

Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры

М.С. Елисеев

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia Kashirskoe Shosse, 34A, Moscow, 115522 Russia

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев
elicmax@ramber.ru

Contacts:
Maksim Eliseev
elicmax@ramber.ru

Поступила 07.02.14

Статья посвящена обсуждению новых рекомендаций по диагностике и лечению подагры, созданных в рамках международной программы «3е инициатива».

Ключевые слова: подагра; рекомендации; гиперурикемия.

Для ссылки: Елисеев МС. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры: простые ответы на простые вопросы. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):141–146.

NEW INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GOUT M.S. Eliseev

The article is devoted to the discussion of the new recommendations for the diagnosis and treatment of gout, which were developed within the international program «3e Initiative».

Keywords: gout; recommendations; hyperuricemia.

Reference: Eliseev MS. New international recommendations for the diagnosis and treatment of gout: simple answers to simple questions. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):141–146.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-141-146>

Всего несколько месяцев назад были опубликованы международные рекомендации по лечению и диагностике подагры [1]. Цель данной статьи — ознакомить читателей с основными положениями рекомендаций и коротко обсудить их.

Основной задачей при создании рекомендаций была попытка максимально адаптировать их для применения в клинической практике, дав простые ответы на наиболее актуальные и часто встречающиеся вопросы, возникающие при диагностике и лечении больных подагрой. Данная задача решалась в рамках так называемой 3е инициативы (Evidence, Expertise, Exchange), планируемой как многонациональное сотрудничество, направленное на разработку практических рекомендаций по ревматологии, касающихся исключительно клинических проблем [2–4].

В создании рекомендаций приняли участие ревматологи 14 стран Европы, Южной Америки и Океании. В первом этапе участвовали 474 практикующих ревматолога, 78 из них сформировали 12 научных комитетов, представляющих все страны-участницы, и были делегированы для голосования, в результате которого были сформированы путем Дельфийского метода 10 ключевых клинических вопросов, относящихся к диагностике и лечению подагры (см. ниже). Затем по каждому вопросу была изучена литература из основных медицинских баз: Medline, Embase, Cochrane CENTRAL, публикаций Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) за 2010–2011 гг. Соответствующие исследования были рассмотрены и обобщены, и затем, после обсуждения и голосования, подготовлен оконча-

тельный вариант рекомендаций. Каждый пункт оценивался по уровню доказательности, по каждому пункту рассчитывался средний уровень согласия по 10-балльной шкале, где 10 баллов соответствовали полному согласию с окончательной формулировкой.

Десять клинических вопросов в рамках 3е инициативы

1. В каких случаях диагноз подагры может быть выставлен на основании клинической картины с применением или без применения лабораторных тестов или методов визуализации и когда необходима идентификация кристаллов?

2. Должны ли мы проводить обязательный скрининг больных с гиперурикемией и/или диагнозом подагры на наличие сопутствующих заболеваний и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний?

3. Какова роль глюкокортикоидов (ГК), колхицина и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ингибиторов интерлейкина 1 (ИЛ1) и парацетамола в лечении острой подагры?

4. Какие изменения образа жизни (например, диета, ограничение потребления алкоголя, уменьшение массы тела, отказ от курения и/или занятия лечебной физкультурой) являются эффективными для лечения и профилактики подагры?

5. Каковы эффективность, соотношение стоимость/эффективность и безопасность уратснижающих препаратов (аллопуринола, фебуксостата, пегуриказы, бензбромарона и пробенецида) в лечении подагры? Какую последовательность или комбинацию уратснижающих препаратов рекомендовать?

6. Какое лечение является наилучшим для предотвращения острого приступа при проведении уратснижающей терапии и как оно должно проводиться? Каково оптимальное время начала уратснижающей терапии после острого приступа подагры?

7. Как сопутствующие заболевания (например, метаболический синдром, кардиоваскулярные желудочно-кишечные болезни, гастроинтестинальные заболевания и почечная недостаточность) влияют на выбор при подагре конкретных препаратов (например, колхицина, аллопуринола и других уратснижающих средств) при остром приступе артрита, хронической подагре и для профилактики острого приступа артрита?

8. Какой должна быть цель лечения и как должны пациенты с подагрой наблюдаться в динамике [например, сообщенный пациентом результат (исход), клинические, биохимические данные и/или методы визуализации]?

9. Как следует справляться с тофусами?

