

Հողատապի բուժման կլինիկական ուղեցույց

Ամփոփում

Նպատակ

Սույն ուղեցույցի նպատակն է տրամադրել հողատապի վարման արդի ապացուցողական տվյալների վրա հիմնված տեղեկատվություն ինչը կնպաստի այս հվանդույամբ տառապող պացիենտների բուժման արդյունքների բարելավմանը:

Մեթոդներ

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Ռևմատոլոգների Հայկական Ասոցիացիայի անդամների կողմից: Տեղայնացման/ադապտացիայի սկզբնաղբյուր է հանդիսացել «Ընդդեմ Ռևմատիզմի Եվրոպական Լիգայի» (European League Against Rheumatism, EULAR) «Հողատապի ապացուցողական բժշկության վրա հիմնված 2016 թվականի թարմացված կլինիկական ուղեցույցը» (2016 Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout): Ապացույցների մակարդակները և խորհուրդների աստիճանները գնահատելիս սկզբնաղբյուրներում հիմք է ընդունվել Օքսֆորդի ապացուցողական բժշկության կենտրոնի համակարգի մոդիֆիկացիան (Standards of Oxford Center for Evidence Based Medicine): Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Ռևմատոլոգների Հայկական Ասոցիացիայի անդամների կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Ուղեցույցը նախատեսված է ռևմատոլոգների, թերապևտների, ընտանեկան բժիշկների, ֆիզիոթերապևտների ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման առավելագույնը 5 տարին մեկ անգամ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Արդյունքները

Ձևավորվել են 3 համընդհանուր հիմնարար սկզբունքներ և 11 առանցքային առաջարկություններ: Սրացման ժամանակ առաջարկվել է կոլխիցինի, ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղամիջոցների, ներհոդային կամ per os կորտիկոստերոիդների կիրառումը կամ նրանց զուգակցումը: Հաճախակի նոպաներ ունեցող պացիենտներին կամ կոլխիցինի հակացուցումների դեպքում պետք է քննարկվի ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղամիջոցների, կորտիկոստերոիդների կամ ինտերլեյկին-1 ինհիբիտորների նշանակման հարցը: Ի լրումն կրթության և ոչ դեղաբանական բուժմանը, ուրատ-նվազեցնող թերապիա (ՈՒՆԹ) պետք է դիտարկել հիվանդության առաջին իսկ արտահայտումից, և ծանր հոդատապի դեպքում շիճուկային միզաթթվի (ՇՄԹ) մակարդակը պետք է պահպանվի < 6 մգ /dL ($360\mu\text{mol} /\text{L}$) և <5 մգ /dL ($300\mu\text{mol} /\text{L}$) : Ալոպուրինոլը խորհուրդ է տրվում որպես առաջին գծի ՈՒՆԹ և նրա դեղաչափը պետք է ճշգրտվի ըստ երիկամների ֆունկցիայի: Եթե ալոպուրինոլի օգտագոծմամբ չի ստացվում ՇՄԹ հասցնել պատշաճ մակարդակի, ապա պետք է դիտարկվի ֆեբուքսոստատի, ուրիկոզուրիկի կամ քսանտին օքսիդազայի ինհիբիտորների և ուրիկոզուրիկի զուգակցումը: Ռեֆրակտեր հոդատապի դեպքում խորհուրդ է տրվում պեգլուտիքեյս:

Եզրակացություն

Այս առաջարկությունները նպատակ ունեն բժշկներին և հիվանդներին տեղեկացնելու հոդատապի բուժման ոչ դեղաբանական և դեղաբանական բուժման մասին և ապահովել լավագույն ռազմավարություն՝ նախատեսված «ուրատ-թիրախին» հասնելու և բուժելու համար:

Բանալի բառեր

Հոդադապ, կոլխիցին, ապացուցողական բժշություն, Օքսֆորդի ապացուցողական բժշկության կենտրոնի համակարգ, ուրատ-նվազեցնող թերապիա,

Աշխատանքային խմբի անդամներ

Հարոյան Ա.Ա. ք.գ.թ. ՀՀ ԱՆ գլխավոր ռևմատոլոգ, «Էրեբունի» բժշկական կենտրոնի ռևմատոլոգիական բաժանմունքի վարիչ, Ռևմատոլոգների Հայկական Ասոցիացիայի նախագահ

Մկրտչյան Ն.Ռ. ք.գ.թ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի թերապևտիկ նեղ մասնագիտությունների ամբիոնի դոցենտ

Մանուկյան Ս.Գ. ք.գ.թ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի N 1 կլինիկական հիվանդանոցի թերապիայի կլինիկայի բժիշկ-ռևմատոլոգ

Գինոսյան Ք.Վ. ք.գ.թ., Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի N 1 կլինիկական հիվանդանոցի թերապիայի կլինիկայի բժիշկ-ռևմատոլոգ

Վարդանյան Վ.Ս. ք.գ.թ., Երևանի "Մուրացան" համալսարանական հիվանդանոցի թերապիայի կլինիկայի բժիշկ-ռևմատոլոգ

Մուկույչյան Վ.Ն. «Էրեբունի» բժշկական կենտրոնի ռևմատոլոգիական բաժանմունքի բժիշկ-ռևմատոլոգ

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Աշխատանքային խմբի անդամները չեն հայտարարագրել, շահերի որևէ բախում: Սույն փաստաթղթի մշակման աշխատանքները ֆինանսավորվել են ՀՀ ԱՆ կողմից: Ֆինանսավորող կառույցը չի ունեցել և ոչ մի ազդեցություն սույն ուղեցույցի մշակման որևէ փուլի վրա:

Շնորհակալական խոսք

Պատասխանատու համակարգողը իր երախտագիտությունն է հայտնում աշխատանքային խմբի բոլոր անդամների ինչպես նաև սույն ուղեցույցի մշակման աշխատանքներին իրենց աջակցությունը, խորհրդատվությունը և մասնագիտական գիտելիքները տրամադրած գործընկերներին, հատկապես՝ Երևանի Մխիթար

Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի շարունակական բժշկական կրթության ֆակուլտետի անեսթեզիոլոգիայի և ինտենսիվ թերապիայի ամբիոնի դոցենտ, «Էրեբունի» բժշկական կենտրոնի վերակենդանացման բաժանմունքի գիտական ղեկավար բ.գ.թ., Հարություն Մանգոյանին:

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումներ ընդունելու հմտություններին և չի ենթադրում նրանց անվերապահորեն և ավտոմատիզացված կիրառումը անխտիր բոլոր պացիենտներիմոտ: Խորհուրդների մեծամասնությունը կիրառելի է ինչպես ունատոլոգիական և թերապևտիկ ստացիոնարում հոսպիտալացված պացիենտներիայնպես էլ ամբուլատոր կարգով բուժում ստացողների և դիսպանսեր հսկողության տակ գտնվող պացիենտներիհամար:

Բովանդակություն

Նախաբան

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Հիմնարար սզկբունքներ

Խորհուրդներ

Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Գրականության ցանկ

Հավելված 1. Օքսֆորդի ապացուցողական բժշկության կենտրոնի ապացույցների գնահատման համալիր

Հապավումներ

ԱՄ՝ ապացույցների մակարդակ

ԳԿՍ՝ գյուկոկորտիկոստերոիդներ

ՀՍ՝ հիմնարար սկզբունքներ

ՀՄ՝ համաձայնության մակարդակ
ԷՆԱ՝ էրիթրոցիտների նստեցման արագություն
ՄՌՏ՝ Մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիա
ԽԱ՝ խորհուրդի աստիճան
EULAR՝ Ընդդեմ ռևմատիզմի եվրոպական ասոցիացիա
MMP-3՝ մատրիքսային մետալոպրոտեինազա 3
HLA B27՝ Մարդու լեյկոցիտար անտիգեն B 27
ՈԱՀԴ՝ ոչ ստերոիդային հակաբորբոքիչ դեղամիջոցներ
ՀՄՀՌԴ՝ Հիվանդություն մոդիֆիկացնող հակառևմատիկ դեղորայք
COX-2՝ ցիկլոօքսիգենազա 2

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Հոդատապը հաշմանդամություն առաջացնող տարածված հիվանդություն է Եվրոպայում, որի տարածվածությունը տատանվում է 0,9%-ից մինչև 2,5%՝ կախված երկրից [1-3]: Հիվանդության տարածվածությունը և հիվանդությունը կայուն աճել է վերջին տարիների ընթացքում, մասնավորապես, Միացյալ Թագավորությունում [4-5]: Սակայն, չնայած արդյունավետ բուժմանը, հոդատապը դեռ հաճախ չի ավստորոշվում և նրա բուժումը դեռ մնում է ոչ լիարժեք [3,6,7]: Ստեղծված իրավիճակը հուշում է հոդատապի առաջին EULAR առաջարկությունների մշակում 2006 թ., որոնք հիմնված էին համակարգված վերլուծության և փորձագետների կարծիքի վրա [8]:

2006 թ.-ից, մեր գիտելիքները հիվանդության պաթոֆիզիոլոգիայի վերաբերյալ մեծապես բարելավվել են [9, 10], և հոդատապի բուժման դաշտը արագ զարգացացում է ապրել: Երբ հրապարկվել էին առաջին EULAR առաջարկությունները, հոդատապի բուժման համար հասանելի դեղորայքի քանակը

սահմանափակ էր, և հիմնական ուրատ-նվազեցնող թերապիան (ՌԻՆԹ) ալոպուրինոլին էր: Այդ ժամանակից ի վեր, մի շարք նոր դեղեր հասանելի են դարձել կամ գտնվում են զարգացման վերջին փուլում (օրինակ, ֆեբուքսոստատ, պեգլուտիքեյս, ինտերլեյկին-1 (IL-1) ինհիբիտորներ, լեսինուրադ) [11,12]: Ավելին, սահմանված դեղերի վերաբերյալ, ինչպիսիք են կոլխիցինը¹³ և ալոպուրինոլը [14-16], լրացուցիչ տվյալներ են հրապարկվել, և ուսումնասիրությունները բազմիցս ցույց են տվել սիրտ-անոթային մահացության ավելացում հոդատապի դեպքում [17]:

