

Рекомендации по лечению подагры.

В.Г. Барскова, М.С. Елисеев

Поддержано рекомендациями EULAR [3], APP [1,2].

Общие рекомендации

1. Оптимальное лечение подагры требует как нефармакологических, так и фармакологических подходов и должно учитывать:

- а) специфические факторы риска (уровень мочевой кислоты, количество предшествующих атак, рентгенография)
- б) стадию болезни (асимптоматическая гиперурикемия, острый/интермиттирующий артрит, межприступный период, хроническая тофусная подагра)
- в) общие факторы риска (возраст, пол, ожирение, гиперурикемические препараты, сопутствующие, полипрагмазия)

Комментарий. Бессимптомная гиперурикемия не приравнивается к подагре, в настоящее время нет данных, доказывающих необходимость проведения лекарственной терапии для поддержания у таких пациентов нормоурикемии, основным методом терапии в этом случае является лечение коморбидных заболеваний, коррекция пищевого рациона и образа жизни. При назначении терапии Комбинация нефармакологических и фармакологических методов лечения более эффективна, чем монотерапия (уровень доказательности Ib). При назначении терапии важно принимать во внимание клиническую фазу заболевания (острый приступ артрита, межприступный период, хронический артрит, тофусная форма) (уровень доказательности Ib), сывороточный уровень мочевой кислоты и частота приступов артрита (уровень доказательности Ib), наличие коморбидных заболеваний и факторов риска гиперурикемии (уровень доказательности Ib). [4-14].

2. Обучение больного правильному образу жизни (уменьшение веса тела при ожирении, диета, уменьшение приема алкоголя, особенно пива) - ключевой аспект лечения

Примечание. Ограничение в пищевом рационе богатых пуринами продуктов животного происхождения и снижение массы тела способствует снижению сывороточного уровня мочевой кислоты (уровень доказательности Ib). Алкоголь, особенно пиво, является независимым фактором риска для подагры (уровень доказательности III). [9, 10, 15, 16].

3. Гиперлипидемия, гипертензия, гипергликемия, ожирение и курение должны выявляться в каждом случае, т.к. являются важными компонентами при ведении больного с подагрой.

Примечание. Диагностику и адекватную терапию коморбидных заболеваний и факторов риска подагры следует рассматривать в качестве обязательных условий лечения, что может быть полезным как для подагры, так и для коморбидных заболеваний (уровень доказательности Ib). [9, 17-30].

Рекомендации по лечению острого приступа подагрического артрита

4. НПВП и колхицин (при пероральном применении) являются первой линией в терапии острого подагрического артрита. При отсутствии противопоказаний, следует считать рациональным назначение НПВП.

Примечание. И НПВП и колхицин могут быть эффективны в терапии острого приступа артрита (уровень доказательности Ib). В высоких дозах приеме колхицин

может вызвать серьёзную диарею; применение НПВП должно учитывать индивидуальный риск желудочно-кишечного кровотечения и кардиотоксичности. Данные о сравнительной эффективности НПВП и колхицина отсутствуют [11, 31-50].

5. Высокие дозы колхицина приводят к побочным эффектам, а низкие дозы (например 0,5 мг 3 раза в день) могут быть достаточны у ряда пациентов

Комментарий. Пероральный прием колхицина в высокой дозе эффективен, но токсичен даже при непродолжительном применении (уровень Ib). Альтернативой может являться прием препарата в низкой дозе, что уменьшает частоту побочных эффектов при сопоставимом эффекте [11, 50, 51].

6. Удаление синовиальной жидкости и введение внутрисуставно длительно действующих стероидов может быть эффективным и безопасным лечением острого приступа артрита.

Комментарий. Аспирация синовиальной жидкости может быть эффективным методом купирования острого приступа артрита, но нет достаточной доказательной базы для этого утверждения (уровень доказательности IV). Внутрисуставная инъекция глюкокортикоидов длительного действия эффективна при терапии приступа подагрического артрита (уровень Ib). Наиболее выгодно проведение подобной терапии у больных с моноартритом, при невозможности проведения терапии НПВП или колхицином. [52-57].

