

ПОДАГРА

Подагра — системное заболевание, связанное с нарушением пуринового обмена, характеризующееся повышением содержания мочевой кислоты в крови (гиперурикемией), отложением уратов в суставных и/или околосуставных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением¹. Выявления гиперурикемии недостаточно для установления диагноза, так как лишь 10% лиц с гиперурикемией страдают подагрой. Для хронической подагры характерно образование тофусов.

МКБ-10: M10 Подагра.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Гиперурикемию выявляют у 4–12% населения, подагрой страдает 0,1% населения.
- Частота подагрического артрита в различных популяциях колеблется и составляет от 5 до 50 на 1000 мужчин и 1–9 на 1000 женщин, а число новых случаев в год — соответственно 1–3 на 1000 у мужчин и 0,2 на 1000 у женщин.
- Риск подагры нарастает по мере увеличения уровня мочевой кислоты: 5-летняя кумулятивная частота $\diamond$ при нормальном уровне мочевой кислоты — 5/1000 $\diamond$ 0,42–0,47 ммоль/л — 20/1000 $\diamond$ 0,48–0,53 ммоль/л — 41/1000 $\diamond$ 0,54–0,59 ммоль/л — 198/1000 $\diamond$ >0,6 ммоль/л — 305/1000.
- Соотношение мужчин к женщинам составляет 2–7:1. Пик заболеваемости: 40–50 лет у мужчин, 60 лет и старше у женщин^{2–5}. До менопаузы женщины заболевают редко, возможно, за счёт воздействия эстрогенов на экскрецию мочевой кислоты.
- Острый приступ подагры у подростков и молодых людей наблюдают редко, обычно он опосредован первичным или вторичным дефектом синтеза мочевой кислоты.

Профилактика. Гипоурикемическая терапия (аллопуринол) проводится только у

пациентов, получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований⁶.

Скрининг не проводится⁷.

ДИАГНОСТИКА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

- Основные клинические проявления подагры⁵ $\diamond$ рецидивирующие атаки острого артрита $\diamond$ накопление кристаллов уратов в тканях с образованием тофусов $\diamond$ нефролитиаз $\diamond$ подагрическая нефропатия.
- В развитии подагры выделяют 3 стадии $\diamond$ острый подагрический артрит $\diamond$ межприступная («интервальная») подагра $\diamond$ хроническая тофусная подагра.

ОСТРЫЙ ПОДАГРИЧЕСКИЙ АРТРИТ

- Внезапное начало, быстрое нарастание интенсивных болей, как правило, в одном суставе, гиперемия кожи над суставом, припухлость и нарушение функции поражённого сустава.
- Чаще развивается в ночное время или ранние утренние часы, длительность атаки без лечения варьирует от 1 до 10 дней.
- Острый подагрический артрит может быть спровоцирован $\diamond$ травмой $\diamond$ приёмом алкоголя $\diamond$ погрешностями в диете $\diamond$ хирургическими процедурами $\diamond$ обострением сопутствующих заболеваний $\diamond$ локальным воспалением (например, при остеоартрозе).
- Более чем у половины больных первая подагрическая атака проявляется поражением первого плюснефалангового сустава стопы (эта локализация подагрического артрита характерна для 90% больных).
- Общие проявления: лихорадка и лейкоцитоз.
- Характерная особенность острого подагрического артрита — полное спонтанное выздоровление и отсутствие

симптомов между приступами до развития хронического подагрического артрита. Без лечения наблюдаются учащение атак, более затяжное течение, вовлечение в процесс новых суставов.

• Особенности подагрического артрита в зависимости от пола и возраста:

- ♦ У мужчин преимущественно поражаются суставы стопы, особенно большого пальца (артрит большого пальца в 50% случаев является первым проявлением подагры; в целом развивается более у 80% пациентов).
- ♦ У женщин в начале заболевания чаще развивается олиго- и полиартрит (по-видимому, это связано с возрастными особенностями, поскольку у женщин подагра развивается в более пожилом возрасте), чаще поражаются суставы кистей.
- ♦ У лиц пожилого возраста чаще наблюдается полиартикулярный вариант начала подагрического артрита: поражение суставов верхних конечностей (включая мелкие суставы кистей), быстрое развитие тофусов. Развитие артрита часто ассоциируется с приёмом диуретиков^{8–10}.