Հետևաբար, հին և նոր դեղերի ցուցումները հստակեցման կարիք ունեն և նոր թերապևտիկ ռազմավարությունը առաջարկվում է ցուցումների առկայության, պացիենտի պրոֆիլի, նախորդ դեղերի անէֆեկտիվության, օգտակարություն/ռիսկ հարաբերակցության, ինչպես նաև այժմ հասանելի նոպայի և ուրատ նվազեցնող տարբեր դեղամիջոցների արժեքի հիման վրա: Այդ նպատակով, գումարվեց աշխատանքային խումբ թարմացնելու 2006 թ. հոդատապի բուժման EULAR առաջարկությունները, որի նպատակն էր անդրադառնալու բոլոր գերիշխող սկզբունքներին և առանձին առաջարկություններին ըստ համակարգված վերլուծության տվյալների, փորձագետների և պացիենտի կարծիքի:

ՏԵՂԵԿԱՏՎՈՒԹՅԱՆ ՈՐՈՆՄԱՆ և ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ՄԵԹՈՂԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Ռևմատոլոգների Հայկական Ասոցիացիայի անդամների կողմից: Գրականական աղբյուրները ընտրվել են բանալի բառերի օգնությամբ իրականացված համակարգային որոնման հիման վրա: Որոնման ժամանակահատվածը եղել է՝ 2007-2016թթ.: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ուղեցույցերի ապացուցողական բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն և ցանկացած խոհուրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, անգլերեն լեզու: Տեղայնացման/ադապտացիայի սկզբնաղբյուրներն են հանդիսացել հանդիսացել «Ընդդեմ Ռևմատիզմի Եվրոպական Լիգայի»

(European League Against Rheumatism, EULAR) աշխատանքային խմբի հեղինակած «Հոդատապի ապացուցողական բժշկության վրա հիմնված 2016 թվականի թարմեցված կլինիկական ուղեցույցը» (2016 Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout): Ապացույցների մակարդակները (ԱՄ) և խորհուրդների աստիճանները (ԽՍԱ) գնահատելիս սկզբնաղբյուրներում հիմք է ընդունվել Օքսֆորդի ապացուցողական բժշկության կենտրոնի համակարգի մոդիֆիկացիան (Standards of Oxford Center for Evidence Based Medicine): Կիրառված գնահատման համալիրի վերաբերյալ մանրամասները տես՝ Հավելված 1-ում: Բացի խորհուրդներից ձևակերպվել են այսպես կոչված «հիմնարար սկզբունքները» (overarching principles): վերջիններս դա գործունեության ստանդարտներ են, որոնք վայելում են համատարած համաձայնություն և նրնաց արդյունավետությունը հիմնված է տարիների փորձի վրա: Ուստի այս հիմնարար սկզբունքների (ՀՍ) նկատմամբ չի կիրառվել ապացույցների դասակարգման որևէ համալիր: Ձևակերպված հիմնարար սկզբունքները և խորհուրդները ներկայացվել, քննարկվել և ամփոփվել են փորձագետների կողմից համակարծության գալու նպատակով: Քվեարկության գործընթացի միջոցով սահմանվել են համաձայնության մակարդակները (ՀՍ): ՀՍ-ը և խորհուրդները իրենց ապացույցների և համաձայնությունների որակարվորումներով ամփոփ ներկայացված են Հավելված 2-ում: Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Ռևմատոլոգների Հայկական Ասոցիացիայի անդամների կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Ուղեցույցը նախատեսված է ռևմատոլոգների, թերապևտների, ընտանեկան բժիշկների, ֆիզիոթերապևտների ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման առավելագույնը 5

տարին մեկ անգամ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

ՀԻՄՆԱՐԱՐ ՍԿԶԲՈՒՆՔՆԵՐ

A. Յուրաքանչյուր հողատարածությունը, պետք է լիարժեքորեն տեղեկացված լինի հիվանդության պաթոֆիզիոլոգիայի, գոյություն ունեցող արդյունավետ բուժման, զուգակցված հիվանդությունների մասին, սուր նոպաների բուժման սկզբունքներին և ուրապների բյուրեղների վերացնելու մեթոդներին՝ ՇՄԹ նպատակային մակարդակին հասցնելու միջոցով :

Չնայած նրան, որ հողատարածությունը բուժելի հիվանդություն է, նրա բուժումը դեռևս օպտիմալ չէ մեծաքանակ հիվանդների մոտ [6]: Վերջին ուսումնասիրությունները հաղորդել են, որ հողատարած հիվանդների ավելի քիչ, քան կեսն են ստանում ՈՒՆԹ, և անգամ այն դեպքում, երբ որ այն նշանակվում է, հաճախ է անբավարար դրզան, որը արդյունավետ չի կարող իջեցնել ՇՄԹ մինչև նպատակային մակարդակը [21-24]: 2006թ. վերջին առաջարկությունները հետո, հայտնաբերվել են մի շարք խոչընդոտներ հողատարած արդյունավետ բուժման համար և ընդգծվել է հիվանդության վերաբերյալ գիտելիքների բացակայության կարևորությունը և հետագա բուժման ոչ-հավատարմությունը [25-27]: Ավելին, դիտարկողական ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ պացիենտի լիարժեք կրթությունը ավելացնում է ՈՒՆԹ պահպանումը, հանգեցնելով բարձր տոկոսադրույքի (92%) արդյունավետ բուժված հիվանդներին, 12 ամիսների ընթացքում [28]:

Հիվանդների կրթությունը, ապրելակերպի վերաբերյալ ընդհանուր խորհուրդների հետ միասին 2006 թ. առաջարկություններում (տարր 2) դիտարկվել է որպես գլոբալ առաջարկություն: Այս առաջին համընդհանուր սկզբունքի հետ միասին, որը նվիրված է բացառապես կրթությանը, աշխատանքային խումբը

ընդգծում է, որ կրթությունը առանցքային ուղղությունն է հողատապի բուժման մեջ: Այն նաև ներկայացնում է «բուժում մինչև շիճուկային ուրատ-թիրախ մակարդակը» մոտեցումը, որն արդեն հանդիսանում է արդյունավետ մեղմացնելու հիվանդության բոլոր հատկանիշները [28]:

B. Յուրաքանչյուր հողատապով տառապող անձ, պետք է ստանա խորհրդատվություն ապրելակերպի վերաբերյալ՝ քաշի նվազեցում անհրաժեշտության դեպքում, խուսափել ալկոհոլից (հատկապես գարեջրից և ոգելիցներից), շաքար պարունակող ըմպելիքներից, ծանր կերակուրներից և չափից ավելի միս և ծովամթերք ընդունումից: Պետք է խրախուսվի ցածր յուղայնությամբ կաթնամթերք օգտագործելը: Խորհուրդ է տրվում կատարել կանոնավոր ֆիզիկական վարժություններ:

Դեռևս նախորդ առաջարկություններից (կետ 2), մի շարք ուսումնասիրություններ հաստատել են, որ քաշի նվազեցումը, դիետիկ միջամտությամբ կամ բարիատրիկ վիրաբուժությամբ [29-32], արդյունավետ է ՇՄԹ մակարդակը նվազեցնելու համար: Ավելին, կանոնավոր ֆիզիկական ակտիվությունը կարող է նվազեցնել քրոնիկ հիպերուրիկեմիայի հետ կապված աճած մահացությունը [33]:

Բացի այդ, հաստատված է կապը չափից դուրս շատ միս և ալկոհոլ ընդունողների և հողատապի զարգացման ռիսկի աճի միջև [29, 34, 35], ինչպես նաև ավելացել է հողատապի նոպաների ռիսկը [36, 37]:

Կարևոր է, որ 2006թ. հետո հայտնաբերվել են այլ փոփոխվող ռիսկային գործոններ, մասնավորապես շաքարի պարունակությամբ ըմպելիքներ, ֆրուկտոզայով հարուստ կերակուր, նարնջի կամ խնձորի հյութ ³⁸⁻⁴¹: Ի տարբերություն կարծիքի, ըստ համաճարակաբանական ուսումնասիրությունների, որ սուրճի օգտագործումը⁴²⁻⁴⁴ և բալը բացասաբար են ազդում հողատապի վրա,

ներկայումս գտնում են, որ բալը կարող է նվազեցնել հոդատապի սուր նոպաների հաճախականությունը⁴⁵: Ուսումնասիրությունները գտել են հակադարձ կապ կաթնամթերքի ընդունման և միզաթթվի մակարդակների միջև, մասնավորապես յուղազերծված կաթի և ցածր կալորիականությամբ յոգուրտի^{34,46}: Սա հավանական է կապված է կաթի ուրիկոզուրիկ հատկությունների հետ, ինչպես ցույց է տրված ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտության մեջ⁴⁷ : Կաթնամթերքի օգտակարությունը, ընդգծվել է 2006 թ. առաջարկություններում, զեկուցվել է մի ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտության մեջ, որ յուղազերծված կաթի փոշու ածանցյալները ունեն հակաբորբոքային ազդեցություն, հոդատապի սուր նոպայի դեմ [48]: Սակայն, ապրելակերպի և դիետայի փոփոխությունը ունի քիչ ազդեցություն միզաթթվի կոնցենտրացիայի վրա [49, 50]: Աշխատանքային խումբը ընդունում է կենսակերպի փոփոխության ապացույցների ցածր մակարդակը միզաթթվի կոնցենտրացիայի վրա, սակայն այս առանցքային սկզբունքը հիմնականում հիմնված է փորձագետների կարծիքի վրա: Սակայն, հաշվի առնելով զուգակցված սիրտանոթային հիվանդությունների բարձր տարածվածությունը, կենսակերպի ձևափոխումները նույնպես պետք է իրականացվեն, որպես սիրտանոթային հիվանդությունների կանխարգելման մի մաս:

C. Յուրաքանչյուր հոդադապով տառապող անձ, պետք է պարբերաբար զննվի ասոցացված կոմորբիդ զուգակցված հիվանդությունների և սիրտանոթային ռիսկի գործոնների, այդ թվում, երիկամային անբավարարության, սրտի իշեմիկ հիվանդության, սրտային անբավարարության, ինսուլտի, ծայրամասային զարկերակների հիվանդությունների, ճարպակալման, հիպերլիպիդեմիայի, հիպերտենզիայի, շաքարային դիաբետի և ծխելու նկատառումով, որոնք պետք է դիտարկվեն որպես հոդադապի բուժման անբաժանելի մաս:

Սկրինինգի և հիպերտենզիայի, հիպերգլիկեմիայի, ճարպակալման բուժման կարևորությունը հողատապով տառապող հիվանդների մոտ, ցույց է տրված նախորդ առաջարկություններում (կետ 3): Այդ ժամանակից ի վեր, մի շարք ուսումնասիրություններ ցույց են տվել, որ երկուսն էլ հիպերուրիկեմիան և հողատապը ասոցացված են խրոնիկ երիկամային անբավարարության հետ (ԽԵԱ) [51, 52]: ԱՄՆ բնակչության վրա հիմնված ուսումնասիրությունը ցույց է տվել ԽԵԱ տարածվածությունը (փուլ ≥ 2) ՇՄԹ մակարդակի ≥ 10 մգ / dL ($594.9 \mu\text{mol} / \text{L}$) դեպքում և հողատապով հիվանդների մոտ 86% և 53% համապատասխանաբար: ԽԵԱ, կարծես թե, լուրջ ռիսկի գործոն է հողատապի համար և, ընդհակառակը, հողատապը կարող է հանգեցնել երիկամային դիսֆունկցիայի [53, 54]: Աշխատանքային խումբը համաձայնվել է, որ ԽԵԱ բացահայտելը հողատապով հիվանդների մոտ ունի մեծ կարևորություն և թերապևտիկ հետևանքներ; Այդ դրույթները քննարկվում են 1, 2, 4, 5, 8-րդ և 9 կետերում: Ուստի, գնահատված կծիկային ֆիլտրացիան (eGFR) պետք է հաշվարկվի ախտորոշման պահին ԽԵԱ դասակարգման համար և պարբերաբար վերահսկվի զուգահեռ ՇՄԹ որոշման: Այս մոտեցումը նաև ընդգծում է, որ պետք է որոնել այլ կարևոր զուգակցված կոմորբիդ վիճակներ, հատկապես, կորոնար հիվանդությունը, սրտային անբավարարությունը, ինսուլտը, ծայրամասային զարկերակների հիվանդությունները և շաքարային դիաբետը, քանի որ խոշոր համաճարակաբանական հետազոտությունները ենթադրում են, որ հիպերուրիկեմիան և/կամ հողատապը անկախ ռիսկի գործոն է, այդ վիճակների [55-63] և մահվան համար՝ պայմանավորված սիրտանոթային պատճառներով [17, 58]:

ԽՈՐՀՈՒՐԴՆԵՐ

- 1. Հողատրամադրության սուր նույն պետք է բուժվի հնարավորինս շուտ: Լիովին տեղեկացված հիվանդները պետք է կրթվեն ինքնուրույն բուժվել առաջին նախազգուշացման ախտանիշների ի հայտ գալուն պես: Դեղամիջոցի ընտրությունը պետք է հիմնված լինի հակացուցումները հաշվի առնելու, պացիենտի բուժման նախորդ փորձի, նույն սկսվելուց հետո ժամանակի վրա ինչպես նաև որքան և ինչ տրամադրության հոդեր են ընդգրկված**

Այս խորհուրդը հիմնականում հիմնված է փորձագետների կարծիքի վրա և բխում է 2006 առաջարկությունների առաջին կետից: Քանի որ հաստատված է բարձր հաճախականությամբ կոմորբիդությունը և մեծ հաճախականությամբ կոդերոբայքների կիրառումը հողատապով տառապող հիվանդների մոտ, աշխատանքային խումբը ձևակերպեց գլոբալ առաջարկություն սուր նույն պետքի ընտրության վերաբերյալ, այն է հակացուցումների առկայությունը կամ բացակայությունը խիստ ի նկատի ունենալը: Այս տարրը միտվում է հակացուցումների որոնմանը, որոնք հաճախ առկա են հողատապով հիվանդների մոտ: Մի ուսումնասիրություն պարզել է, որ հիվանդների ավելի քան 90% ունեցել են առնվազն մեկ հակացուցում ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերի և մոտ մեկ երրորդը հիվանդների, որոնք ընդունել են կոլխիցին ունեցել են առնվազն մեկ խոշոր հակացուցում [64]: Այս մոտեցումը նաև ընդգծում է հնարավորինս շուտ բուժման կարևորությունը: Կոլխիցինը արդյունավետ է, երբ տրվում ախտանիշների ի հայտ գալուց 12 ժամվա ընթացքում [13] և կա ընդհանուր պայմանավորվածություն, որ վաղ ցանկացած նախաձեռնվող բուժումը հանգեցնում է ավելի լավ արդյունավետության: Հետեւաբար, աշխատանքային խումբն առաջարկում է նույն բուժելու «հաբը գրպանում» մոտեցումը լիովին տեղեկացված հիվանդների մոտ:

- 2. Սուր նույն պետքի առաջարկվող առաջին գծի ընտրության դեղամիջոցներն են կոլխիցինը (նույն պետքի սկզբից 12 ժամվա ընթացքում) սկզբնական դոզան 1**

մգ 1 ժամ անց 0,5 մգ-ով բարձրացնել 1 օր և / կամ ՈՍՀԲ (անհրաժեշտության դեպքում պրոտոնային պոմպի ինհիբիտորներ), per os կորտիկոստերոիդներ (30-35 մգ/օր պրեդնիզոլոնի հաշվարկով 3-5 օրվա ընթացքում), կամ հոդի պունկցիա և կորտիկոստերոիդների ներարկում: Կոլխիցինը և ՈՍՀԲ պետք է խուսափել նշանակել ծանր երիկամային անբավարարություն ունեցող հիվանդներին: Կոլխիցինը չպետք է տրվի հիվանդներին ովքեր ստանում են P-գլիկոպրոտեին և/կամ CYP3A4 ինհիբիտորներ, ինչպիսիք են ցիկլոսպորինը կամ կլարիտրոմիցինը:

Այս մոտեցումը համախմբում է 2006 թվականի 4-6 կետերը, որոնք փոփոխվել են նոր ապացույցների ներքո: Սուր նոպայի ժամանակ հիմնական ընտրության դեղամիջոցներն են կոլխիցինը, ՈՍՀԲ և կորտիկոստերոիդները: Աշխատանքային խումբը չի առանձնացնում և ոչ մի տարբերակ, որովհետև ոչ մի ուղղակի համեմատական ապացույց չկա ի տարբերություն 2006 թ. 4 կետի, որը խորհուրդ էր տալիս համադրություն կոլխիցինի և ՈՍՀԲ կամ կոլխիցինի և կորտիկոստերոիդների, հատկապես ծանր սուր հոդատապի դեպքում (Նկար 1), օրինակ, երբ նոպան ներգրավել էր բազմաթիվ հոդեր: Ի տարբերություն 2006 թ. 4-րդ և 5-րդ կետերի այժմ հասանելի է ավելի շատ ապացույց կոլխիցինի [65], ՈՍՀԲ [66-69] և per os կորտիկոստերոիդների [70, 72] արդյունավետության վերաբերյալ: Ռանդոմիզացված կրկնակի կույր, համարժեք հետազոտությամբ ցույց է տրված, որ պրեդնիզոլոնը (35 մգ/օր 5 օր) համարժեք է նապրոքսենին (500 մգ երկու անգամ, 5 օր) նոպայի բուժման ժամանակ [71, 72]: Վերջին հետազոտությունը պարզել է, որ per os պրեդնիզոլոնը (30 մգ/օր 5 օր), ունեցել է ինդոմետացինին համարժեք անալգետիկ արդյունավետությունը [70]: AGREE հետազոտությունը ցույց տվել, սուր նոպայի սկզբից 12 ժամվա ընթացքում, ինքնուրույն ցածր դոզան կոլխիցինի (1.8 մգ) ընդունումը, եղել է նույնքան արդյունավետ, որքան բարձր կոլխիցինի դոզան (4.8 մգ), և անվտանգության պրոֆիլի համեմատելի պլացեբոյի դեպքում⁶⁵: Եվրոպայում,

կոլխիցինը հասանելի է 1 մգ հաբերի տեսքով, ուստի աշխատանքային խումբն առաջարկում է սուր նոպայի բուժման համար օգտագործել 1 մգ կոլխիցին, 1 ժամ անց՝ 0.5 մգ-ով 1 ժամը մեկ բարձրացնել: Ֆարմակոկինետիկ հետազոտությամբ ցույց տրվել, որ ուժեղ P-գլիկոպրոտեինը և / կամ CYP3A4 ինհիբիտորները, ինչպիսիք են ցիկլոսպորինը, կլարիտրոմիցինը, վերապամիլը և կետոկենազոլը կոլխիցինի հետ համատեղ նշանակելիս, բարձրացնում են պլազմայում կոլխիցինի մակարդակը և կարող են հանգեցնել լուրջ կողմնակի էֆեկտների: Չի հաստատվել կոլխիցինի անվտանգությունը ծանր երիկամային անբավարարություն (ԿՖ <30 մլ / րոպե) ունեցող հիվանդների մոտ: Քանի որ կոլխիցինի կլիրենսը նվազած է ծանր երիկամային անբավարարություն ունեցող հիվանդների մոտ [74, 75] աշխատանքային խումբը համարում է, որ այն պետք է խուսափել նշանակել այդպիսի հիվանդներին, քանի որ իջեցված դոզան [73] կարող է լինել թերապևտիկ չարաշահման աղբյուր: Պետք է նշել, որ կոլխիցինը հակացուցված է որոշ երկրներում ծանր երիկամային անբավարարություն ունեցող հիվանդների մոտ: Երկու ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտությունների ստացված տվյալներից [71, 72] աշխատանքային խումբը նույնպես խորհուրդ է տալիս սուր նոպայի ժամանակ օռալ պրեդնիզոլոնի օգտագործումը 30-35 մգ 5 օրվա բուժման: Վերջապես, բաց հետազոտության [76, 77] տվյալների և փորձագիտական կարծիքի հիման վրա, խումբը որոշեց, որ ներհոդային ներարկման կորտիկոստերոիդները, որոնք ունեն լավ անվտանգության պրոֆիլ, կարող են դիտարկվել բուժման միջոց, մասնավորապես, մոնոարթրիտով հիվանդների մոտ և հեշտ հասանելի հողի դեպքում, սակայն այն չի կարող լինել պրակտիկ բազմաթիվ առաջնային խնամքի օղակներում:

3. Հաճախակի նոպա և կոլխիցինի հանդեպ հակացուցումներ ունեցող հիվանդների մոտ ՈՍՀԲ , պրեդնիզոլոնը /per os կամ ինյեկցիոն/, IL-1 ինհիբիտորները կարող են դիտարկվել որպես բուժման միջոց: Առկա

ինՖեկցիան հանդիսանում է IL-1 ինհիբիտորների կիրառման հակացուցում: ՈՒՆԹ պետք է կարգավորվի ուրիկեմիան պարզաճ մակարդակին հասցնելու համար՝ կիրառելով նոպայի ժամանակ IL-1 ինհիբիտորներ:

Դեռևս 2006թ. առաջարկություններից սկսած IL-1β խաղացել է մեծ դեր ուրատների մոնոտորինգի (ՄՍՈՒ) կրիստալ-ինդուկցված բորբոքման գործընթացում: Երկու ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններ ցույց են տվել, որ հակա-IL-1β մոնոկլոնալ հակամարին ցանակինումաբը (150 մգ ենթամաշկային, մեկ դոզա) առավել է տրիամցինոլոնի ացետոնիդից (40 մգ ենթամաշկային, մեկ դոզա) ցավը մեղմացնելու համար այն հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն հակացուցում, անտանելիություն կամ ռեֆրակտեր են կոլխիցինի կամ ՈՍՀԲ նկատմամբ [79]: Այս հայտնագործությունները բերեցին նրան, որ հաստատվեց դեղի ընդունումը բացառապես Եվրոպայում կոլխիցինի, ՈՍՀԲ կամ կորտիկոստերոիդների հակացուցումների դեպքում: Չնայած բացակյում են ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտությունները անակինրայի վերաբերյալ, պետք է նշել, որ մի շարք հետազոտություններ նույնպես առաջարկում են, որ IL-1ռեցեպտորի անտագոնիստները, որոնք նշանակվում են 100 մգ ենթամաշկային 3 օր, կարող են լինել արդյունավետ ցավի մեղմացման գործընթացում սուր նոպաների ժամանակ [80-83]: Ի հակառակ նաև պետք է նշել, որ մեկ ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություն ցույց է տվել, որ ռիլոնացեպտի 1 ենթամաշկային ներարկումը 320 մգ, որը հանդիսանում է լուծվող ռեցեպտոր և կապվում է IL-1β և IL-1α հետ չի եղել արդյունավետ ի համեմատ ինդոմետացինի (per os 50 մգ օրը 3 անգամ) [85]: Սեպսիսի ռիսկի բարձր հավանականության հետ IL-1 ինհիբիտոր ստացող հիվանդների մոտ, աշխատանքային խումբը որոշեց, որ առկա ինՖեկցիան հանդիսանում է հակա-IL-1 թերապիայի հակացուցում: Վերջապես, Եվրոպական դեղամիջոցների միության, որը որակավորել էր ցանակինումաբը, համաձայն խումբը

ընդգծել է, որ անհրաժեշտ է արդյունավետ կերպով նվազեցնել ՇՄԹ մակարդակը այն հիվանդների մոտ, որոնք սուր նոպայի ժամանակ ստացել են IL-1β ինհիբիտորներ:

4. Նոպաների կանխարգելումը պետք է մանրամասն բացատրվի և քննարկվի պացիենտի հետ: Կանխարգելիչան նաև խորհուրդ է տրվում ՈՒՆԹ առաջին 6 ամիսների ընթացքում: Որպես կանխարգելիչ դեղամիջոց խորհուրդ է տրվում օգտագործել կոլխիցին 0.5-1 մգ/օր, որի դեղաչափը անհրաժեծ է իջեցնել երիկամային անբավարարության դեպքում: Կանխարգելիչ կոլխիցին ընդունելիս երիկամային անբավարարության դեպքում հիվանդը ինքը և բժիշկը պետք է տեղյակ լինեն հնարավոր նեյրոտոքսիկոզային և /կամ մկանային տոքսիկոզային մասին: Կոլխիցինի հետ զուգակցված ուժեղ P-գլիկոպրոտեինի և / կամ CYP3A4 ինհիբիտորների նշանակումից պետք է խուսափել: Եթե կոլխիցինը վատ է տանվում կամ հակացուցված է կանխարգելումը ՈԱՀԲ ցածր դեղաքանակով հակացուցված չէ:

ՄՍՈՒ բյուրեղների տարածումը նախնական փուլի ընթացքում, երբ տեղի է ունենում դեպոզիտների տարալուծում կարող է բերել սուր նոպայի հաճախականության ավելացմանը, ինչը կարող է նպաստել ոչ այդքան էֆեկտիվ բուժման [87]: 2006 թ. առաջարկությունները (կետ 11), ցույց են տվել, որ կանխարգելիչ բուժում պետք է տրվի ՈՒՆԹ առաջին ամիսների ընթացքում: Այդ ժամանակից ի վեր, առանցքային հետազոտությունների տվյալները ֆերուքոստատն ընդդեմ ալյուրիինոլի ֆիքսված դոզայի (300 մգ) ցույց են տվել, որ նոպայի կանխարգելումը կոլխիցինի ցածր դոզայով (կոլխիցին 0.6 մգ Ժ/օր) կամ ՈԱՀԲ ցածր դոզայով (նապրոքսեն, 250 մգ օրական երկու անգամ) մինչև 6 ամիս ավելի արդյունավետ է, քան նոպայի կանխարգելումը 8 շաբաթների ընթացքում, առանց կողմնակի էֆեկտների ավելացման [88]: Սակայն, աշխատանքային խումբը

գտնում է, որ կանխարգելումը պետք է քննարկվի յուրաքանչյուր պացիենտի հետ: Իրականում, մի ուսումնասիրություն գտել է, որ պացիենտին կրթելուց հետո և ՈՒՆԹ դանդաղ տիտրացիայի պայմաններում, հիմնականում ալոպուրինոլի, շատ հիվանդներ նախընտրել են չկատարել կանխարգելում և չեն ունեցել զգալիորեն ավելի մեծ նոպաների սրացում²⁸: Այս առաջարկությունը նաև հստակորեն ընդգծում է ախտորոշել երիկամային անբավարարությունը մինչև կոլիսիցին նշանակելը⁷⁵ , զերծ մնալ ստատինների [89] և P-գլիկոպրոտեինի և/կամ CYP3A4 ինհիբիտորների⁷³ հետ զուգակցումից խուսափելու համար լուրջ կողմնակի էֆեկտներից: Երկու ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններ ցույց են տվել, որ կոլիսիցինի ցածր դոզան սրտի կորոնար հիվանդություն ունեցող հիվանդների պատմությամբ կարող է նվազեցնել խոշոր սիրտ-անոթային ռիսկի մակարդակը [90, 91]: Մի քանի հետազոտություններ նկարագրել են ցանակինոմաբի և ռինուլացեպտի արդյունավետությունը [92-96], երկուսն էլ IL- 1 ինհիբիտորներ են, սուր նոպաների կանխելու հարցում սկսվող ալոպուրինոլով թերապիայի ժամանակ: Սակայն, նրանցից ոչ մեկը չի հաստատվել էկանխարգելիչ բուժման համար:

5. ՈՒՆԹ պետք է հաշվի առնվի և քննարկվի յուրաքանչյուր հաստատված հոդադրապի դեպքում հիվանդության առաջին իսկ արտահայտումից: ՈՒՆԹ ցուցված է կրկնակի նոպա ունեցող ամեն մի պացիենտի մոտ (≥ 2 /տարի), փոֆուսների առկայության, ուրատային արթրոպաթիայի և/կամ երիկամային քարերի դեպքում: ՈՒՆԹ խորհուրդ է տրվում սկսել հիվանդության առաջին իսկ արտահայտումից հարկապես երիտասարդ անձանց մոտ (< 40 տարեկան), շար բարձր ՇՄԹ դեպքում (> 8 mg/dL; $480 \mu\text{mol/L}$) և/կամ կոմորբիդության դեպքում (երիկամային անբավարարություն, հիպերպենզիա, սրտի իշեմիկ հիվանդություն, սրտային անբավարարություն): Հոդադրապով փառապող անձինք պետք է փրապետեն լիարժեք ինֆորմացիայի և լիովին ներգրավվեն ՈՒՆԹ օգտագործման որոշումների կայացման գործընթացում:

ՈՒՆԹ թույլ է տալիս լուծել բյուրեղների կուտակումը և վերացնել հողատապի ախտանիշները այնքան ժամանակ քանի դեռ ուրիկեմիան հանդիսանում է թիրախ: Դեռ 2006 թ.-ից խոշոր հետազոտությունները ցույց են տվել, որ համապատասխան ՈՒՆԹ նվազեցնում է հողատապի նոպայի հաճախականությունը, և երբ բոլոր բյուրեղները լուծվում են, նվազում է իրենց կրկնակի առաջացումը⁹⁷⁻⁹⁹: Բացի այդ, արդյունավետ ՈՒՆԹ նվազեցնում է տոֆուսների չափը և քանակը^{97,99,100} և նպաստում է դրանց անհետացմանը, դրանով իսկ բարելավելով հողատապով հիվանդների կյանքի որակը^{101,102}, որը կարող է լուրջ վնաս կրել հիվանդությունից¹⁰³⁻¹⁰⁶:

Մի քանի ուսումնասիրություններ համակրծիք են, ցույց տալով, որ հողատապը հանդիսանում է մահացության ռիսկի գործոն, մասնավորապես սիրտ-անոթային պատճառներից^{17,107,108} և ռիսկի գործոն է երիկամների անբավարարության⁵¹, ինչպես արդեն քննարկվել է (տե՛ս երրորդ համընդհանուր սկզբունքը):