Рекомендации по проведению антигиперурикемической терапии.

7. Антигиперурикемическая терапия показана больным с персистирующей гиперурикемией и острыми атаками, артропатией, тофусами или рентгенологическими изменениями.

Комментарий. Проведение лекарственной антигиперурикемической терапии показано в указанных случаях при неэффективности нефармакологических методов лечения. Решение о подобной терапии должно быть принято индивидуально, учитывая баланс между пользой и потенциальными рисками и согласовано с больным (уровень IV). [3].

8. Целью антигиперурикемической терапии является предупреждение образования и растворение имеющихся кристаллов моноурата натрия, это достигается поддержанием уровня МК ниже точки супернасыщения сыворотки уратами (< 360 мкмоль/л).

Комментарий. Существуют данные клинических исследований, что непосредственное «лечение» болезни, заключающееся в предотвращении образования и растворении имеющихся кристаллов моноурата натрия, возможно при достижении именно указанного сывороточного уровня мочевой кислоты (уровень III). [4, 58, 59].

9. Назначение аллопуринола – реальная возможность проведения адекватной длительной антигиперурикемической терапии. Препарат должен быть назначен в исходно низкой дозе (100 мг ежедневно) с последующим увеличением (при необходимости) по 100 мг каждые две-четыре недели. При наличии почечной недостаточности доза должна быть подвергнута коррекции. В случае развития побочных эффектов, связанных с применением аллопуринола, возможно назначение других ингибиторов ксантиноксидазы, урикозуриков. Проведение десенсибилизации к аллопуринолу возможно только при умеренных кожных проявлениях аллергической реакции.

Комментарий. Аллопуринол – эффективное средство для долгосрочного медикаментозного лечения у больных с хронической подагрой (уровень доказательности Ib), демонстрирующее дозозависимый эффект в отношении снижения сывороточного уровня мочевой кислоты (уровень Ib). Целесообразно ограничивать стартовую дозу препарата 100 мг в сутки, особенно у больных с почечной недостаточностью с последующим увеличением дозы до достижения стабильного целевого уровня мочевой кислоты в крови (уровень IV). При наличии гиперчувствительности возможно назначение других препаратов, снижающих сывороточный уровень мочевой кислоты. Десенсибилизация к аллопуринолу возможна только при незначительных кожных реакциях (уровень IV). [5-7, 60-79].

10. Урикозурические агенты (пробенецид, сульфинпиразон) могут применяться как альтернатива аллопуринолу у пациентов с нормальной функцией почек, но относительно противопоказаны больным с уролитиазом. Бензбромарон может применяться у больных с мягкой и умеренной почечной недостаточностью у некоторых больных, но требует контроля в связи с риском гепатотоксичности.

Комментарий. Пробенецид и сульфинпиразон эффективны в отношении снижения сывороточного уровня мочевой кислоты, но в меньшей степени, чем аллопуринол (уровень доказательности IIa). Они не должны использоваться в пациентах со сниженной функцией почек (уровень доказательности Ib). Бензбромарон – мощный урикозурик, эффективность которого выше, чем у аллопуринола, может использоваться при умеренном снижении почечной функции (уровень доказательности Ib). [8, 79-86].

11. Профилактика суставных атак в течение первого месяца антигиперурикемической терапии может достигаться колхицином (0,5-1,0 грамм в день) и/или НПВП (с гастропротекцией при показании)

Комментарий. Есть данные о возможности профилактики приступов подагрического артрита при назначении низких доз колхицина в начале проведения антигиперурикемической терапии (уровень доказательности Ib), в отношении применения НПВП с этой целью данные менее убедительные (уровень доказательности IIa). И колхицин и НПВП имеют потенциально серьезные побочные эффекты и их назначение предопределяет необходимость соотносить потенциальную пользу и вред. [51, 32, 34, 87, 88].

12. У больных с подагрой прием диуретиков по возможности отменяют (это не касается случаев, когда диуретики назначены по жизненным показаниям – ХСН).