МЕЖПРИСТУПНАЯ ПОДАГРА И РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПОДАГРИЧЕСКИЙ АРТРИТ

- В отсутствие лечения повторный приступ обычно развивается в течение 1-го года у 62%, 2 лет — у 78% пациентов.
- Характерно сокращение продолжительности бессимптомного периода, приступы становятся более тяжёлыми, затрагивают новые суставы, иногда имеют полиартикулярный мигрирующий характер.
- Воспаление периапартулярных тканей (связки, суставные сумки), образование единичных тофусов в тканях, обычно безболезненных.

ХРОНИЧЕСКАЯ ТОФУСНАЯ ПОДАГРА

- Развитие тофусов (часто множественных), хронического артрита, поражения почек, мочекаменной болезни.

- Локализация тофусов: подкожно или внутрикожно в области пальцев кистей и стоп, коленных суставов, на локтях, ушных раковинах, хотя тофусы могут образовываться практически в любых участках тела и во внутренних органах
 - ♦ У женщин в постменопаузе тофусы нередко располагаются в области узелков Гебердена
 - ♦ Иногда наблюдается изъязвление кожи над тофусами со спонтанным выделением содержимого в виде пастообразной белой массы.
- Раннее появление тофусов наблюдается ♦ при некоторых формах ювенильной подагры ♦ у принимающих диуретики женщин пожилого возраста ♦ при миелопролиферативных заболеваниях ♦ при некоторых заболеваниях почек, приводящих к выраженной гиперурикемии.

Почечные осложнения хронической гиперурикемии.

Мочекаменная болезнь и хроническая уратная (подагрическая) нефропатия являются частыми проявлениями хронической подагры. У 20–40% пациентов наблюдаются протеинурия и «мягкая» артериальная гипертензия, реже нефросклероз, тяжёлая артериальная гипертензия, нарушение функции почек¹¹.

ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

- Осложнения фармакотерапии.
- Осложнения, связанные с сопутствующей патологией ♦ ожирение ♦ артериальная гипертензия ♦ гиперлипидемия, особенно гипертриглицеридемия ♦ атеросклеротическое поражение сосудов ♦ миелопролиферативные заболевания ♦ тяжёлый псориаз ♦ редкие генетические дефекты — недостаточность гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы.

РЕКОМЕНДУЕМОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ В СТАЦИОНАРЕ

• Лабораторное исследование

- ♦ Определение сывороточного уровня мочевой кислоты ♦ гиперурикемия определяется у подавляющего боль-

шинства больных ♦ в период острой подагрической атаки имеет ограниченное диагностическое значение, так как почти у половины больных в этот период отмечается нормальный уровень^{12,13}.

- ♦ Определение концентрации мочевой кислоты в суточной моче не рекомендуется.

• Исследование синовиальной жидкости

- ♦ В период острого приступа подагрического артрита происходит увеличение количества лейкоцитов (преимущественно нейтрофилов) до $10-20 \times 10^9/\text{л}$.

- ♦ Более информативный метод для подтверждения диагноза — поляризационная микроскопия синовиальной жидкости и других тканей (например, тофусов), позволяющая обнаружить кристаллы уратов (размеры 3–30 мкм, характерная иглообразная форма, отрицательное двойное лучепреломление)^{14–16}. Однако чувствительность и специфичность этого теста низки (высокая частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов) вследствие недостаточной стандартизации метода^{С48}.

- **Биохимическое исследование** до назначения антигиперурикемической терапии: общий анализ крови, креатинин и глюкоза, печёночные пробы.

- **Инструментальное исследование** — рентгенография поражённых суставов ♦ симптом «пробойника» является типичным, но поздним рентгенологическим феноменом (рентгенегативный внутрикостный тофус) ♦ в начале болезни могут выявляться неспецифические признаки — сужение суставной щели, деструкция суставной поверхности^{С17}.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ

Для постановки диагноза применяют классификационные критерии, разработанные Wallace et al.^{В18}.