Ի տարբերություն 2006 թ. ուղեցույցի, որտեղ փորձագետների խումբը խորհուրդ է տալիս սկսել ՈՒՆԹ միայն որոշ ծանր կլինիկական առանձնահատկություններ ունեցող հիվանդների մոտ, այդ թվում կրկնվող սուր նոպաներ և տոֆուսներ (կետ 7), ներկայիս աշխատանքային խումբն առաջարկում է հնարավորինս շուտ սկսել ՈՒՆԹ առաջին իսկ ի հայտ գալուց հետո (այսինքն, շատ դեպքերում, մոտ առաջին նոպային): Իսկապես, աշխատանքային խումբը նկատել է, որ ձգձգելով ՈՒՆԹ սկսելը մինչև երկրորդ կամ երրորդ նոպան հիվանդների մոտ կնկատվի ավելի բարձր բյուրեղյա դեպոզիտներ, դրանց լուծելու դժվարություններ և երկարատև կպահպանվի հիպերուրիկեմիան, որը կարող է վնասակար լինել սիրտ-անոթային համակարգի և երիկամների համար^{51,56,107-110}: Հետևաբար, առաջարկությունը ՈՒՆԹ ավելի վաղ սկսելու վերաբերյալ հիմնականում հիմնված էր փորձագիտական կարծիքի վրա, սակայն նաև հաշվի են առնվել ուսումնասիրությունները, որոնցում ցույց է տրված քսանտինօքսիդազայի

ինհիբիտորների (ՔՕԻ) արդյունավետությունը սիրտ-անոթային^{111,112} համակարգի և երիկամների¹¹³⁻¹¹⁶ վրա: ՔՕ արգելակումը բարելավումը վարժություններ իրականացնելու ծավալը քրոնիկ կայուն ստենոկարդիայով հիվանդների մոտ, որը ցույց է տրված ռանդոմիզացված խաչաձև /cross-over/ հետազոտության մեջ¹¹⁷: Համաճարակաբանական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ալոպուրինոլը կարող է նվազեցնել հիվանդացությունը և մահացությունը կանգային սրտային անբավարարությամբ հոդատապով տառապող հիվանդների մոտ ^{118,119} , որը, սակայն չի հաստատել վերջերս կատարված մեկ այլ ռանդոմիզացված հետազոտություն, որն ընդգրկել է սրտային անբավարարությամբ և հիպերուրիկեմիայով առանց հոդատապի հիվանդների¹²⁰: Ի լրումն, ֆարմակո-համաճարակաբանական հետազոտությունները տեղեկացնում են, որ ալոպուրինոլի օգտագործումը կապված է սրտամկանի սուր ինֆարկտի ռիսկի մոտավորապես 20% կրճատման հետ^{121,122}: Սակայն, աշխատանքային խումբը խոստովանել է, որ հավելյալ լավ կազմակերպված հետազոտություններ են անհրաժեշտ այս ոլորտում, քանի որ վերջին ուսումնասիրությունները ցույց են տվել հակասակն արդյունքներ^{123,124}:

Կետ 5 նաև ընդգծում է, որ անհրաժեշտ է սկսել վաղ ՈՒՆԹ, հատկապես կոմորբիդություն ունեցող հիվանդների մոտ և/կամ ՇՄԹ մակարդակը > 8 մգ /dL դեպքում: Խրախուսական է բուժել բարձր ՇՄԹ մակարդակով հիվանդներին ավելի վաղ: Այս կարծիքը հիմնված է մի շարք ուսումնասիրությունների վրա, որոնք ցույց են տվել կապ բարձր ուրիկեմիայի և նոպայի հաճախականության աճի միջև ¹²⁵⁻¹²⁷: Նմանապես, կոմորբիդություն ունեցող հիվանդների վաղ բուժումը հաստատվում է ուսումնասիրությունների մի մեծ կոհորտով, որտեղ հիպերտոնիկ, սրտի իշեմիկ հիվանդությամբ և ԽԵԱ-ով հոդատապով տառապող հիվանդների մոտ նկատվել է նոպաների կրկնման աճող վտանգ¹²⁸: Երիտասարդ տարիքում հոդատապի սկիզբը նույնպես հանդիսանում է ծանր հոդատապի մարկեր¹²⁹ և պետք է ավելի արագ սկսել վաղ բուժումը: Այս առաջարկությունը կրկին ընդգծում է լիարժեք տեղեկատվությունը և պացիենտին ներգրավելու որոշումների կայացման

գործընթացում կարևորությունը, որը կապահովի հավատարմությունը ՈՒՆԹ և օպտիմալ հիվանդների արդյունքներ:

Վերջապես, աշխատանքային խումբը չտվեց կոնկրետ ուղղորդում, թե արդյոք ուրատ իջեցնող դեղերը պետք է սկսել նոպայի ժամանակ թե ավանդական 2 շաբաթ պետք է անցնի նոպայի դադարից հետո: Երկու փոքր հետազոտություններ առաջարկել են, որ ալոպուրինոլով բուժում սկսելը սուր նոպայի ժամանակ չի երկարացրել նոպայի տևողությունը, չի խորացրել սրությունը ի համեմատ ավելի ուշ սկսելուն [130-131]: Սակայն, աշխատանքային խումբը համարում է, որ հիվանդների փոքր թիվը ($n = 51$ և $n = 31$, համապատասխանաբար) այդ հետազոտություններում թույլ չի տալիս կատարել որեւէ ամուր եզրակացություններ, այդ տվյալները ստացվել են ալոպուրինոլի 200-300 մգ դեզաչափի դեպքում և չեն կարող ընդհանրացված լինել ավելի հզոր ուրատ իջեցնող դեղերի դեպքում, ինչպիսիք են ֆեբուքսոստատը կամ համադրություն ԲՕԻ և ուրիկոզուրիկների զուգակցումը:

6. ՈՒՆԹ սրացող հիվանդների մոտ ՇՄԹ մակարդակը պետք է հսկվի և պահվի $<6\text{mg/dL}$ ($360\mu\text{mol/L}$): Ավելի ցածր ՇՄԹ ($<5\text{մգ/dL}$; $300\mu\text{mol/L}$) հեշտացնում է բյուրեղների արագ լուծումը և խորհուրդ է տրվում պահել ծանր հոդադաշտի հիվանդների մոտ (տոֆուսների առկայությունը, քրոնիկ արթրոպաթիան, հաճախակի նոպաներ) մինչև բոլոր բյուրեղների լուծումը և հոդադաշտի սիմպտոմների վերացումը: ՇՄԹ մակարդակը $<3\text{մգ/dL}$ խորհուրդ չի տրվում պահել երկարաժամկետ:

Ինչպես 2006 թ. (Կետ 8), ներկայիս աշխատանքային խումբը առաջարկում է «բուժել մինչև թիրախ» /treat-to-target/ ռազմավարությունը յուրաքանչյուր հոդադաշտի պացիենտի մոտ, պահպանել ՇՄԹ մակարդակը $<6\text{մգ/dL}$, ինչը ցածր է ՄՍՈՒ [132] հազեցման կետից բոլոր բյուրեղյա կուտակումները լուծելու համար [133]: Քանի որ բյուրեղների լուծման արագությունը կախված է ՇՄԹ մակարդակից [134, 135] աշխատանքային խումբը նաև խորհուրդ է տալիս նվազեցնելու ՇՄԹ մակարդակը

<5 մգ /dL համար ծանր հոդատապի ժամանակ : Աշխատանքային խումբը նաև համաձայնել է, որ եթե մեկ անգամ հաջողվել է հասնել բյուրեղների լուծմանը, ՇՄԹ մակարդակը կարող է պահպանվի <6 մգ / դL ՈՒՆԹ դոզայի իջեցմամբ և խուսափել նոր ուրատային բյուրեղների ձևավորումից:

Որոշ ուսումնասիրություններ, բայց ոչ բոլորը [136-138] ենթադրում են, որ միզաթթուն կարող է ունենալ պաշտպանիչ դեր ընդդեմ տարբեր նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների, ինչպիսիք են Պարկինսոնի հիվանդությունը, Ալցհեյմերի հիվանդությունը կամ կողմնային ամիոտրոֆիկ սկլերոզի [139-142]: Հաշվի առնելով այդ տվյալները և ՈՒՆԹ առկայությունը, որը ունի մեծ պոտենցիա ՇՄԹ մեծապես նվազեցնելու՝ աշխատանքային խումբը խորհուրդ չի տալիս ՇՄԹ շարունակաբար իջեցում <3 մգ/դL երկար ժամկետով, այլ, մի քանի տարիների ընթացքում:

7. ՈՒՆԹ պետք է սկսել ցածր դոզայից և հետո կատարել փրկացիա մինչև ՇՄԹ պարզաճ մակարդակին հասցնելը: ՇՄԹ <6mg/dL (360μmol/L) պետք է պահպանվի ցմահ:

Աշխատանքային խումբը խորհուրդ է տալիս վերընթաց ՈՒՆԹ տիտրացիա ամեն պացիենտի մոտ, երբ դահնարավոր է: Այս մոտեցումը, ձևավորված 2006 թ. (կետ 9), կարող է հանգեցնել սուր նոպաների ավելի քիչ դրվագների բուժման սկզբում²⁸ և, հետևաբար, բարելավել հավատարմությունը ՈՒՆԹ, ինչը ցածր է, ըստ մի քանի հետազոտությունների [27, 143, 144]: ՄՍՈՒ բյուրեղների ամբողջական լուծումից հետո, ՇՄԹ մակարդակը պետք է պահպանվի <6 մգ / dL ցմահ: Իսկապես, ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ մոտ 40% հաջողությամբ բուժված հիվանդների մոտ տեղի է ունեցել նոպաների կրկնություն ՈՒՆԹ դադարեցնելուց հետո⁵ տարի անց [145]: Հետևաբար, ՇՄԹ մակարդակը կանոնավոր կերպով պահելը բուժման առանցքային ուղղությունն է:

8. Նորմալ երիկամների ֆունկցիա ունեցող հիվանդների մոտ, որպես ՈՒՆԹ առաջին գծի դեղամիջոց համարվում է ալոպուրինոլը, որը պետք է սկսել ցածր դոզայից (100 մգ/օր) և ավելացնել 100 մգ-ով ամեն 2-4 շաբաթը մեկ ՇՄԹ պարզաճ մակարդակին հասնելու համար: Եթե ալոպուրինոլի համապատասխան դոզայով չի հաջողվում հասնել ՇՄԹ թիրախին, պետք է ալոպուրինոլը փոխարինվի ֆեբուքսոստատով կամ ուրիկոզուրիկով կամ նրանց զուգակցմամբ: Ֆեբուքսոստատ կամ ուրիկոզուրիկը կարող են նշանակվել նաև ալոպուրինոլի անտանդիտության դեպքում:

Ինչպես 2006 թ. (Կետ 9), ներկայիս աշխատանքային խումբը ևս առաջարկում է կիրառել ալոպուրինոլը որպես առաջին գծի թերապիա նորմալ երիկամների ֆունկցիա ունեցող հիվանդների մոտ: Այս առաջարկությունը հաշվի է առել այս դեղորայքի էֆեկտիվությունը, ցածր արժեքը և անվտանգությունը: Դեռ 2006թ. երկու ուսումնասիրված վերահսկվող հետազոտություններ հաստատել են ալոպուրինոլի (300մգ/օր) հիանալի ուրատ-իջեցնող հատկությունը պլացեբոյի համեմատ^{97,130}: ՈՒՆԹ բժշկա-տնտեսական ուսումնասիրությունները տեղեկացրել են, որ ալոպուրինոլի, որպես առաջին գծի թերապիայի պրեպարատ, դոզայի աստիճանական բարձրացման ռազմավարությունը էր համապատասխանում է արժեք-էֆեկտին [146, 147]: Ալոպուրինոլը պետք է սկսել ցածր դոզայից (100 մգ / օր) վաղ նոպան նվազեցնելու համար [28]: Բարձր սկսած դոզաները կարող են բարձրացնել լուրջ մաշկային կողմնակի ռեակցիաների առաջացման հավանականությունը¹⁵: Առավել հաճախ օգտագործվող ալոպուրինոլի դոզան 300 մգ/օրը չի կարող հասնել ՇՄԹ թիրախին 6 մգ/dL (360 μ mol / L) - ի մոտ 30% -50 % նորմալ երիկամային ֆունկցիա ունեցող հիվանդների մոտ [28, 148, 149]: Այդ հիվանդներին, աշխատանքային խումբը խորհուրդ է տալիս կիրառել դոզայի աստիճանական բարձրացման ռազմավարությունը, որպեսզի հասնել

նախասահմանված ուրիկեմիայի թիրախին: Բուժում ալոպուրինոլով մինչև 600-800 մգ/օր ունի 75% -80% հաջողություն հասցնելու ՇՄԹ թիրախ մակարդակները <6 մգ/դլ(360μmol/L)[28,150]:

Ֆեբուքսոստատը պոտենցիալ ոչ պուրին ընտրովի քՕԻ է, հաստատվել ամենօրյա դոզան 80 ր 120 մգ Եվրոպայում: Այն մետաբոլիզմի է ենթարկվում լյարդում և երիկամային արտազատումը նրա էլիմինացիայի խոշոր ուղին չէ, որը թույլ է տալիս նրա օգտագործումը մեղմից-չափավոր երիկամային անբավարարություն ունեցող հիվանդների մոտ: Կարճաժամկետ փուլը II հետազոտության¹⁵¹ և երեք խոշոր ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններ (տես online լրացուցիչ նյութ) ցույց տվեց, ֆեբուքսոստատի բարձրակարգ ուրատ-իջացնելու արդյունավետությունը (80 կամ 120 մգ) ի համեմատ լայնորեն կիրառվող ալոպուրինոլի ֆիքսված դոզայի 300 մգ/օր [97, 98, 149]: Մաշկային ռեակցիաներ են նկարագրված ֆեբուքսոստատի առանցքային հետազոտություններում [97, 149]: Չնայած ֆեբուքսոստատի մաշկային ռեակցիաների զեկույցներից [152, 153] վերջին տվյալները չեն գտնում որևէ խաչաձեռնակտիվություն երկու դեղերի միջև [153, 154]: Հետևաբար, աշխատանքային խումբը համարել է, որ ալոպուրինոլի ալերգիկ ռեակցիայի պատմությունը չի հակացուցում ֆեբուքսոստատի ընդունումը, բայց ընդգծել է, որ պետք է ուշադիր հետևել այդ հիվանդներին: Ուրիկոզուրիկներ խորհուրդ տրվում են, որտեղ նրանք առկա են, առանձին կամ ալոպուրինոլի հետ միասին առանց պատշաճ վերահսկողության: Բենզպրոմարոնը (50-200 մգ/օր) հանդիսանում է շատ ավելի հզոր ուրիկոզուրիկ ի համեմատ պրոբենեցիդի (1-2 գ/օր) [155]: Ռանդոմիզացված հետազոտությունում, որտեղ ընդգրկված են հիվանդներ առանց պատշաճ ալոպուրինոլի վերահսկողության 300 մգ/օր, 92% և 65% դեպքերում ՇՄՓ հասել է թիրախ մակարդակին 300 μmol/L (5 մգ/դլ), երբ միացել է բենզպրոմարոնը 200 մգ կամ պրոբենեցիդը 2 գ օրական, համապատասխանաբար¹⁴⁸: Ի վերջո, ալոպուրինոլի և ուրիկոզուրիկների

կոմբինացված թերապիայի առաջարկությունը, որը նշված չէ 2006 թ. առաջարկություններում, հիմնված է չվերահսկվող հետազոտությունների հիման վրա, որոնք ենթադրում են, որ պրոբենեցիդ-ալոպուրինոլ [156-158] կամ բենզպրոմարոն-ալոպուրինոլը [135] ավելի արդյունավետ է, քան միայն ալոպուրինոլը: Բացի այդ, զարգացող ուրիկոզուրիկը, ինչպիսին է լեզինուրադը [159], խոստումնալից արդյունքներ է ցույց տվել հետազոտության II փուլում, երբ զուգակցվում է ալոպուրինոլի հետ [160]:

9. Երիկամների ֆունկցիայի խանգարում ունեցող հիվանդների մոտ, ալոպուրինոլի առավելագույն դեղաչափը պետք է կարգավորվի ըստ կրեատինինի կլիրենսի: Եթե ՇՄԹ չի կարող հասնել թիրախ մակարդակի այդ դոզայով պետք է անցել ֆերուքսուսրափի կամ փրվի բենզպրոմարոն ալոպուրինոլի հետ կամ առանց, բացառությամբ այն հիվանդների ում կծիկային ֆիլտրացիան /eGFR/ <30մլ/ր րոպե:

Այս կետը պահպանել է 2006 թ. առաջարկությունը (կետ 9) հարմարեցնել ալոպուրինոլի դոզան ըստ կրեատինինի կլիրենսի: Ամենամեծ մտահոգությունը երիկամային անբավարարությամբ ալոպուրինոլ օգտագործող հիվանդների մոտ լուրջ մաշկային կողմնակի ռեակցիաների զարգացումն է, որը ներառում է դեղորայքային ցան էոզինոֆիլիայի և համակարգային ախտանիշների հետ, Ստիվենս-Ջոնսոնի համախտանիշ և տոքսիկ էպիդերմալ նեկրոզ: 2006 թ.-ից, մի շարք հետազոտություններ ուսումնասիրել են ալոպուրինոլ-ինդուկցված լուրջ մաշկային կողմնակի ռեակցիաները: Հայտնաբերվել է, որ Եվրոպայում ալոպուրինոլը առավել տարածված պատճառն է դեղորայքով առաջացրած Ստիվենս-Ջոնսոնի համախտանիշի կամ տոքսիկ էպիդերմալ նեկրոզի [161]: Ալոպուրինոլով առաջացված մաշկային կողմնակի ռեակցիաները հազվադեպ են, ԱՄՆ-ում այս ցուցանիշը մոտ 0.7/1000 պացիենտին տարվա կտրվածքով [162],

սակայն մահացության մակարդակը բարձր է (25%-30%) [163-165]: Երիկամային անբավարարություն կապված է մաշկային կողմնակի ռեակցիաների ռիսկի աճման և վատ ելքի հետ [163, 164]: Իջած երիկամային ֆունկցիան բերում է կլիրենսի իջեցման ու շիճուկում օքսիպուրինոլի բարձր մակարդակի [164, 166], որը կարող է դրդել է ցիտոտոքսիկ T-բջիջների պատասխանը և գերզգայնություն ռեակցիաների զարգացումը՝ մաշկային կողմնակի ռեակցիաների առաջացմանը [167]: Որոշ ուսումնասիրությունների համաձայն, ալրպուրինոլի դոզայի էսկալացիան թույլատրվածից առավել /ըստ կրեատինինի կլիրենսի/ չի հանգեցնի մաշկային կողմնակի ռեակցիաների [14, 168], բայց հաշվի առնելով, մաշկային ռեակցիաների շատ հազվադեպ զարգանալը և սահմանափակ թվով հիվանդների ներգրավված լինելու այդ հետազոտությունների մեջ, աշխատանքային խումբը համարում է, որ նրանք, հավանաբար, չունեն այդ հզորությունը հաստատելու պոտենցիալ

ասոցիացիան:

Հետևաբար, հաշվի առնելով մաշկային կողմնակի ռեակցիաների լրջությունը և թերապևտիկ այլ ընտրանքների հնարավորությունը, ինչպիսիք են ֆեբրոքոստատը, աշխատանքային խումբը պահպանեց կոնսերվատիվ մոտեցում հարմարեցնելով ալրպուրինոլի առավելագույն դոզան կրեատինինի կլիրենսին [169] երիկամային անբավարարություն ունեցող հիվանդների մոտ, ինչպես պահանջվում է շատ կարգավորող մարմինների կողմից: Քանի որ դոզայի առաջարկությունները երիկամային հիվանդություն ունեցող հիվանդների մոտ կարող է մի փոքր տարբեր լինել տարբեր երկրներում, աշխատանքային խումբը խորհուրդ է տալիս հետևել արտադրանքի բնութագրերի տեղական ամփոփմանը:

Ֆեբրոքոստատը ավելի արդյունավետ է երիկամային անբավարարություն ունեցող հիվանդների մոտ քան ալրպուրինոլը՝ հարմարեցված կրեատինինի կլիրենսին [149, 171] և, հետևաբար, կարող է օգտագործվել այդ հիվանդների մոտ: Եվ վերջապես, բենզպրոմարոնը խորհուրդ չի տրվում օգտագործել այն հիվանդների մոտ ում կծիկային ֆիլտրացիան /eGFR/ <30 մլ / րոպե, բայց կարող է