Лозартан (IIb) и фенофибрат (Ib) имеют умеренный урикозурический эффект, что позволяет их применять у больных резистентных или плохо переносящих аллопуринол или урикозурики, при наличии гипертензии или МС

Комментарий. Диуретики у больных подагрой при возможности должны быть отменены (уровень доказательности IV), в качестве альтернативы могут быть использованы другие гипотензивные препараты (уровень IV). Урикозурический эффект и снижение сывороточного уровня мочевой кислоты показаны для лозартана, гипотензивного препарата (уровень Ib) и фенофибрата, липидснижающего средства (уровень доказательности Ib),

Что делает их привлекательными при назначении больным подагрой гипотензивной или липидснижающей терапии. Однако клиническое значение такой терапии и ее рентабельность пока неизвестны.

[27, 28, 89].

Литература/

1. Ревматология: Клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л. Насонова. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Ревматология: национальное руководство. Под редакцией Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Издательство «Геотар-Медиа», Москва, 2008.
3. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, 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;65:1312-1324.
4. McCarthy GM, Barthelemy CR, Veum JA, Wortmann RL. Influence of antihyperuricemic therapy on the clinical and radiographic progression of gout. *Arthritis Rheum* 1991;34:1489–94.
5. Rundles RW, Metz EN, Silberman HR. Allopurinol in the treatment of gout. *Ann Intern Med* 1966;64:229–58.
6. Yu TF. The effect of allopurinol in primary and secondary gout. *Arthritis Rheum* 1965;8:905–6.
7. Rosenfeld JB. Effect of long-term allopurinol administration on serial GFR in normotensive and hypertensive hyperuricemic subjects. *Adv Exp Med Biol* 1974;41:581–96.
8. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Jose Fernandez-Lopez M, Herrero-Beites A, Ruiz-Lucea E, Garcia-Erauskin G, et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: An open, randomized, actively controlled study. *J Clin Rheumatol* 1999;5:49–55.
9. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI, Ramokgadi J. 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 levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:539–43.
10. Kullich W, Ulreich A, Klein G. Changes in uric acid and blood lipids in patients with asymptomatic hyperuricemia treated with diet therapy in a rehabilitation procedure [in German]. *Rehabilitation* 1989;28:134–7.
11. 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 NZ J Med* 1987;17:301–4.
12. Schlesinger N, Detry MA, Holland BK, Baker DG, Beutler AM, Rull M, et al. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:331–4.
13. Caraco Y, Putterman C, Rahamimov R, Ben Chetrit E. Acute colchicines intoxication – possible role of erythromycin administration. *J Rheumatol* 1992;19:494–6.
14. Minetti EE, Minetti L. Multiple organ failure in a kidney transplant patient receiving both colchicine and cyclosporine. *J Nephrol* 2003;16:421–5.
15. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004;363:1277–81.
16. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, daily and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004;350:1093–103.
17. Frank O. Observations concerning the incidence of disturbance of lipid and carbohydrate metabolism in gout. *Adv Exp Med Biol* 1974;41:495–8.
18. Jacobelli S, Arteaga A, Bidegain F. Cholesterol distribution among lipoprotein fractions in patients with gout and normal controls. *J Rheumatol* 1986;13:774–7.
19. Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y, Tsutsumi Z, Higashino K. Increased concentrations of serum Lp(a) lipoprotein in patients with primary gout. *Ann Rheum Dis* 1995;54:90–3.
20. Lin K-C, Tsao H-M, Chen C-H, Chou P. Hypertension was the major risk actor leading to development of cardiovascular diseases among men with hyperuricemia. *J Rheumatol* 2004;31:1152–8.