- А.** Наличие характерных кристаллов мочевой кислоты в суставной жидкости.

- Б.** Наличие тофусов, содержание кристаллов мочевой кислоты в которых подтверждено химически или поляризационной микроскопией.

- В.** Наличие 6 из 12 перечисленных ниже признаков:

1. Более одной атаки острого артрита в анамнезе.
2. Воспаление сустава достигает максимума в 1-й день болезни.
3. Моноартрит.
4. Гиперемия кожи над поражённым суставом.
5. Припухание и боль в первом плюснефаланговом суставе.
6. Одностороннее поражение первого плюснефалангового сустава.
7. Одностороннее поражение суставов стопы.
8. Подозрение на тофусы.
9. Гиперурикемия.
10. Асимметричный отёк суставов.
11. Субкортикальные кисты без эрозий (рентгенография).
12. Отрицательные результаты при посеве синовиальной жидкости.

Шесть и более клинических критериев выявлялись у 88% пациентов с подагрой, <3% пациентов с септическим артритом и 11% больных с пирофосфатной артропатией.

Дифференциальный диагноз подагрического артрита следует проводить с ♦ септическим артритом ♦ пирофосфатной артропатией ♦ реактивным артритом ♦ ревматоидным артритом ♦ обострением остеоартроза (эти заболевания часто сочетаются) ♦ псориатическим артритом.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦИИ У РЕВМАТОЛОГА^{С20, 21}

- Подтверждение диагноза подагры.
- Наличие любого недифференцированного воспалительного артрита, особенно при подозрении на септический артрит.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ^{С7}

- Затянувшийся приступ подагрического артрита, неэффективность НПВП.

- Подбор антигиперурикемической терапии.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели терапии

- Быстрое и безопасное купирование острого подагрического артрита.
- Предотвращение рецидивов артрита и развития осложнений, связанных с гиперурикемией.
- Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний и осложнений лекарственной терапии.

Общие рекомендации

- **Обучение пациентов** ♦ устранение факторов риска обострения артрита: снижение веса, отказ от приёма алкоголя^{B22,23} ♦ детальная информация о характере клинических проявлений при остром подагрическом артрите и последствия неконтролируемой гиперурикемии ♦ необходимость быстрого купирования острого подагрического артрита (постоянно иметь при себе эффективный НПВП) ♦ информация о побочных эффектах лекарственной терапии.
 - **Диета.** Малокалорийная и низкоуглеводная диета с включением полиненасыщенных жирных кислот приводит к снижению уровня мочевой кислоты^{C24}.
- Тактика лечения** острого подагрического артрита и осложнений, связанных с гиперурикемией, различны^{A7,25}.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА

- Для купирования острого приступа подагры используют НПВП, колхицин и ГК (локально и системно)^{A7,25,48}.
- Лечение следует начинать как можно раньше, предпочтительней в течение 24 ч от начала артрита.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

При отсутствии противопоказаний средством выбора являются НПВП в полных терапевтических дозах: индометацин

(25–50 мг 4 раза в день), напроксен (500 мг 2 раза в день), диклофенак (25–50 мг 4 раза в день), нимесулид (100 мг 2 раза в день)^{B26–32}.

- Различий по эффективности между НПВП не установлено.
- НПВП более эффективны, чем колхицин, у пациентов с длительно текущим острым артритом.
- У пациентов, имеющих кардиоваскулярные факторы риска, не рекомендуется применять специфические ингибиторы ЦОГ-2 из-за увеличения риска сосудистых осложнений^{B33}.

