

ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ ЗА ДИЈАГНОЗУ И ЛЕЧЕЊЕ ГИХТА

Радна група :

Руководилац:

Проф. Бранислава Глишић, Клиника за реуматологију, Војномедицинска академија,
Црнотравска 17, Београд

Секретар:

Асс. Горица Ристић, Клиника за реуматологију, Војномедицинска академија,
Црнотравска 17, Београд

Чланови:

Проф. Душан Стефановић : Клиника за реуматологију, Војномедицинска академија,
Црнотравска 17, Београд

Проф. Тања Илић: Клиника за нефрологију и клиничку имунологију , КЦ Војводине,
Хајдук Вељка 1, Нови Сад

Доц. Марија Радак-Перовић, Институт за реуматологију, Ресавска 69, Београд

Доц. Бојана Стаменковић, Институт за лечење и рехабилитацију Нишка Бања , Српских
јунака 2, Нишка Бања

Др Душан Јандрић, Клиника за реуматологију, Војномедицинска академија,
Црнотравска 17, Београд

Др Сузана Јандрић, ДЗ Нови Београд, Нехруова 53

Др Снежана Плавшић, Институт за јавно здравље Србије, Др Суботића 5

САДРЖАЈ:

	Страна
КЛАСИФИКАЦИЈА ПРЕПОРУКА	1
УВОД	2
ЕПИДЕМИОЛОГИЈА	2
ПАТОГЕНЕЗА	3
ФАКТОРИ РИЗИКА	3
КЛИНИЧКА СЛИКА	4
ДИЈАГНОЗА	5
ЛЕЧЕЊЕ	7
1. ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ	7
2. ЛЕЧЕЊЕ ХИПЕРУРИКЕМИЈЕ	7
2.1. Хигијенско дијететски режим	7
2.2. Фармакотерапија	8
2.2.1. Принципи примене alopurinola	11
2.2.2. Принципи примене febuxostata	11
2.2.3. Урикозурици	11
2.2.4. Pegloticase	12
3. ЛЕЧЕЊЕ АКУТНОГ АРТРИТИСА	12
3.1. Основни принципи	13
3.2. Нестероидни антиинфламаторни лекови	13
3.3. Кортикостероиди	13
3.4. Колхицин	14
4. ПРОФИЛАКСА НАПАДА АРТРИТИСА	14
5. ЛИТЕРАТУРА	15

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 мета анализа, мултицентричних, добро дизајнираних контролираних 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 одредјена процедура или терапија употребљива или корисна.
- II Стања где су мишљења и докази супростављени
- IIa Процена ставова/доказа је у корист употребљивост
- 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). Преваленца болести је око 3% (4). Инциденца и преваленца гихта су последњих година у многим земљама у порасту (4,5). Пораст броја оболелих се објашњава променама навика у исхрани и повећањем инциденце коморбидитета који утичу на појаву хиперурикемије (7-10). Комплексни коморбидитет значајно 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 дијагностикованих болесника добија адекватне савете и терапију.

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

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

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

А-1

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

Гихт је најчешћи артритис код мушкараца и жена у менопаузи. Мушкарци обољевају 3-4 пута чешће што се објашњава урикозуричким ефектом естрогена.

Преваленца гихта је око 3% (12-16).

Годишња инциденца је различита код особа са различитим степеном хиперурикемије. Уколико је серумска концентрација МК $\geq 500 \mu\text{mol/l}$ преваленца је око 5%.

В-Ша

Гихт се веома ретко јавља код особа млађих од 45 година (1,8/1000). Код старијих од 65 година оболева 30,8/1000 особа. Код мушкараца старијих од 75.г. преваленца гихта се одвојено одговарајуће.

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

ПАТОГЕНЕЗА

А-1

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 се дневно ствара 250-750 mg. У физиолошким условима 98% МК је у јонизованој форми урата.

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

Хиперурикемија се дефинише као серумска концентрација МК $> 360 \mu\text{mol/l}$. При рН крви 7.4 праг растворљивости је концентрација $\geq 408 \mu\text{mol/l}$. Кристалиуацију МК провоцирају смањење рН 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 инфламозоми 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 хиперурикемију су смањена екскреција, а у свега 10% појачано стварање (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 свих су то тиазидни диуретици, диуретици Хенлеове петље, β 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 је смањење екскреције због пораста лактата (24,25).