21. Rapado A. Relationship between gout and arterial hypertension. *Adv Exp Med Biol* 1974;41:451–9.
22. Grodzicki T, Palmer A, Bulpitt CJ. Incidence of diabetes and gout in hypertensive patients during 8 years of follow-up. *J Hum Hypertens* 1997;11:583–5.
23. Tuomilehto J, Zimmet P, Wolf E, Taylor R, Ram P, King H. Plasma uric acid level and its association with diabetes mellitus and some biologic parameters in a biracial population of Fiji. *Am J Epidemiol* 1988;127:321–36.
24. Lyu LC, Hsu CY, Yeh CY, Lee MS, Huang SH, Chen CL. A case-control study of the association of diet and obesity with gout in Taiwan. *Am J Clin Nutr* 2003;78:690–701.
25. Feher MD, Hepburn AL, Hogarth MB, Ball SG, Kaye SA. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology* 2003;42:321–5.
26. Liberopoulos E, Christides D, Elisaf M. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricemia and gout. *J Hypertens* 2002;20:347.
27. Puig JG, Mateos F, Buno A, Ortega R, Rodriguez F, Dal Re R. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1999;17:1033–9.
28. Takahashi S, Moriwaki Y, Tsutsumi Z, Yamamoto T, Hada T. Effect of a combination therapy with losartan and anti-hyperuricemic agents on uric acid metabolism in gout patients with hypertension. *J Rheumatol* 2001;28:M37.
29. 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.
30. Wurzner G, Gerster JC, Chioloro A, Maillard M, Fallab-Stubi CL, Brunner HR, et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens* 2001;19:1855–60.
31. Garcia de la Torre I. A comparative, double-blind, parallel study with tenoxicam vs placebo in acute gouty arthritis [in Spanish]. *Investigacion Medica Internacional* 1987;14:92–7.
32. Templeton JS. Azapropazone or allopurinol in the treatment of chronic gout and/or hyperuricaemia. A preliminary report. *Br J Clin Pract* 1982;36:353–8.
33. Altman RD, Honig S, Levin JM, Lightfoot RW. Ketoprofen versus indomethacin in patients with acute gouty arthritis: a multicenter, doubleblind comparative study. *J Rheumatol* 1988;15:1422–6.
34. Daymond TJ, Laws D, Templeton JS. A comparison of azapropazone and allopurinol in the treatment of chronic gout. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:157.
35. Douglas G, Thompson M. A comparison of phenylbutazone and flufenamic acid in the treatment of acute gout. *Ann Phys Med* 1970;10:275–80.
36. Eberl R, Dunky A. Meclofenamate sodium in the treatment of acute gout. Results of a double-blind study. *Arzneimittel-Forschung* 1983;33:641–3.
37. Fraser RC, Davis RH, Walker FS. Comparative trial of azapropazone and indomethacin plus allopurinol in acute gout and hyperuricaemia. *J R Coll Gen Pract* 1987;37:409–11.
38. Klumb EM, Pinheiro GRC, Ferrari A, Albuquerque EMN. The treatment of acute gout arthritis. Double-blind randomized comparative study between nimesulid and indomethacin. *Rev Brasil Med* 1996;53:540–6.
39. Lederman R. A double-blind comparison of Etodolac (Lodine (R)) and high doses of naproxen in the treatment of acute gout. *Adv Ther* 1990;7:344–54.
40. Lomen PL, Turner LF, Lamborn KR, Winblad MA, Sack RL, Brinn EL. Flurbiprofen in the treatment of acute gout. A comparison with indomethacin. *Am J Med* 1986;80:134–9.
41. Maccagno A, Di Giorgio E, Romanowicz A. Effectiveness of etodolac (“Lodine”) compared with naproxen in patients with acute gout. *Curr Med Res Opin* 1991;12:423–9.