КОЛХИЦИН

- Колхицин применяют редко из-за высокой частоты побочных эффектов (диарея, тошнота).
- Колхицин не следует назначать пациентам с тяжёлым поражением почек, ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, поскольку увеличивается риск тяжёлых побочных эффектов.
- **Потенциальные показания:** неэффективность НПВП или наличие противопоказаний (например, лечение варфарином) для их назначения.
- **Тактика применения**
 - ♦ 0,5–0,6 мг п/о каждый час до купирования артрита или появления побочных эффектов или до достижения максимально допустимой дозы (6 мг) либо в 1-й день 3 мг (по 1 мг 3 раза после приёма пищи), на 2-й день 2 мг (по 1 мг утром и вечером), а затем по 1 мг/сут.
 - ♦ В некоторых случаях (особенно при обострении подагры в послеоперационном периоде) применяют колхицин в/в (не более 3 мг в 10–20 мл физиологического раствора вводят в течение 10–20 мин). В/в введение колхицина может привести к тяжёлым токсическим реакциям (миелосупрессия, почечная недостаточность, внутрисосудистая гиперкоагуляция, гепатонекроз, гипокальциемия, судороги, сердечная недостаточность).
 - ♦ Для профилактики обострений артрита в начале антигиперурикемичес-

кой терапии — 0,5–1,5 мг/сут (лицам пожилого возраста и с почечной недостаточностью следует назначать минимально эффективную дозу колхицина).

- Комбинированная терапия колхицином и НПВП не имеет преимуществ перед монотерапией^{25,34–36}.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

- Применяют при наличии противопоказаний для назначения НПВП и колхицина.
- При поражении 1 или 2 суставов (при исключении септического артрита) — внутрисуставное введение триамцинолона (40 мг в крупные суставы, 5–20 мг в мелкие), или метилпреднизолона ацетоната (40–80 мг в крупные суставы, 20–40 мг в мелкие суставы), или бетаметазона (1,5–6 мг)^{В37–38}.
- При множественном поражении суставов — системное назначение ГКС³⁹:
 - ♦ преднизолон 40–60 мг п/о в первый день, с последующим снижением дозы по 5 мг в каждый последующий день ♦ триамцинолон 60 мг в/м или метилпреднизолон 50–150 мг в/в, при необходимости введение повторить через 24 ч.

АНТИГИПЕРУРИКЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Антигиперурикемическая терапия эффективно предотвращает рецидивирование подагрического артрита и развитие осложнений, связанных с неконтролируемой гиперурикемией^{В40–47}.

• Показания

- ♦ учащение приступов до 2 и более в год;
- ♦ хроническая тофусная подагра.
 - ♦ На фоне лечения следует поддерживать концентрацию мочевой кислоты на уровне <400 мкмоль/л.
 - ♦ Антигиперурикемическая терапия должна проводиться в течение всей жизни.
 - ♦ Не начинать антигиперурикемическую терапию во время острой атаки артрита до полного купирования

атаки (если приступ артрита развился на фоне приёма антигиперурикемических ЛС, лечение следует продолжить).

- ♦ Рассмотреть вопрос о возможности использования колхицина для профилактики обострения артрита в начале антигиперурикемической терапии.

• Противопоказания

- ♦ Антигиперурикемическая терапия не применяется у пациентов с бессимптомной гиперурикемией (за исключением пациентов с гиперурикемией на фоне химиотерапии злокачественных новообразований).
- ♦ При наличии противопоказаний возможно применение небольших доз НПВП или ГК (в/м) в виде коротких курсов.
- ♦ Не применять урикозурические агенты у пациентов с нефролитиазом.
- **Эффективность** антигиперурикемической терапии определяется нормализацией уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, уменьшением частоты приступов подагры, рассасыванием тофусов, отсутствием прогрессирования уролитиаза.

АЛЛОПУРИНОЛ

- **Абсолютные показания** для назначения аллопуринола:

- ♦ частые атаки острого подагрического артрита,
- ♦ клинические и рентгенологические признаки хронического подагрического артрита,
- ♦ образование тофусов в мягких тканях и субхондральной кости,
- ♦ сочетание подагры с почечной недостаточностью,
- ♦ нефролитиаз,
- ♦ увеличение уровня мочевой кислоты в крови >780 мкмоль/л у мужчин и >600 мкмоль/л у женщин,
- ♦ суточная экскреция мочевой кислоты более 1100 мг,
- ♦ проведение цитотоксической терапии или рентгенотерапии при лимфопролиферативных опухолях.