Други, ређи узрок хиперурикемије је појачано стварање због деструкције ћелија у лимфо и мијелопролиферативним болестима, полицитемији и хемолитичкој болести. Неки лекови такође појачавају стварање МК (цитостатици, варфарин, витамина Б12). Хиперурикемија се често налази код особа које болују од псоријазе што се објашњава појачаним стварањем због деструкције челија. Мокрачна киселина се појачано ствара и код особа које конзумирају намирнице богате пуринима (црвена меса, изнутрице, морски плодови, сокови богати фруктозом) и које конзумирају веће количине алкохолних пића. Због високог садржаја гванозина пиво је чешће узрок хиперурикемије од других алкохолних пића (26-29).

Табела 1. Узроци хиперурикемије

Хипосекреција (90%)
<ul style="list-style-type: none"> • болест бубрега • аспирин, диуретици, етамбутол, пипразинамид, циклоспорин, β-блокатори)
Хиперпродукција (10%)
<ul style="list-style-type: none"> • дефицит хипоксантин гуанин фосфорибозил трансферазе а хиперактивност фосфорибозил профосфат синтетазе • деструкција ћелија у току лечења мијело и лимфопрлиферативних болести • цитотоксични лекови, варфарин, вит Б12 • полицитемија вера, хемолитичка болест, псоријаза • дијета богата пуринима, конзумирање алкохола

КЛИНИЧКА СЛИКА

А-1

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 који покрећу каскаду

запаљења које резултира акутним артритисом. Период између два напада артритиса се назива интеркритички период.

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

У 80% случајева први напад артритиса је моноартикуларан.

Код > 50 % болесника први атак артритиса се јавља на I метатарзофалангеалном зглобу (подагра).

Болешћу може бити захваћен сваки периферни зглоб. Зглобови ноу су предилекциона места за таложење кристала МК. Код жена у постменопаузи артритис се може јавити и на дисталним интерфалангеалним зглобовима.

Акутни артритис је некада праћен субфебрилношћу, дрхтавицом и слабошћу.

Напад обично почиње ноћу.

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

Нелечен, први напад уричког артритиса пролази за 3-14 дана.

Други атак артритиса се код већине болесника 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 који изазивају хронично запаљење. Хронично запаљење временом доводи до фиброзе и инсуфицијенције бубрега. Интерстицијалне и гломерулске промена могу настати и без кристализације. Промене личе онима у дуготрајној артеријској хипертензији. Код болесника који имају хроничну појачану екскрецију МК, нарочито када је рН урина снижен, могу се створити уратни кемеци. Они чине 5-10% свих бубрежних каменаца.

ДИЈАНОЗА

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

В-1 Ако се артритис зглоба на нози развио нагло и максимални интензитет достигао унутар 6-12 сати, нарочито ако је зглоб црвен, највероватније се ради о атаку гихта.

Исте или сличне карактеристике имају и други 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 ихта је сигурна само ако су доказани лрстали МК у синовијској течности или тофусу (38-40).

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

В-І Ако болесник има рецидивски артритис І метатарзофалангеалног зглоба и хиперурикемију дијагноза гихта има сензитивност 96%, а специфичност 97%. Код ових болесника није неопходно инсистирати на доказивању кристала МК у зглобу.

В-Іа Ако је болесник са акутним артритисом фебрилан и има леукоцитозу диференцијално дијагностички увек треба раумишљати о септичком артритису. У оваквим случајевима синовијску течност обавезно треба бактериолошки прегледати (42). Гихт и сепса могу постојати истовремено. Без обзира на хиперурикемију и доказ кристала МК у зглобу, код најмање сумња на септички артритис треба урадити бактериолошки преглед синовијске течности.

В-Іб Одређивање серумске концентрације МК није довољно нити за потврду нити за искључење дијагнозе гихта (43-47). Специфичност налаза хиперурикемије је 91%. Хиперурикемија јесте најважнији фактор ризика за настанак гихта и учесталост артритиса расте са порастом концентрације МК у серуму. Све особе са хиперурикемијом, међутим, никада нису имале артритис. Супротно овоме неки болесници у акутном нападу гихта имају нормалне концентрације МК у серуму. Објашњење се налази у појачаној екскрецији урином током акутног напада. Друго могуће објашњење је да се МК у серуму због акутне упале, супротно реактантима акутне фазе, смањује.

В-Іа Одређивање екскреције МК има значаја само код одређене групе болесника. То су особе код којих је гихт почео пре 25. године живота, које имају реналну калкулозу и позитивну породичну анамнезу за појаву гихта у млађем узрасту. Гихт код тако младих мушкараца може бити део урођеног поремецаја познатог као Lesch-Nyhanov синдром. Хиперсекреција МК код ових болесника доводи до опструктивне уропатије (48,49).