42. Reardon JA, Stockman A, Darlington LG, Scott JT. Double-blind trial of feprazone and phenylbutazone in acute gout. *Curr Med Res Opin* 1980;6:445–8.
43. Ruotsi A, Vainio U. Treatment of acute gouty arthritis with proquazone and indomethacin. A comparative, double-blind trial. *Scand J Rheumatol Suppl* 1978;21:15–17.
44. Shrestha M, Morgan DL, Moreden JM, Singh R, Nelson M, Hayes JE. 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;26:682–6.
45. Siegmeth W, Placheta P. Double-blind trial: ketoprofen versus phenylbutazone in acute gouty arthritis (author's translation) [in German]. *Wiener Klinische Wochenschrift* 1976;88:535–7.
46. Sturge RA, Scott JT, Hamilton EB, Liyanage SP, Dixon ST, Engler C. Multicentre trial of naproxen and phenylbutazone in acute gout. *Adv Exp Med Biol* 1977;76B:290–6.
47. Tumrasvin T, Deesomchok U. Piroxicam in treatment of acute gout high dose versus low dose. *J Med Assoc Thailand* 1985;68:111–16.
48. Tweddell ED, Willcocks WA. An evaluation of piroxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent. A multicentre trial. *S Afr Med J* 1981;59:915–16.
49. Weiner GI, White SR, Weitzner RI, Rubinstein HM. Double-blind study of fenoprofen versus phenylbutazone in acute gouty arthritis. *Arthritis Rheum* 1979;22:425–6.
50. 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; 62(4):1060-1068.
51. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2429–32.
52. Fernandez C, Noguera R, Gonzalez JA, Pascual E. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide. *J Rheumatol* 1999;26:2285–6.
53. Alloway JA, Moriarty MJ, Hoogland YT, Nashel DJ. Comparison of triamcinolone acetonide with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:111–13.
54. Groff GD, Franck WA, Raddatz DA. Systemic steroid therapy for acute gout: a clinical trial and review of the literature [review] [40 refs]. *Semin Arthritis Rheum* 1990;19:329–36.
55. Siegel LB, Alloway JA, Nashel DJ. Comparison of adrenocorticotrophic hormone and triamcinolone acetonide in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:1325–7.
56. Taylor CT, Brooks NC, Kelley KW. Corticotropin for acute management of gout. *Ann Pharmacother* 2001;35:365–8.
57. Werlen D, Gabay C, Vischer TL. Corticosteroid therapy for the treatment of acute attacks of crystal-induced arthritis: an effective alternative to nonsteroidal antiinflammatory drugs [see comment]. *Rev Rhum (English edition)* 1996;63:248–54.
58. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JJ, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum* 2002;47:355–60.
59. Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, Beutler AM, Rull M, Eisner E, et al. Treatment of chronic gout can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *J Rheumatol* 2001;28:577–80.
60. Gibson T, Simmonds HA, Potter C, Rogers V. A controlled study of the effect of long term allopurinol treatment on renal function in gout. *Adv Exp Med Biol* 1980;122A:257–62.
61. 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;60:981–3.
62. Garbe E, Suissa S, LeLorier J. Exposure to allopurinol and the risk of cataract extraction in elderly patients. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1652–6.