• Рекомендации

- ♦ Для профилактики острых приступов артрита и тяжёлых побочных реакций терапию аллопуриномом начинают с небольшой дозы (50 мг/сут) и постепенно увеличивают до достижения нормоурикемии (под контролем уровня мочевой кислоты каждые 2 нед). При правильном подборе дозы аллопуринола снижение уровня мочевой кислоты должно составлять не более 10% от исходного в течение месяца.
- ♦ Эффективная доза аллопуринола колеблется в широких пределах (от 100 мг/сут до 900 мг/сут и более).
- ♦ Аллопуриномол в дозе более 300 мг/сут назначают в несколько приёмов.
- ♦ При подборе дозы аллопуринола следует учитывать клиренс креатинина (при снижении клиренса менее 30 мл/мин необходимо уменьшить дозу аллопуринола).
- ♦ При отмене аллопуринола уровень мочевой кислоты возвращается к исходному в течение 3–4 дней.
- ♦ Лечение аллопуриномом сопряжено с развитием побочных эффектов (иногда тяжёлых – 5%) и должно проводиться под строгим контролем.

УРИКОЗУРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- Определённым урикозурическим эффектом обладает антагонист рецепторов ангиотензина II – лозартан. Его применение особенно целесообразно у пациентов с гиперурикемией, индуцированной приёмом тиазидных диуретиков^{49–51}.

ПЕРИОДИЧНОСТЬ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

- Осмотр каждые 3–6 мес.
- Определение уровня мочевой кислоты: в начале лечения – каждые 2–4 нед, в последующем – каждые 6 мес.
- Биохимическое исследование на фоне антигиперурикемической терапии: в начале лечения – каждые 3 нед, затем каждые 6 мес.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

- Снижение концентрации мочевой кислоты.
- Снижение потребности в НПВП, колхицине и ГК.
- Снижение частоты подагрических атак, ведущих к потере трудоспособности.

ПРОГНОЗ

В целом прогноз при подагрическом артрите благоприятный, но в 20–50% случаев развивается уrolитиаз. Причиной смерти 18–25% больных подагрой является почечная недостаточность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных // Науч.-практ. ревматология. – 2004. – № 1. – С. 5–7.
2. Hall A.P., Barry P.E., Dawber T.R., McNamara P.M. Epidemiology of gout and hyperuricemia: A long term population study // Am. J. Med. – 1967. – Vol. 42. – P. 27.
3. Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study // Am. J. Med. – 1987. – Vol. 82. – P. 421.
4. Langford H.G., Blaufox M.D., Borhani N.O. et al. Is thiazide-produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the hypertension Detection and Follow-up Program // Arch. Intern. Med. – 1987. – Vol. 147. – P. 645.
5. Becker M.A. Clinical manifestations and diagnosis of gout // Up To Date. – 2004. – Vol. 12.1.
6. Mahmoud H.H., Leverger G., Patte C., Harvey E., Lascombes F. Advances in the management of malignancy-associated hyperuricaemia // Br. J. Cancer. – 1988. – Vol. 77. – Suppl. 4. – P. 18–20 (PMID: 9647616).
7. Teal G.P., Fuchs H.A. Gout. Clinical Guidance from ACP. <http://www.pier.acponline.org>