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

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

В-Іа Употреба ултразвука у реуматологији је у експанзији. Нетофацеозни депозити кристала мононатријум урата на површини зглобне рскавице 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 Доказано је да кристали МК покрећу инфламацију. 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 ствојстава изазива артритис, метаболички синдром, артеријску хипертензију и коронарну болест.

A-I Свих болесници са запаљенских реуматским болестима имају повећан ризик од кардиоваскуларних болести. Најнеповољнији профил је код болесника са гихтом (57-69). Епидемиолошке студије показују да > 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. Са друге стране инсулинска резистенција смањује клиренс мокраћне киселине и доводи до хиперурикемије.

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

ЛЕЧЕЊЕ

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

1. ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ

C-I Сви болесници са гихтом треба да буду упознати са природом болести. Важно је да знају да гихт настаје убог 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 болесника са гихтом су у високом проценту присутна различита коморбидна стања. 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 пацијент узима превентивно никада не укидати.

Одлуку о лечењу треба донети након процене болести на основу броја и тержине акутних напада 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-И Крајњи циљ лечења гихта је елиминација депозита кристала МК. То се може постићи само ако је концентрације мокраћне киселине у серуму $< 360 \mu\text{mol/l}$ (70-73). При овим концентрацијама ризик од појаве акутног артритиса и годишња учесталост напада се свде на минимум.

Први корак у регулисању хиперурикемије је промена животних навика и придржавање дијетеском режиму. Саветује се исхарана сиромашна пуринама и фруктозом.

С-И 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 (75-78).

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

В-Иа Употребу алкохолних пића треба свести на минимум. Препорука се нарочито односи на пиво (Табела 3.). Горња дозвољена граница алкохола за мушкарце је 4 јединице дневно а за жене 3 јединице.

В-Иа Веома је важно да болесници узимају 1-1.5 l воде у току дана. Адекватном хидратацијом се поспешује гломерулска филтрација и смањује могућност кристализације МК у тубулима. Уносом течности се одржава адекватна количина синовијске течности и тако спречава кристализација мокраћне киселине у зглобу.

С-И Забрањена је употреба сокова богатих фруктозом.

В-И Препоручују се намирнице сиромашне мастима .

С-И 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 атаке артритиса (81-84). Дијета и редовно вежбање могу смањити урикемију за 10–18% .

А-И, С-И Фармакотерапија је индикована код болесника који имају један или више тофуса, најмање два атака артритиса годишње, хроничну бубрежну инсуфицијенцију 2. степена и/или уролитијазу (Табела 4.)

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

A-I Болесници који појачано стварају мокраћну киселину треба да узимају инхибиторе ксантин оксидазе.

A-I Код болесника са нормалним клиренсом креатинина који имају смањену екскрецију МК индикувана је примена урикозурика.

Табела 2. Категоризација намирница у односу на садржај пурина

ДОЗВОЉЕНЕ (до 50 mg пурина/100g)	УМЕРЕНО ДОЗВОЉЕНЕ (50-150mg пурина/100g)	ЗАБРАЊЕНЕ (150-1000mg пурина/100g)
јаја	шпаргла	инђуни
ораси, кикирики бутер	карфиол	сардине
сиреви са мало масти	спанаћ	скуша
обрано млеко или 1%	махунасто поврће	туна
супе и чорбе без меса	печурке	харинга
поврће	овас и овсена каша	бакалар
воће и воћни сокови	пшеничне клице и мекиње	шкољке
хлеб	интегрално брашно	дивљач
пасте	пилетина	изнутрице
пиринач	пачетина	сосови са месом
корнфлекс	пастрмке	квасац
кокице		
вода		
чај		
кафа		
шећер		
маст и уље		

Табела 3. Дозвољене количине алкохолних пића

Пиће	Јачина у %	Количина у ml	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 ≥ 2 атака акутног артритиса годишње A-I хронична бубрежна инсуфицијенција 2. Степена C-I 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 (allopurinol или febuxostat) A-I Алтернатива су урикозурици B-I</p>

A-I Лекови првог избора за нормализовање концентрације МК су инхибитори ксантин оксидазе. Одобрени allopurinol и febuxostat (85-92).

B-I У случају контраиндикација или интолеранције алтернатива инхибиторима ксантин оксидазе су урикозурици. Лек првог избора је пробенецид. Не препоручује се код болесника са клиренсом креатинина $<50 \text{ ml/min}$.