63. Becker MA, Kisicki J, Khosravan R, Wu J, Mulford D, Hunt B, et al. Febuxostat (TMX-67), a novel, non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase, is safe and decreases serum urate in healthy volunteers. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004;23:1111–16.
64. Becker MA, Schumacher H, Wortmann RL, Joseph-Ridge N, Lademacher C. A safety and efficacy clinical trial of a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, febuxostat in subjects with gout. *Ann Rheum Dis* 2004;63:60.
65. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, MacDonald PA, Palo WA, Eustace D, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, doubleblind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum* 2005;52:916–23.
66. Joseph-Ridge N. Phase II, dose-response, safety and efficacy clinical trial of a new oral xanthine oxidase inhibitor TMX-67 (febuxostat) in subjects with gout. *Arthritis Rheum* 2002;46:S142.
67. Kamatani N, Fujimori S, Hada T, Hosoya T, Kato R, Matsuzawa Y, et al. Phase II dose-response clinical trial using febuxostat (TMX-67), a novel-type xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase inhibitor, for gout and hyperuricemia. *Arthritis Rheum* 2003;48:S530.
68. Kamatani N, Fujimori S, Hada T, Hosoya T, Matsuzawa Y, Ueda T, et al. Febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in an allopurinol-controlled phase III clinical trial in Japanese subjects with gout or hyperuricemia. *Arthritis Rheum* 2004;50:S336–7.
69. Kamatani N, Fujimori S, Hada T, Hosoya T, Matsuzawa Y, Ueda J, et al. Febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a phase III placebo-controlled double-blind clinical trial in Japanese subjects with gout or hyperuricemia. *Arthritis Rheum* 2004;50:S337.
70. WalterSack I, deVries JX, Ernst B, Frei M, Kolb S, Kosmowski J, et al. Uric acid lowering effect of oxipurinol sodium in hyperuricemic patients – therapeutic equivalence to allopurinol. *J Rheumatol* 1996;23:498–501.
71. Lockard O, Harmon C, Nolph K, Irvin W. Allergic reaction to allopurinol with cross-reactivity to oxypurinol. *Ann Intern Med* 1976;85:333–5.
72. O’Duffy J. Oxypurinol therapy in allopurinol-sensitive patients [abstract]. *Arthritis Rheum* 1993;36(suppl 9):S159.
73. Fam AG, Lewtas J, Stein J, Paton TW. Desensitization to allopurinol in patients with gout and cutaneous reactions. *Am J Med* 1992;93:299–302.
74. Fam AG, Dunne SM, Iazzetta J, Paton TW. Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. *Arthritis Rheum* 2001;44:231–8.
75. Monev SD. How should hyperuricemia be treated in a patient with allopurinol hypersensitivity? *Cleveland Clin J Med* 2001;68:597–8.
76. Walz-LeBlanc BAE, Reynolds WJ, MacFadden DK. Allopurinol sensitivity in a patient with chronic tophaceous gout: success of intravenous desensitization after failure of oral desensitization. *Arthritis Rheum* 1991;34:1329–31.
77. Fam A.G. Alternate urate-lowering drugs and the management of hyperuricemia in allopurinol-intolerant patients. *Int J Adv Rheumatol* 2003;1:122-30.
78. Perez-Ruiz F., Atxotgi J., Hernando I., Calabozo M, Nolla J.M. Using serum urate levels to determine the period free of gouty symptoms after withdrawal of long-term urate-lowering therapy: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2006; 55:786–90.
79. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009;68:892-897.
80. Scott JT. Comparison of allopurinol and probenecid. *Ann Rheum Dis* 1966;25:623–6.
81. Bartels EC, Matossian GS. Gout: six-year follow-up on probenecid (benemid) therapy. *Arthritis Rheum* 1959;2:193–202.

82. Jansen TLT, Reinders MK, Van Roon EN, Brouwers JRBJ. Benzbromarone withdrawn from the European market: another case of “absence of evidence is evidence of absence”? *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:651.
83. Marukawa Y, Oishi N, Mizukoshi E, Tsuji H, Yamashita T, Kaji K, et al. A case of subacute hepatic failure associated with benzbromarone [in Japanese]. *Acta Hepatol Jpn* 2004;24:354–9.
84. Arai M, Yokosuka O, Fujiwara K, Kojima H, Kanda T, Hirasawa H, et al. Fulminant hepatic failure associated with benzbromarone treatment: a case report. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:625–6.
85. Wagayama H, Shiraki K, Sugimoto K, Fujikawa K, Shimizu A, Takase K, et al. Fatal fulminant hepatic failure associated with benzbromarone. *J Hepatol* 2000;32:874.
86. Van Der Klauw MM, Houtman PM, Stricker BHC, Spoelstra P. Hepatic injury caused by benzbromarone. *J Hepatol* 1994;20:376–9.
87. Paulus HE, Schlosstein LH, Godfrey RG, Klinenberg JR, Bluestone R. Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout. A placebo-controlled study of probenecid-treated patients. *Arthritis Rheum* 1974;17:609–14.
88. Yamanaka H, Togashi R, Hakoda M, Terai C, Kashiwazaki S, Dan T, et al. Optimal range of serum urate concentrations to minimize risk of gouty attacks during anti-hyperuricemic treatment. *Adv Exp Med Biol* 1998;431:13–18.
89. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher HR, Saag KG. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999. *Ann Rheum Dis* 2005;64:267–72.