8. *Doherty M., Dieppe P.* Aging and articular crystal // *Clinic in Rheumatic Diseases* / Ed. W.F. Kean. — 1986. — P. 98–100.
9. *Delbarre F., Braun S., St Georges-Chaumet F.* La goutte féminine (Analyse de quarante observations) // *Semin. Hop. Paris*. — 1967. — Vol. 43. — P. 623–633.
10. *Deesomchok U., Tumrasvin T.* A clinical comparison of females and males with gouty arthritis // *J. Med. Assoc. Thai*. — 1989. — Vol. 72, N 9. — P. 510–515.
11. *Rose B.D., Becker M.A.* Uric acid renal diseases // *Up To Date*. — 2004. — Vol. 12.1.
12. *Logan J.A., Morrison E., McGill P.E.* Serum uric acid in acute gout // *Ann. Rheum. Dis*. — 1997. — Vol. 56. — P. 696–697.
13. *Schlesinger N., Baker D.G., Schumacher H.R.Jr.* Serum uric acid during bouts of acute gouty arthritis // *J. Rheum. Dis*. — 1997. — Vol. 24, N 11. — P. 2265–2266.
14. *McCarty D.J.* Synovial fluid // *Arthritis and Allied Conditions* / Ed. W.J. Koopman. — 14th ed. — Philadelphia: Lippincott; Williams and Wilkins, 2001. — P. 83.
15. *Schumacher H.R., Smoylo A., Tse R.L., Maurer K.* Arthritis associated with apatite crystals // *Ann. Intern. Med*. — 1977. — Vol. 87. — P. 411.
16. *Dieppe P., Pascual E., Swan A.* The identification of crystals in synovial fluids: the EULAR quality control initiative // *Rheumatol. Eur*. — 1997. — Vol. 26/2. — P. 74–75.
17. *Nakayama D.A., Barthelemy C., Carrera G. et al.* Tophaceous gout: a clinical and radiographic assessment // *Arthritis Rheum*. — 1984. — Vol. 27.4 — P. 68–71.
18. *Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al.* Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout // *Ibid.* — 1977. — Vol. 20. — P. 895.
19. *Hasselbacher P.* Variation in synovial fluid analysis by hospital laboratories // *Ibid.* — 1987. — Vol. 30. — P. 637–642.
20. *Walker D.J., Young I., Hassey G.A. et al.* The acute gout in medical practice // *J. R. Coll. Physicians Lond*. — 1995. — Vol. 29. — P. 101–104.
21. *Wolfe F., Cathey M.A.* The misdiagnosis of gout and hyperuricemia // *J. Rheumatol*. — 1991. — Vol. 18. — P. 1232–1234.
22. *Faller J., Fox I.H.* Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover // *N. Engl. J. Med*. — 1982. — Vol. 307. — P. 1598–602.
23. *Vandenberg M.K., Moxley G., Breibach S.A., Roberts W.N.* Gout attacks in chronic alcoholics occur at lower serum urate level than in nonalcoholics // *J. Rheumatol*. — 1994. — Vol. 21. — P. 700–704.
24. *Dessein P.H., Shipton A.E., Stanwix A.E. et al.* Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum and lipoprotein levels in gout: a pilot study // *Ann. Rheum. Dis*. — 2000. — Vol. 59. — P. 539–543.
25. *Becker M.A.* Treatment of gout // *Up To Date*. — 2004. — Vol. 12.1.
26. *Smythe C.J., Percy J.* Comparison of indomethacin and phenylbutazone in acute gout // *Ann. Rheum. Dis*. — 1973. — Vol. 32, N 4. — P. 351–353.
27. *Rousti A., Vainio U.* Treatment of acute gouty arthritis with proquazone and indomethacin. A comparative double-blind trial // *Scand. J. Rheumatol*. — 1978. — Suppl. 21. — P. 15–17.
28. *Altman R.D., Honig S., Levin J.M., Lightfoot R.W.* Ketoprofen versus indomethacin in patients with acute gouty arthritis: A multicenter, double blind comparative study // *J. Rheumatol*. — 1988. — Vol. 15. — P. 1422–1426.
29. *Weiner G.I., White S.R., Weitzner R.J., Rubenstein H.M.* Double blind study of phenoprofen versus phenylbutazone in acute gouty arthritis // *Arthritis Rheum*. — 1979. — Vol. 22. — P. 425–426.
30. *Shresta M., Morgan D.L., Moreden J.M. et al.* Randomized double-blind comparison of the analgesic efficacy of intramuscular ketorolac and oral indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis // *Ann. Emerg. Med*. — 1995. — Vol. 26. — P. 682–686.