10. Можем ли мы предотвратить подагрический артрит, поражение почек и сердечно-сосудистые события, снижая сывороточный уровень мочевой кислоты (МК) у пациентов с бессимптомной гиперурикемией? Если да, то какими должны быть целевые уровни?

Сразу бросается в глаза, что рекомендации отличаются максимальной лаконичностью: они изложены всего в 10 пунктах, из которых один посвящен диагностике заболевания, два – сопутствующим заболеваниям, шесть – лечению подагры и последний пункт – коррекции бессимптомной гиперурикемии. Для сравнения, наиболее широко используемые в мире рекомендации по диагностике подагры EULAR, опубликованные в 2006 г., включали 10 пунктов, аналогичные рекомендации по лечению – 13 пунктов [5, 6]. В других рекомендациях, опубликованных под эгидой ACR, состоящих из двух частей, суммарно приводится 13 ключевых позиций [7, 8], в модифицированных рекомендациях EULAR – 26 позиций (10 посвящены диагностике и 16 – лечению подагры) [9]. Еще одно существенное отличие от других существующих рекомендаций – попытка дать ответ на принципиальные вопросы, которые считают самыми важными именно практикующие врачи, а не универсальные указания, основанные исключительно на мнении экспертов.

Коротко обсудим каждый пункт рекомендаций.

1. Идентификация кристаллов должна быть выполнена для установления определенного диагноза подагры; если это невозможно, диагноз подагры может быть подтвержден наличием классических клинических признаков [таких как острый артрит I плюснефалангового сустава (ПлФС), тофусы, быстрый ответ на колхицин] и/или выявлением характерных признаков при томографии. Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 8,8 (SD 1,6).

Первая часть этого пункта не вызывает каких-либо сомнений, учитывая, что идентификация кристаллов моноурата натрия – общепризнанный «золотой стандарт» диагностики подагры и быть безапелляционно уверенным в диагнозе подагры можно только в случае их выявления [10]. По сути, и утверждение, что диагноз подагры может быть выставлен на основании классических признаков, можно считать в какой-то степени заимствованным из других рекомендаций. Так, два пункта рекомендаций

EULAR по диагностике подагры посвящены возможности установления диагноза подагры на основании характерных клинических изменений, хотя в них делается акцент на неспецифичность таких признаков (интермиттирующее воспаление I ПлФС и гиперурикемия; острая атака артрита с быстрым развитием выраженной боли и воспаления, достигающая максимума в течение 6–12 ч, особенно при эритеме) [5]. Не является откровением и возможность использовать в качестве диагностического теста быстрый ответ на колхицин: этот пункт в числе одного из четырех был включен еще в Нью-Йоркские классификационные критерии подагры 1967 г. [11]. Однако подобный эффект может наблюдаться и при назначении колхицина больным с пирофосфатной артропатией, что также предполагает необходимость идентификации кристаллов у каждого больного.

Требует пояснения и возможность применения у больных подагрой магнитно-резонансной томографии (МРТ). Действительно, давно известно, что формирование тофусов может происходить уже в самом дебюте подагры и даже до появления типичных признаков артрита [12], однако изображение тофусов, обнаруженных при МРТ, по своей характеристике вариабельно, что осложняет трактовку результатов. Кроме того, наряду с МРТ рассматривается возможность включения в новые классификационные критерии подагры ультразвукового исследования (УЗИ). И хотя чувствительность УЗИ уступает МРТ, простота, дешевизна и доступность метода делают его весьма перспективным для ранней диагностики подагры [13].

2. У пациентов с подагрой и/или гиперурикемией должна быть определена почечная функция и рекомендуется оценка факторов кардиоваскулярного риска. Уровень доказательности – 2c, уровень согласия – 8,4 (SD 2,1).

Ценность этой рекомендации подтверждают данные множества крупных исследований. Так, относительный риск развития подагры у больных с хронической болезнью почек намного выше популяционного [14], при наличии гиперурикемии чаще регистрируются случаи терминальной почечной недостаточности [15], а смертность у больных с хронической болезнью почек при наличии подагры увеличивается четырехкратно [16]. Наконец, необходимость коррекции дозы при приеме больными подагрой аллопуринола, колхицина и НПВП предполагает мониторинг скорости клубочковой фильтрации.

С другой стороны, по данным 25-летнего проспективного исследования подагра, в отличие от гиперурикемии, не являлась предиктором терминальной почечной недостаточности [17].