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

C-I Урикемију треба контролисати на 2-5 седмица док се титрира доза лека. Када се постигне задовољавајућа урикемија контроле су на 6 месеци. Редовним контролама се поуздано прати и приврженост терапији (95,96).

A-I Концентрација МК треба да буде $< 360 \mu\text{mol/l}$ код свих болесника.

B-I 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 лечењу хиперурикемије. Дозира се према клиренсу креатинина. Може преципитирати акутни артритис убог чега је неопходна адекватна антиинфламаторна терапија.

В-І Почетна доза је 100 mg дневно. Овом дозом се избегава рани релапс артритиса и смањује на минимум могућност тешке хиперсензитивне реакције. Код болесника са хроничном бубрежном болести почетна доза је 50 mg. Дозу се повећава сваке 2-5 седмице до максималне којом се одржава препоручена концентрација МК.

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

В-І Лекар и пацијент на време треба да препознају нежељене реакције лека (свраб, кожни осип, фебрилност, еозинофилија, пораст трансминаза и азотних материја). Учесталост хиперсензитивне реакције је око 1:1000. Чешћа је код болесника који користе тијаздине диуретике и имају бубрежну инсуфицијенцију. Клиничка слика варира од Stevens-Johnsonovог синдрома и токсичне епидермалне некролизе до системске болести која може имати фаталан исход (97). У највећем броју случајева се јавља у првих 180 дана примене лека.

2.2.2. Принципи примене febuxostata

А-І Febuxostat је нови орални, непурински селективни инхибитор и редукованог и оксидованог облика ксантин оксидазе регистрован за лечење гихта (98-109). Примарно се метаболише у јетри па дозу није потребно прилагођавати све док је клиренс креатинина > 30 ml.

Алтернатива је алопуринолу код болесника са бубрежном инсуфицијенцијом, код оних где је изостао ефекат или су се испољили нежељени ефекти аlopurinola.

Примена febuxostata носи већи и ризик од тромбоемболијских компликација.

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

А-І Због могућности преципитације акутног артритиса саветује се антиинфламаторна профилакса током првих 6 месеци..

2.2.3. Урикозурици

С-І Предуслов примене урикозурика је нормална бубрежна функција.

В-І Код болесника код којих је контраиндикована примена инхибитора ксантин оксидазе, који имају нежељене ефекте на ту групу лекова или максималним дозама није постигнут ефекат треба применити урикозурике. Лек првог избора је probenecid (110). Урикозурички ефекат имају и fenofibrat i лосартан (Табела 5).

C-I Код болесника са хиперсекрецијом МК примена урикозурика је контраиндикувана. Зато увек шре примене треба проверити екскрецију МК (111).

C-I Примена потентних урикозурика је контраиндикувана код болесника са уролитијазом.

Уз урикозурике је неопходана алкализација урина и повећан унос течности.

Табела 5. Лекови са урикозуричким ефектом

Лек	Дневна доза
probenecid	почетна 2x250 mg
sulfinpyrazon	почетна 100-200 mg
losartan	50 mg
fenofibrat	160 mg

B-I Код рефрактерних случајева гихта где је изостао ефекат монотерапије треба покушати са комбинованом применом инхибитора ксантин оксидазе и урикозурика (112).

2.2.4. Pegloticase

A-I Када болесник има тежак, тофацеозни гихт а лечење инхибитприма ксантин оксидазе и/или урикозурицима није дала ефекат, или је болесник не толерише или су се испоњили нежељени ефекти индикувана је примена уролитика.

Pegloticase је рекомбинантна уриказа модификована полиетилен гликолом. Катализује оксидацију МК у алантоин који је инертни метаболит пурина растворљив у води који се иуличује урином.

Снижавање концентрације МК је дозно зависно. У дози од 8 до 12 mg у облику интравенске инфузије ефикасно смањује уратемију (113-115).

A-I Након примене peglotikaze 45% болесника је изгубило најмање један тофус.

A-I У току примене лека се могу јавити инфузиона реакција, мучнина и повраћање, бол у грудима, екхимозе и веома ретко анафилактичка реакција.

У прва три месеца примене лека могућа је егзарцербација гихта. Антиинфламаторна профилакса се спроводи 6 месеци.

3. ЛЕЧЕЊЕ АКУТНОГ АРТРИТИСА

C-I Акутни урички артхритис се лечи медикаментно.

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

3.1.Osnovni principi

C-I. Лечење акутног артритиса треба започети унутар 24 сата .