31. *Macagno A., Di Giorgio E., Romanowicz A.* Effectiveness of etodolac (Lodine) compared with naproxen in patients with acute gout // *Curr. Med. Res. Opin.* — 1991. — Vol. 12. — P. 423–429.
32. *Schumacher H.R., Boice J., Dahikh D.I. et al.* Randomized double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis // *BMJ.* — 2002. — Vol. 324. — P. 1488–1492.
33. *Насонов Е.Л.* Кардиоваскулярные осложнения ингибиторов ЦОГ-2: вопросов больше, чем ответов // *PMЖ.* — 2005. — № 13. — С. 383–391.
34. *Ahern M.J., Reid C., Gordon T.P.* Does colchicine work? Results of the first controlled study in gout // *Aust. N.Z. J. Med.* — 1987. — Vol. 17. — P. 301–304.
35. *Paulos H.E., Schlosstein L.H., Godfrey R.C. et al.* Prophylactic colchicine therapy in intercritical gout // *Arthritis Rheum.* — 1987. — Vol. 17. — P. 609–614.
36. *Ben-Chetrit E., Levy M.* Colchicine: 1998 update // *Semin. Arthritis Rheum.* — 1998. — Vol. 28. — P. 48–59.
37. *Axelrod D., Preston S.* Comparison of parenteral adrenocorticotrophic hormone with oral indomethacin in the treatment of acute gout // *Arthritis Rheum.* — 1988. — Vol. 31. — P. 803–805.
38. *Ritter J., Kerr L.D., Valeriano-Marcet J., Spiera H.* ACTH revisited: effective treatment for acute crystal induced synovitis in patients with multiple medical problems // *J. Rheum.* — 1994. — Vol. 21. — P. 696–699.
39. *Groff G.D., Franck W.A., Raddatz D.A.* Systemic steroid therapy for acute gout: A clinical trial and review of the literature // *Semin. Arthritis Rheum.* — 1990. — Vol. 19. — P. 329–336.
40. *Stuart R.A., Gow P.J., Bellamy N. et al.* A survey of current prescribing practices of anti-inflammatory and urate lowering drugs in gouty arthritis // *N.Z. Med. J.* — 1991. — Vol. 104. — P. 118–121.
41. *Ferraz M.B., Sato E.I., Nishie I.A., Visionsi R.A.* A survey of current prescribing practices in gouty arthritis and symptomatic hyperuricemia in San Paulo, Brazil // *J. Rheumatol.* — 1994. — Vol. 21, N 2. — P. 374–375.
42. *Rozenberg S., Lang T., Laatar A. et al.* Diversity of opinions on the management of gout in France. A survey of 750 rheumatologists // *Rev. Rhum. Engl. Ed.* — 1996. — Vol. 63. — P. 255–261.
43. *Schlesinger N., Johanson W.G.Jr, Jyoti Rao et al.* A survey of current evaluation and treatment of gout // *Arthritis Rheum.* — 1999. — Vol. 42, N 9. — Suppl. — P. S536.
44. *Perez-Ruiz F., Alonso-Ruiz A., Calabozo M. et al.* Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout // *Ann. Rheum. Dis.* — 1998. — Vol. 57. — P. 545–549.
45. *Weinberger A., Schreiber M., Sperling O., DeVeris A.* Comparative evaluation of uricouric and allopurinol treatment in a series of 183 gouty patients // *Int. Rev. Rheum.* — 1975. — Vol. 5. — P. 681.
46. *Li-Yu J., Clayburne G., Sieck M. et al.* Treatment of chronic gout. Can we determine when stores are depleted enough to prevent attacks of gout? // *J. Rheumatol.* — 2001. — Vol. 28. — P. 577–580.
47. *Beutler A., Rull M., Schlesinger N. et al.* Treatment with allopurinol decreases the number of acute gout attacks despite persistently elevated serum uric acid // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 595.
48. *Schlesinger N., Schumacher R.* Goutu // *Evidence-based Rheumatology. BMJ book / Ed. P. Tugwell, B. Shea.* — 2004. — P. 65–96.
49. *Bardin T.* Fenofibrate and losartan // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — Vol. 62. — P. 497–498.
50. *Burner H., Roch-Ramel F., Brunner H.R.* Renal effects of angiotensin-II receptor blockade in normotensive subjects // *Kidney Int.* — 1996. — Vol. 49. — P. 1787–90.
51. *Carr A.A., Prisant L.M.* Losartan: first of a new class of angiotensin antagonists for the management of hypertension // *J. Clin. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 36. — P. 3–12.