Не менее важной представляется обязательная оценка факторов кардиоваскулярного риска, частота выявления которых при подагре очень высока [18, 19], что может обуславливать высокий уровень кардиоваскулярной смертности у больных подагрой [20].

3. При остром приступе подагры следует назначать низкие дозы колхицина (до 2 мг в день), НПВП и/или ГК (внутриартикулярно, перорально или внутримышечно в зависимости от сопутствующих заболеваний и риска неблагоприятных реакций). Уровень доказательности – 1b, уровень согласия – 8,9 (SD 2,1).

Данная формулировка при всей своей лаконичности представляется оптимальной. Доказано, что все перечисленные группы препаратов могут с успехом применяться для купирования приступа подагрического артрита, при этом низкие дозы колхицина не менее эффективны, чем высокие, при лучшем профиле безопасности [21], эффективность различных НПВП (как селективных, так и неселективных) сопоставима, не различается также и эффективность НПВП и системного применения ГК при схожем профиле безопасности [22, 23]. В рекомендации не сказано о возможности применения для купирования артрита ингибиторов ИЛ1, что может быть особенно актуально при наличии противопоказаний к применению НПВП, ГК и колхицина [24].

- 4. Пациентам следует рекомендовать здоровый образ жизни, включая снижение избыточной массы тела, регулярное выполнение физических упражнений, отказ от курения, отказ от излишнего приема алкоголя и подслащенных сахаром напитков. Уровень доказательности – 5, уровень согласия – 8,5 (SD 1,7).**

Не ставя под сомнение данное утверждение, следует отметить низкий уровень его доказательности. Так, данных объективных исследований, подтверждающих, что вмешательство в образ жизни может благоприятно повлиять на течение заболевания, нет. До сих пор есть только одно небольшое исследование, показавшее, что низкокалорийная диета с обычным количеством белка у больных подагрой помимо уменьшения массы тела может приводить к снижению сывороточного уровня МК и частоты приступов артрита [25]. В другой недавней работе было показано, что прием сухого обезжиренного молока может снижать частоту приступов артрита в той же степени, что и две молочные фракции (гликомакропептид и экстракт молочного жира G600) [26]. В целом же можно говорить о том, что в этот пункт рекомендаций были экстраполированы некоторые постулаты современного отношения к отдельным компонентам образа жизни, сформированные на основании крупных эпидемиологических исследований.

- 5. Аллопуринол должен быть препаратом первой линии уратснижающей терапии; в качестве альтернативы могут использоваться урикозурики (например, бензбромарон, пробенецид) или фебуксостат; уриказ в качестве монотерапии должна рассматриваться только у больных с тяжелой подагрой, у которых все другие формы терапии не эффективны или противопоказаны. Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 9,1 (SD 1,3).**

Казалось бы, ничто не мешает рассматривать урикозурики и фебуксостат как препараты первой линии терапии. Так, бензбромарон был эффективен у пациентов, которые не могли достичь целевого уровня МК при терапии аллопуринолом [27], а при назначении средних доз препаратов (100 мг бензбромарона и 300 мг аллопуринола) целевой уровень МК достигался при приеме бензбромарона в два раза чаще [28]. Точно так же фебуксостат в дозах от 80 до 240 мг/сут был более эффективен, чем аллопуринол по 300 мг/сут при нормальной почечной функции и 100–200 мг/сут при ее снижении при схожем профиле безопасности [29–31]. Более того, в от-

личие от аллопуринола, титровать дозу бензбромарона и фебуксостата не требуется. Тем не менее высокая стоимость этих препаратов в сравнении с аллопуринолом, относительно высокая частота поражения печени при назначении бензбромарона позволяют рассматривать именно аллопуринол в качестве препарата первой линии терапии.

Высокая эффективность пеглотиказы отчасти нивелируется плохой переносимостью и частыми обострениями артрита [32]. Препараты уриказы следует применять только у отдельных пациентов с подагрой в случае отсутствия других терапевтических возможностей; они могут быть показаны больным с лейкемией, лимфомой, солидными злокачественными образованиями, которые получают противоопухолевую терапию, приводящую к гиперурикемии.