C-I Терапија хипоурицима се не прекида у акутном нападу.

B-IIa Болесници треба да буду едуковани да започну терапију беу консултације лекара.

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

A-I Код болесника са благим до умереним болом и захваћеним малим зглобовима или 1-2 велика зглоба лечење треба започети монотерапијом са НСАИЛ, кортикостероидима или колхицином. Избор зависи од процене и одлуке лекара који је лек најадекватније за болесника и спремности болесника да препоручену терапију користи.

C-I Предност треба дати кортикостероидима код болесника са хроничном болешћу бубрега или јетре.

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

C-I 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.

B-IIa Локална примена леда је корисна додатна мера у лечењу акутног гихта (50).

3.2.Нестероидни антиинфламаторни лекови

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

A-I Традиционално се у лечењу акутног артритиса предност даје напроксену и индометацину. Ефикасност појединих НСАИЛ се клинички 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 *etoricoxiba* у дневној дози од 120 mg и *celecoxiba* у дози до максимално 800 mg дневно.

3.3. Кортикостероиди

B-IIa Ако су захваћена 1-2 велика углоба кортикостероиди се могу применити интрартикуларно. Интрартикуларна примена се може комбиновати са НСАИЛ, кортикостероидима перорално и колхицином. Не препоручује се комбинација са НСАИЛ због синергистичког негативног дејства на гастроинтестинални тракт.

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

A-I За пероралну примену треба користити преднизон или преднизолон у дози 0.5mg/kg 5-10 дана.

B-I Доза од 0.5 mg/kg се може дати 5 дана а затим постепено смањити до потпуног укидања током 7-10 дана.

C-I Један од могућих начина давања је примена 60 mg триамцинолон ацетата интрамускуларно првог дана а затим се наставља са пероралном применом преднизона или преднизолона 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 захваћено 1-2 зглоба. Код полиартритиса практиковати интрамускуларно давање.

3.4. Колхицин

C-I Колхицин се примењује за лечење акутног напада артритиса који не траје дуже од 36 сати. Интравенска примена лека и високе дозе се више не примењују.

B-I, C-I Акутни напад се успешно може прекинути ако се лек узме у почетној дози од 1-1.2 mg. Након сат времена се узима 0.5-1.2 mg, а затим наставља 0.5-1.5 mg дневно. Доза се коригује ако је клиренс креатинина <50 мл/мин.

4. ПРОФИЛАКСА НОВИХ НАПАДА АРТРИТИСА

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

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

A-I Први избор је колхицин. Препоручена доза је 0.5-0.6 mg 1-2x 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 малим дозама кортикостероида (<10 mg/d преднизона).

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 AJ. Epidemiology of gout. *Cleve Clin J Med.* 2008;75(suppl 5):S9-S12.
- 5.Wallace KJ, 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;31:1582-1587.
- 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. 64:267–272
- 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. Jlin K C, Jlin H Y, Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J Rheumatol* 2000. 27:1045–1050.
- 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 JI, 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;65:215-221.
- 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. 47:610–613.
- 19.Puig J G, Mateos F A, Jimenez M JI, Ramos T H. Renal excretion of hypoxanthine and xanthine in primary gout. *Am J Med* 1988. 85:533–537.
- 20.Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006;440:237-241
- 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;165:742-748.
- 24.Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet.* 2004;363:1277-1281.

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;119:800.e13–8.
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;350:1093-1103.
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;59:109-116.
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 AJ, 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 JI, 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 JI, Edwards NJ; 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; 12:376–380.
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; 61:493–498
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; 22:559–560.
42. Yu KH, Luo SF, Jliou JIB, Wu Y J J, Tsai W P, Chen J Y. et al Concomitant septic and gouty arthritis - an analysis of 30 cases. *Rheumatology* 2003; 42:1062–1066.
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. 259:1095–1099.
44. McCarty D J. Gout without hyperuricemia. *JAMA* 1994. 271:302–303.]
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. 29:1950–1953.
46. Jogan J A, Morrison E, McGill P E. Serum uric acid in acute gout [see comment]. *Ann Rheum Dis* 1997. 56:696–697.
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. 21:700–704.
48. McBride, Rigden S, Haycock GB. Presymptomatic detection of familial juvenile hyperuricemic nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 1998;12:357-364
49. Schwarth CN. Diagnosis and management of acute gout. *Med Health RI* 2009;92:356-8
50. Conway N, Barthelemy C R, Nakayama D A, Carrera G F, Lightfoot R W, Wortmann R JI. Gouty arthritis: a prospective radiographic evaluation of sixty patients. *Skel Radiol* 1984. 11:1–8.
51. Bloch C, Hermann G, Yu T F. A radiologic reevaluation of gout: a study of 2000 patients. *Am J Roentgenol* 1980. 134:781–787.
52. Dalbeth N, McQueen FM. Use of imaging to evaluate gout and other crystal deposition disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21:124-131.