- 6. Когда назначается уратснижающая терапия, пациент должен быть проинструктирован о возможном риске обострений артрита и их терапии. Профилактика должна проводиться при помощи колхицина (до 1,2 мг/сут), а при наличии противопоказаний для его назначения или плохой переносимости могут быть использованы НПВП или низкие дозы ГК. Продолжительность профилактики зависит от индивидуальных особенностей пациента. Уровень доказательности – 5, уровень согласия – 8,1 (SD 2,1).**

Увеличение частоты приступов артрита после начала уратснижающей терапии в течение первых недель, иногда месяцев, остается одной из основных проблем терапии подагры. Увеличение частоты приступов не зависит от выбора конкретного препарата, может наблюдаться при назначении аллопуринола, фебуксостата, пробенецида, пеглотиказы [33–35] и не должно быть для пациента неожиданным.

Данных о возможности предотвращать обострения артрита при назначении антигиперурикемической терапии очень мало. Как препарат выбора при их профилактике в настоящее время рассматривается колхицин. Всего два рандомизированных контролируемых исследования показали возможность уменьшения частоты приступов артрита при использовании его в низких дозах (0,6–1,5 мг/сут) в течение 3–6 мес после начала антигиперурикемической терапии в сравнении с плацебо [36, 37]. Доказательств, что НПВП и ГК могут быть эффективны для профилактики обострений при инициации антигиперурикемической терапии, пока нет, и при их назначении с этой целью мы можем опираться лишь на собственный опыт.

Длительность терапии должна подбираться индивидуально, может зависеть от скорости достижения нормурикемии, частоты приступов артрита, наличия и размеров тофусов. Нет консенсуса относительно того, когда после приступа артрита следует начинать антигиперурикемическую терапию. Принято инициировать прием антигиперурикемических препаратов не ранее чем через 2–4 нед после полного купирования приступа артрита, начиная с низких доз, постепенно увеличивая дозу до достижения целевого уровня МК в сыворотке, при тщательном мониторинге уровня МК, почечной функции и неблагоприятных реакций [38], но это не подтверждено данными исследований.

7. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью аллопуринол может быть использован при тщательном мониторинге неблагоприятных реакций, с назначения низкой начальной дозы (50–100 мг) и титрованием до достижения целевого сывороточного уровня МК. Фебуксостат и бензбромарон – альтернативные препараты, которые могут быть использованы без регулирования дозы. *Уровень доказательности – 4, уровень согласия – 8,5 (SD 1,7).*

Эта рекомендация поддерживает постепенно укрепляющееся мнение, что дозы аллопуринола у больных подагрой со сниженной почечной функцией могут превышать обычно рекомендуемые. Два небольших исследования показали, что постепенное увеличение дозы аллопуринола у больных со сниженной функцией почек позволяет чаще достигать целевого уровня МК без серьезных неблагоприятных реакций [39, 40] по сравнению со стандартной схемой дозирования [41]. Есть данные, что у больных подагрой со сниженной функцией почек фебуксостат [30, 31] и бензбромарон [42] чаще, чем аллопуринол, позволяют достигать целевого уровня МК. Возможно и сочетанное назначение аллопуринола и бензбромарона, за исключением случаев тяжелой почечной недостаточности [43].

8. Цель лечения – сывороточный уровень МК ниже 0,36 ммоль/л (6 мг/дл) и, в конечном счете, отсутствие атак подагрического артрита и рассасывание тофусов; мониторинг должен включать контроль сывороточного уровня МК, частоты приступов артрита и размеров тофусов. *Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 9,0 (SD 1,8).*

В формулировку включены две цели лечения, дополняющие друг друга. Есть достаточно доказательств, что сывороточный уровень МК коррелирует с частотой приступов артрита, ростом тофусов, а снижение этого показателя приводит к урежению острых приступов артрита и уменьшению тофусов. При этом за точку насыщения принято принимать указанный уровень МК (0,36 ммоль/л), однако нет никаких доказательств, что целью терапии не следует считать более низкие уровни МК и для определения оптимального значения этого показателя данных пока недостаточно [44]. Та же целевая сывороточная концентрация МК указана и в рекомендациях EULAR [6], однако рекомендации по лечению подагры Британского общества ревматологов и Британского общества лиц, оказывающих профессиональную медицинскую помощь в области ревматологии, предлагают считать целью лечения более низкий уровень МК (0,3 ммоль/л) [45].

Рекомендация также не определяет и конкретных инструментов оценки. Так, нет ответа, насколько часто должен проводиться мониторинг, что считать за типичный приступ артрита у больных с хроническим артритом (например, частота приступов может быть невелика, но их продолжительность может быть длительной, часто при слабой или умеренной интенсивности боли), достаточно

ли визуальной оценки наличия подкожных тофусов или для контроля за их уменьшением необходимо проведение инструментальных методов исследования.

9. Для устранения тофусов следует обеспечить устойчивый сывороточный уровень МК, предпочтительно ниже 0,30 ммоль/л (5 мг/дл); оперативное лечение требуется лишь в отдельных случаях (например, при компрессии нервов или других мягких тканей, а также при развитии инфекции). *Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 9,2 (SD 1,4).*

Чем ниже уровень МК, тем выше скорость, с которой тофусы уменьшаются в размерах, что указывает на необходимость более низкого целевого уровня МК при наличии тофусов [46]. Каких-либо серьезных исследований, посвященных хирургическому лечению тофусов, нет, и с мнением экспертов, сформулированном в рекомендации, трудно не согласиться. Кроме того, при хирургическом удалении тофусов часто развиваются осложнения в виде плохо заживающих свищевых ходов, а также некротических изменений в области наложенных швов [47].

10. Фармакологическое лечение бессимптомной гиперурикемии для профилактики подагры, заболеваний почек или сердечнососудистых событий не рекомендуется. *Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 8,6 (SD 2,5).*

Учитывая, что исследования, посвященные профилактике подагры или сердечнососудистых заболеваний путем коррекции гиперурикемии, отсутствуют, а влияния на скорость клубочковой фильтрации прием аллопуринола не оказывал у пациентов ни с исходно нормальной, ни со сниженной функцией почек [48–50], этот пункт рекомендаций на сегодняшний день полностью оправдан.

Нет сомнений, что подагра – болезнь, которая должна быть в подавляющем большинстве случаев излечима или контролируема. Тем не менее качество ведения больных до сих пор по разным причинам оставляет желать лучшего. Безусловно, представленные рекомендации не позволяют ответить на все стоящие перед клиницистом вопросы, и нет уверенности, что они превосходят опубликованные ранее. Но, тем не менее, можно надеяться, что их потенциальная польза будет реализована и позволит улучшить работу практических врачей по диагностике, лечению и профилактике подагры.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sivera F, Andres M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):328–35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203325.
2. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1086–93. DOI: 10.1136/ard.2008.094474.
3. Machado P, Castrejon I, Katchamart W, et al. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):15–24. DOI: 10.1136/ard.2010.130625.
4. Whittle SL, Colebatch AN, Buchbinder R, et al. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(8):1416–25. DOI: 10.1093/rheumatology/kes032. Epub 2012 Mar 24.
5. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2006 Oct;65(10):1301–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.055251>.
6. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2006 Oct;65(10):1312–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.055269>.
7. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1431–46. DOI: 10.1002/acr.21772.
8. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1447–61. DOI: 10.1002/acr.21773.
9. Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC, et al. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad Med.* 2011 Nov;123(6 Suppl 1):3–36. DOI: 10.3810/pgm.2011.11.2511.
10. Барскова ВГ. Рациональные подходы к диагностике подагры (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги). Современная ревматология. 2007;(1):10–2. [Barskova VG. Rational approaches to diagnosing gout (according to the European League Against Rheumatism Guidelines). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2007;(1):10–2. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2007-432>.
11. Decker JL. Report from the subcommittee on diagnostic criteria for gout. In: Bennett PH, Wood PHN, editors. Population studies of the rheumatic diseases – Proceedings of the third International Symposium New York, June 5–10, 1966. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation; 1968. P. 385–7.
12. Shmerling RH, Stern SH, Gravalles EM, Kantrowitz FG. Tophaceous deposition in the finger pads without gouty arthritis. *Arch Intern Med.* 1988 Aug;148(8):1830–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1988.00380080102027>.
13. Mathieu S, Pereira B, Couderc M, Soubrier M. Usefulness of ultrasonography in the diagnosis of gout: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct;72(10):e23. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204108.
14. Krishnan E. Chronic kidney disease and the risk for incident gout among middle aged men: A seven-year prospective observational study. *Arthritis Rheum.* 2013 Dec;65(12):3271–8. DOI: 10.1002/art.38171.
15. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al. Significance of hyperuricaemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(4):642–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.06.006>.
16. Teng GG, Ang LW, Saag KG, et al. Mortality due to coronary heart disease and kidney disease among middle-aged and elderly men and women with gout in the Singapore Chinese health study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):924–8. DOI: 10.1136/ard.2011.200523.
17. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2009 Feb 23;169(4):342–50. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.605.
18. Барскова ВГ, Ильиных ЕВ, Елисеев МС и др. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой. Ожирение и метаболизм. 2006;3:40–4. [Barskova VG, Ilynykh EV, Eliseev MS, et al. Cardiovascular risk at patients with gout. *Ozhirenie i metabolizm*. 2006;3:40–4. (In Russ.)]
19. Барскова ВГ, Елисеев МС, Денисов ИС и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):15–8. [Barskova VG, Eliseyev MS, Denisov IS, et al. The rate of metabolic syndrome and comorbidities in patients with gout: data of a multicenter trial. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):15–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1287>.
20. Eliseev MS, Denisov IS, Gluhova SI, Barskova VG. Independent risk factors for cardiovascular events in male patients with gout: results of the 7-year prospective follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):95.
21. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, 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 Apr;62(4):1060–8. DOI: 10.1002/art.27327.
22. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomized equivalence trial. *Lancet.* 2008 May 31;371(9627):1854–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60799-0.
23. Man CY, Cheung ITF, 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.11.014>.
24. Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1β) – прорыв в возможностях противовоспалительной терапии при подагре. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):428–31. [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL. Canakinumab (an interleukin 1β inhibitor) is a breakthrough in the possibilities of anti-inflammatory therapy for gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):428–31. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1255>.
25. Desein PH, Shipton EA, Stanwix AE, et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:539–43. DOI: 10.1136/ard.59.7.539.