53. Dalbeth N, Doyle AJ. Imaging of gout: an overview. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(6):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(1048):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, Jiu 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 JH. 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 JI, 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(1):210-6
62. Rullope JIM, 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(6):963-5
65. Ji C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):210-6
66. Grassi D, Ferri JJ, 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(13):2432-41
67. Marwah RK. Comorbidities in gouty arthritis. *J Investig Med*. 2011;59(8):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(10):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. Schumacher HR Jr, Chen JIX. 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;76:801-808.
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, Jlee S, Prakash S, Kaldas M, Gogia M, Perez-Ruiz F, Taylor W, Jlioté F, Choi H, Singh JA, Dalbeth N, Kaplan S, Niyar V, Jones D, Yarows SA, Roessler B, Kerr G, King C, Jlevy G, Furst DE, Edwards NJI, 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(10):1431-46
77. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, Pillinger MH, Merrill J, Jlee S, Prakash S, Kaldas M, Gogia M, Perez-Ruiz F, Taylor W, Jlioté F, Choi H, Singh JA, Dalbeth N, Kaplan S, Niyar V, Jones D, Yarows SA, Roessler B, Kerr G, King C, Jlevy G, Furst DE, Edwards NJI, Mandell
78. Doherty M, Jansen TJI, Nuki G, Pascual E, Perez-Ruiz F, Punzi JJ, So AK, Bardin T. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*. 2012 ;71(11):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(12):4004-1
80. Bray GA. Fructose and risk of cardiometabolic disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(6):570-8
81. Becker MA, Chohan S. We can make gout management more successful now. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:167-172.
82. Pillinger MH, Keenan RT. Update on the management of hyperuricemia and gout. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008;66:231-239.
83. Pascual E, Sivera F. Therapeutic advances in gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:122-127.
84. Burns CM, Wortmann RJ. Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know. *Ther Adv Chronic Dis*. 2012;3(6):271-8
- 80. Suresh E, Das P.** Recent advances in management of gout. *QJM*. 2012;105(5):407-1
85. Zineh I, Mummaneni P, Jlyndly J, Amur S, Ja Grenade JIA, Chang SH, et al. Allopurinol pharmacogenetics: assessment of potential clinical usefulness. *Pharmacogenomics* 2011;12: 1741–9.
86. Stamp JIK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JJI, 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 TJI, 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 JIK, O'Donnell JJI, Zhang M, James J, Frampton C, Barclay MJ, 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. Jee MH, Stocker SJI, Anderson J, Phillips EJ, Nolan D, Williams KM, et al. Initiating allopurinol therapy: do we need to know the patient's HJIA 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;64:2399-2416.
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, Jlarson 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(11):1126-1134
94. Wortmann RJ, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RJ. 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(4):578-84
95. Radak-Perović M, Zlatković-Svenda M. Quality of treatment in gouty patients considering EUJAR recommendations. *Srp Arh Celok Lek*. 2012;140(11-12):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(6):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(4):578-84
98. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RJ, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353:2450-2461.
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 JIR, Wells AF, Mac-Donald P, JIloyd 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, Netti E, Di Leo E, Foti C, Ferrannini A, Butani J. 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(9):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(4):204-6
108. Gray CJ, Walters-Smith NE. Febuxostat for treatment of chronic gout. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(5):389-98
109. Ye P, Yang S, Zhang W, Jiv Q, Cheng Q, Mei M, Jluo T, Jliu Ji, Chen S, Jli Q. Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2013;35(2):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 RJ Jr, Sundry JS. Pegloticase for treating refractory chronic gout. *Drugs Today (Barc)*. 2012;48(7):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;9:422-442.
115. Sundry JS, Baraf HS, Yood RA, Edwards NJ, Gutierrez-Urena SR, Treadwell EJI, 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, Ji-Yu J, Perez-Ruiz F, Burgos-Vargas R, Ji C. Efficacy and tolerability of celecoxib in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2012;39(9):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, Jlevin JM, Jlightfoot 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 ('Jiodine') 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, Jlon dono 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 JJP. 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 Jlisdonk EH, van Riel PJI, 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 JIR, 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.