26. Dalbeth N, Ames R, Gamble GD, et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):929–34. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200156.
27. Reinders MK, van Roon EN, Jansen TL, et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):51–6. DOI: 10.1136/ard.2007.083071.
28. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, 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(6):892–7. DOI: 10.1136/ard.2008.091462.
29. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2450–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050373>.
30. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, 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 Nov 15;59(11):1540–8. DOI: 10.1002/art.24209.
31. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63. DOI: 10.1186/ar2978.
32. Sundry JS, Baraf HS, Yood RA, 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 Aug 17;306(7):711–20. DOI: 10.1001/jama.2011.1169.
33. Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, et al. Serum urate levels and gout flares: Analysis from managed care data. *J Clin Rheumatol*. 2006 Apr; 12(2):61–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.rhu.0000209882.50228.9f>.
34. Perez-Ruiz F. Treating to target: A strategy to cure gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 May;48 Suppl 2:ii9–ii14. DOI: 10.1093/rheumatology/kep087.
35. 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 Dec;32(14):2386–97. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.01.008.
36. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gout arthritis. *J Rheumatol*. 2004 Dec;31(12):2429–32.
37. Paulus HE, Schlosstein LH, Godfrey RG, et al. Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout: a placebo-controlled study of probenecid-treated patients. *Arthritis Rheum*. 1974 Sep–Oct;17(5):609–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780170517>.
38. Neogi T. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med*. 2011 Feb 3;364(5):443–52. DOI: 10.1056/NEJMcpl001124.
39. Vazquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2001 Oct;60(10):981–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.10.981>.
40. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum*. 2011 Feb;63(2):412–21. DOI: 10.1002/art.30119.
41. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984 Jan;76(1):47–56. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90743-5](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(84)90743-5).
42. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment. An open, randomized, actively controlled. *J Clin Rheumatol*. 1999 Apr;5(2):49–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00124743-199904000-00003>.
43. Hosoya T, Ichida K, Tabe A, et al. Combined therapy using allopurinol and benzbromarone for gout and hyperuricemia complicated with renal disorder. *Jpn J Rheumatol*. 1992;4:77–90.
44. Perez-Ruiz F, Liote F. Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout? *Arthritis Rheum*. 2007 Oct 15;57(7):1324–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23007>.
45. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Aug;46(8):1372–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem056a>.
46. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum*. 2002 Aug;47(4):356–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10511>.
47. Павлов ВП, Асин БА, Макаров СА, Матушевский ГА. Хирургическое лечение хронической подагры. Научно-практическая ревматология. 2000;38(3):54–6. [Pavlov VP, Asyn BA, Makarov SA, Matushevskiy GA. Khirurgicheskoe lechenie khronicheskoy podagry. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2000;38(3):54–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2000-1448>.
48. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol*. 2007;39(4):1227–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-007-9253-3>.
49. Kanbay M, Huddam B, Azak A, et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Aug;6(8):1887–94. DOI: 10.2215/CJN.11451210.
50. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis*. 2006 Jan;47(1):51–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.10.006>.