օգտագործվել չափավոր երիկամային ախտահարման ժամանակ [171, 172], քանի որ այն մեծ մասամբ մետաբոլիզմի է ենթարկվում լյարդում:

10. Բյուրեղ-ապացուցված, ծանր հաշմանդամություն առաջացնող, խրոնիկական փոֆուսային հոդատապով տառապող և ցածր կյանքի որակ ունեցող հիվանդների մոտ, որոնց ՇՄԹ չի կարող հասնել պատշաճ մակարդակին՝ օգտագործելով բոլոր հասանելի դեղամիջոցները, այդ թվում և նրանց զուգակցումը առավելագույն դեղաչափերով, ցուցված է պեգլուտիքեյսի օգտագործումը:

Վերջին EULAR առաջարկություններից հետո, պեգլուտիքեյսը ի հայտ է եկել որպես հզոր ՈԻՆԹ ռեֆրակտեր հոդատապի ժամանակ: Պեգլուտիքեյսը է պեգիլացված ուրիկազա է, որն արտադրվում է գենետիկորեն մոդիֆիկացված *Escherichia coli* շտամերում, որը կատալիզում է միզաթթվի օքսիդացումը ալանտոինի, ավելի լուծելի վերջնական պրոդուկտի [173]: Նրա արդյունավետությունը գնահատվել է երկու կրկնվող 6-ամսվա, ռանդոմիզացված կրկնակի կույր, պլացեբո հսկվող, հետազոտությունների III փուլում [99, 100]: Այս հետազոտությունում, բուժմանը պատասխանողները (ՇՄԹ մակարդակը <6 մգ / dL) թիվը կազմել է 42%, միջին հաշվով, որոնք ստացել են պեգլուտիքեյս 8 մգ ամեն 2 շաբաթը մեկ և 0% պլացեբո խմբում: Ալերգիկ ռեակցիաները, որոնք հնարավոր է կապված են պեգլուտիքեյսի հանդեպ հակամարմինների առաջացման հետ [174] նկատվել է մոտ 25% պեգլուտիքեյս 2 շաբաթը մեկ ստացած հիվանդների մոտ: Հաշվի առնելով պեգլուտիքեյսի անվտանգության պրոֆիլը և արդյունավետության ցուցադրումը ծանր հոդատապով հիվանդների մոտ՝ աշխատանքային խումբը խորհուրդ է տալիս նրա օգտագործումը կլինիկորեն ծանր բյուրեղ-ապացուցված հոդատապի ժամանակ, որը չի կարող պատշաճ կերպով կորրեկցիայի ենթարկվել ավանդական ՈԻՆԹ, այդ թվում՝ ԲՕԻ և ուրիկոզուրիկների զուգակցմամբ: Դեռևս

չկա հստակ առաջարկ պեգլուտիքեյսով բուժման տևողության մասին: Սակայն, կա համաձայնություն անցնել per os ՈՒՆԹ, երբ վերարան բոլոր տոֆուսները

11. Երբ հոդատապը զարգանում է թիազիդային դիուրետիկներ ընդունող անձանց մոտ խորհուրդ է տրվում հնարավորության դեպքում փոխարինել դիուրետիկը լոզարտանով, կալցիումի կանալի բլոկատորներով՝ հիպերտենզիայի, իսկ սրտաբաններով և ֆենոֆիբրատով՝ հիպերլիպիդեմիայի ժամանակ:

Այս առաջարկությունը նման է 2006 թ. 12-րդ առաջարկությանը: Սակայն, ի լրումն լոզարտանի, աշխատանքային խումբը այժմ առաջարկում է հաշվի առնել նաև կալցիումի բլոկատորների կիրառումը հոդատապով հիվանդների մոտ: Այս առաջարկությունը, որը հաստատվում է մեծ համաճարակաբանական հետազոտությամբ, գտնում է, որ հոդատապի դեպքերի հարաբերական ռիսկերը կապված են կալցիումի բլոկատորների և լոզարտանի ներկայիս օգտագործման հետ 0.87 (95% CI 0.82-ից 0.93) և 0.81 (95% CI 0.70-ից 0.94), համապատասխանաբար [175]: Վերջապես, ֆենոֆիբրատի [176, 177] և ստատինների ուրիկոզուրիկ հատկությունները լավ լուսաբանված են [178, 179]:

ՔՆՆԱՐԿՈՒՄ

Այս նորացված EULAR առաջարկությունները նպատակ ունեն ապահովելու բժիշկներին՝ ռևմատոլոգներին, ընդհանուր պրակտիկայի բժիշկներին և այլոց, հիպերուրիկեմիան և հոդատապի սուր նոպան կառավարելու լավագույն պրագմատիկ ռազմավարություններով:

Որպես առաջին գծում խնամքի ծառայություններ մատուցողներ, ընդհանուր պրակտիկայի բժիշկներն ունեն գերիշխող դեր հողատապի բուժման հարցում: Նմանապես, հիվանդների ներգրավումը քրոնիկ հիվանդությունների կառավարման գործընթացում շատ կարևոր է: Հետևաբար, ի տարբերություն 2006 թ., ներկայիս աշխատանքային խումբն ընդգրկվել էրկու ընդհանուր պրակտիկայի բժիշկների և երկու հիվանդների, այսպիսով, ընդլայնել է հիվանդույան մեջ շահագրգիռ կողմերի ներգրավվածությունը: Ինչպես արդեն նշվել է նախկինում, հողատապը հիմնականում կառավարվում է ընդհանուր պրակտիկայի բժիշկների կողմից, աշխատանքային խումբն ընդունում է, որ մենք ունենք հետազոտությունների պակաս առաջնային խնամքի օղակում: Ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններից շատերը, վերլուծված այս հոդվածում, իրականացվել են երրորդային խնամքի օղակում: Ընդհանուր առմամբ, այս առաջարկությունների փաթեթը լավ է գնահատվում ընդհանուր պրակտիկայի բժիշկների և ուսմատույրների կողմից (տես օնլայն լրացուցիչ նյութ):

2006 թ.-ից, հողատապի ընկալումը փոխվել է: Հողատապի տարածվածության աճը զարգացած երկրներում^{1-3,180}, բուն արթրիտի աստիճանը⁶, հողատապի և սիրտ-անոթային հիվանդությունների, երիկամային անբավարարության, մահացության միջև կապի աճող ապացույցը վկայում են այն մասին, որ հողատապը երբեք չպետք է մոռացության մատնել և այն պետք է ճիշտ բուժվի⁶: Ավելին, 2006 թ.-ից, բուժման արսենալը բավականին ընդլայնվել է, ցույց է տրվել ֆերուքսոստատի և պեգլոտիքեյսի էֆեկտիվությունը, IL-1 ինհիբիտորների արդյունավետությունը սուր նոպայի ժամանակ և նոր ՈՒՆԹ դերը հողատապի բուժման հարցում^{11,12,181}: Ինչպես և ակնկալվում էր, աշխատանքային խումբը փոփոխվել է բոլոր նախորդ 2006 թ. առաջարկությունները, որպեսզի ներառի բոլոր վերջին զարգացումները և փոփոխվող հեռանկարները, որոնք ստացվել են վերջին հետազոտությունների ապացույցներից:

2006 թ.-ի համեմատ, հիպերուրիկեմիայի կառավարման հիմնական

տարբերությունները թերապևտիկ ռազմավարության առումով դա առաջարկություններն են, որտեղ ասվում է ՈՒՆԹ շատ վաղ սկսելու և դոզան տիտրելու մասին, ինչպես նաև ՔՕԻ և ուրիկոզուրիկների զուգակցումն է ծանր հոդատապի դեպքում, որպեսզի հասցնել ՇՄԹ թիրախ մակարդակի 5 մգ / dL (300 μ mol / L)՝ արագացնելու բյուրեղների լուծումը: Աշխատանքային խումբը համոզված էր, որ հիպերուրիկեմիայի բուժումը պետք է թիրախավորված լինի, այն պետք է նախաձեռնել առանց հապաղելու՝ խուսափելու հետագա երկարատև լուռ ուրատների կուտակման ժամանակաշրջանից¹⁸²⁻¹⁸⁴: Բացի այդ, «սկսիր ցածր, գնա դանդաղ» մոտեցումն է խորհուրդ տրվում, քանի որ դա, հավանաբար, բերում է սուր նոպայի ավելի քիչ դրվագների ՈՒՆԹ բուժման ընթացքում և, հետևաբար, կարող է բարելավել

ՈՒՆԹ

հավատարմությունը:

Աշխատանքային խումբը տեղյակ է, որ ոչ բոլոր այստեղ նշված ՈՒՆԹ, հատկապես ուրիկոզուրիկները հասանելի են բոլոր եվրոպական երկրներում: Սակայն, այն նաև տեղյակ է, որ հին դեղամիջոցները նոր ՈՒՆԹ բացակայության կամ առկայության դեպքում կարող են օգտակար լինել որոշ հիվանդների մոտ առանց համապատասխան հսկողության ալոպուրինոլի հետ կամ մենակ ֆեբրոքսոստատի: Տեղակության համար նշենք, որ առաջարկությունը բենզբրոմարոնի կամ պրոբենցիդի զուգակցումը ՔՕԻ հետ նոր ռազմավարություն է, որը պետք է օգնի բժիշկներին կառավարելու ծանր հոդատապը, որը չի կարգավորվում մոնոթերապիայով իրավասու չէ պեգլետիքեյսի համար: Այս առաջարկությունը չի եղել խիստ փաստերի վրա հիմնված և կազմվել է ավելի շատ փորձագիտական կարծիքի և հետազոտությունների II փուլի ստացված վերջին տվյալների հիման վրա, որտեղ ցույց էր տրված ալոպուրինոլի կամ ֆեբրոքսոստատի զուգակցումը լեսինուրադի հետ՝ ստեղծելով նոր ուրիկոզուրիկ թիրախ URAT1[11, 160]:

Այս վերանայված EULAR առաջարկությունները որոշ ասպեկտներով

տարբերվում են 2012 թ. Ամերիկյան ռևմատոլոգիական քոլեջի (ACR) ուղեցույցներից [185, 186]: Օրինակ, ACR խորհուրդ է տալիս ալոպուրինոլ կամ ֆեբուքսոստատ որպես առաջին գծի թերապիա, իսկ EULAR առաջարկում է սկզբում ալոպուրինոլ և ապա ֆեբուքսոստատ: Ինչպես նշված էր ավելի վաղ, այս առաջարկությունը չէր ամրապանդվում արդյունավետ տվյալներով, սակայն, ավելի շուտ հաշվի առնվել էր կուրսի դեղերի ծախսերը և արդյունավետությունը իրենց օպտիմալ դեղաչափի պայմաններում, ինչպես նաև կարգավորիչ կանոնները մի շարք եվրոպական երկրներում: Կարևոր է, որ ի տարբերություն ACR, EULAR խորհուրդ է տալիս կարգավորել ալոպուրինոլի դոզան՝ ելնելով կրեատինինի կլիրենսից երիկամային անբավարարություն ունեցող հիվանդների մոտ, որի շնորհիվ է աճել լուրջ մաշկային կողմնակի ռեակցիաների ռիսկը ¹⁶⁴ և դիտարկել ֆեբուքսոստատը որպես այլընտրանք, եթե ՇՄԹ թիրախ մակարդակի չի հասել:

The ACR նաև առաջարկել է, որ ՈՒՆԹ կարելի է սկսել սուր նոպայի ժամանակ¹⁸⁵ եթե կատարվել էր հակաբորբոքային բուժում, մի ռազմավարություն, որը խորհուրդ չէր տրվում սույն հոդվածում: Այս առաջարկությունը նաև հաշվի չի առել, համակարգված HLA-B* 5801 սերինինգը նախքան ալոպուրինոլով բուժումը սկսելը: Սա հապլոտիպը ամենաուժեղ ռիսկի գործոնն է ալոպուրինոլով ինդուկցված լուրջ մաշկային կողմնակի ռեակցիաների զարգացման համար [187], և օքսիպուրինոլը, որի շիճուկային մակարդակը աճում է երիկամային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ¹⁶⁴, կարող է կապվել HLA-B * 58: 01-ի պեպտիդ-կապվող ակոսի հետ և դոզա-կախյալ ակտիվացնել T բջիջներին [188, 189]: Այս ավելի կրողների և մաշկային կողմնակի ռեակցիաների աճող ռիսկը նկատվում է որոշակի էթնիկ բնակչության, այդ թվում՝ հան չինացիների, Թայ և կորեական հիվանդների շարքերում, որտեղ ցույց է տրված ավելի բարձր հաճախականությունը [187]: Ի հակադրություն, Եվրոպայում, որտեղ ավելի հաճախականությունը շատ ավելի ցածր է, նկարագրված են ալոպուրինոլ-ինդուկցված մաշկային ռեակցիաների դեպքեր անգամ սույն հապլոտիպի

բացակայության դեպքում [190]: Չնայած դրան, ուսումնասիրությունները Ասիայում գտել են, որ HLA-B*58: 01 սկրինինգը բավականին ծախսատար է [191, 192] և կրճատվել է ալոպուրինոլ-ինդուկցված մաշկային ռեակցիների թիվը [159], աշխատանքային խումբը գտել է, որ մենք չունենք բավարար տվյալներ որպեսզի անենք ստույգ առաջարկներ այդպիսի ծախսատար սկրինինգ կազմակերպելու վերաբերյալ բնակչության ցածր ալելի հաճախականությամբ, ինչպես, օրինակ, Եվրոպայում: Հետևաբար, այս հապլոտիպի սկրինինգը ալոպուրինոլոբ բուժում սկսելուց առաջ մնացել է բժշկի հայեցողությամբ, ով պետք է հաշվի առնի և տեղյակ լինի ծանր ալերգիկ ռեակցիայի զարգացման մասին՝ պայմանավորված գենետիկական ռիսկով HLA-B* 58.01 կրության շնորհիվ:

Սուր նոպայի բուժման առաջարկությունները նույնպես զգալիորեն զարգացում են ապրել սկսած 2006 թ. : Կոլխիցինի օգտագործումը պետք է հարմարեցված լինի ըստ ընթացիկ դեղորայքի և կոմորբիդության, per os կորտիկոստերոիդները նունյպես կարող են դիտարկվել որպես սուր նոպայի դեղամիջոց և հակաբորբոքային դեղամիջոցների զուգակցում նույնպես այժմ խորհուրդ է տրվում՝ կախված նոպայի ծանրությունից: Կետերոլ կապված կոլխիցինի, ՈՍՀԲ և per os կորտիկոստերոիդների հետ այժմ հիմնականում հիմնված են ապացույցների հիման վրա, իսկ զուգակցված թերապիան և կորտիկոստերոիդների ներհոդային ներարկումները հիմնականում հիմնված են փորձագետի և պացիենտի կարծիքի վրա, ինչը ընդգծում է հետագա հետազոտությունների կարևորությունը: Մյուս հիմնական նորույթը սուր նոպայի բուժման համար դա IL-1 ինհիբիտորների կիրառումն է հաճախակի կրկնվող, վատ վերահսկվող նոպաների դեպքում: Հաշվի առնելով, գինը ինֆեկցիաների ռիսկը IL-1 ինհիբիտորներ օգտագործելիս, աշխատանքային խումբը խորհուրդ է տալիս դրանց օգտագործումը կոլխիցինի, ՈՍՀԲ կորտիկոստերոիդներ հակացուցումների առկայության դեպքում: Եվ վերջապես, պետք է կրթել հիվանդներին և նպաստել «հաբ-գրպանում» մոտեցման կարևորումը, որն ապահովում է նոպաների արագ բուժում, քանի որ

աշխատանքային խումբը համոզված է, որ հիվանդները պետք է առանցքային դեր խաղան և լիովին ներգրավված լինեն իրենց հիվանդության կառավարման գործընթացում:

Այս նոր EULAR առաջարկությունները, անկասկած կպահանջեն թարմացում առաջիկա մի քանի տարիների ընթացքում: Իսկապես, մենք ակնկալում ենք, որ նոր տվյալները առկա կամ հետազոտվող դեղամիջոցների, մասնավորապես նորագույն ուրիկոզուրիկների, հասանելի կլինեն շատ շուտով: Բացի այդ, թերապևտիկ ռազմավարությունների ուսումնասիրությունները, ամենայն հավանականությամբ, դեռ ի հայտ կգան: Աշխատանքային խումբը անկեղծորեն հույս ունի, որ այսպրագմատիկ առաջարկությունները կբարելավեն հոդատապի կառավարման ներկայիս որակը :

Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Հայաստանի բժշկական ծառայություններ մատուցող հաստատություններում այս ուղեցույցերի ներդրումը պետք է կրի համակարգված և ամփոփ բնույթ: Ցանկացած օղակի թերագնահատումը կամ ծածկույթից դուրս մնալը՝ լինի դա շտապ օգնության ծառայություն, ընդունարան թե ԻԹԲ, վտանգում է ամբողջ գործընթացը և բուժման վերջնական ելքերը: Բոլոր ներգրավված օղակների համար հարկավոր է մշակել համապատասխան գործելակարգեր, որոնք կլինեն համահունչ ինչպես արդի ուղեցույցային խորհուրդներին այնպես էլ տեղային կադրային և տեխնիկական հնարավորություններին: Աշխատանքային խմբի անդամների կարծիքով ներդրման հնարավոր խոչընդոտներից են.

- **Տեղայնացված գործելակարգերի և ընթացակարգերի բացակայությունը**
- **Հոդատապի վարման բազմամասնագիտական մոտեցման բացակայությունը**
- **Մի շարք արդի դեղորայքի գրանցման բացակայությունը**

Առաջարկվող աուդիտի ցուցանիշներն են.

- **հողատապով պացիենտների քանակը, որոնք հետազոտվել են ուղեկցող հիավնդությունների և սրտանոթային ռիսկի գնահատման առումներով**
- **հողատապով պացիենտների քանակը, որոնց շրջանում կոլիսիցինը մեկնարկել սրացմանը հաջորդող 12 ժամերի ընթացքում**
- **թիազիդային միազմուղ ստացող պացիենտների քանակը, որոնց շրջանում այս դեղորայքը փոխարինվել է հողատապի ախտորոշումը հաստատվելուց հետո**

Գրականության ցանկ

1. Bardin T, Bouée S, Clerson P, et al. Prevalence of gout in the Adult Population of France. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:261–6.
2. Trifirò G, Morabito P, Cavagna L, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005–2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:694–700.
3. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:661–7.
4. Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther* 2010;12:223.
5. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:649–62.

6. Doherty M, Jansen TL, Nuki G, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis* 2012;71:1765–70.
7. Richette P, Clerson P, Périssin L, et al. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:142–7.
8. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312–24
9. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010;120:1791–9.
10. Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:13–23.
11. Diaz-Torné C, Perez-Herrero N, Perez-Ruiz F. New medications in development for the treatment of hyperuricemia of gout. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:164–9.
12. Edwards NL, So A. Emerging therapies for gout. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40:375–87.
13. Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:411–19.
14. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum* 2011;63:412–21.
15. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, 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.
16. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:4134–9.

17. Perez-Ruiz F, Martínez-Indart L, Carmona L, et al. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2014;73:177–82
18. Dougados M, Betteridge N, Burmester GR, et al. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1172–6.
19. van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis* 2015;74:8–13.
20. Colebatch-Bourn AN, Conaghan PG, Arden NK, et al. Raising the quality of rheumatology management recommendations: lessons from the EULAR process 10 years after provision of standard operating procedures. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1392–6
21. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis* 2008;67:960–6.
22. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Concordance of the management of chronic gout in a UK primary-care population with the EULAR gout recommendations. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1311–15.
23. Harrold LR, Mazor KM, Negron A, et al. Primary care providers' knowledge, beliefs and treatment practices for gout: results of a physician questionnaire. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1623–9.
24. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Eligibility for and prescription of urate-lowering treatment in patients with incident gout in England. *JAMA* 2015;312:2684–6.

25. Spencer K, Carr A, Doherty M. Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1490–5.
26. Reach G. Treatment adherence in patients with gout. *Joint Bone Spine* 2011;78:456–9.
27. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA, et al. Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R46.
28. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:826–30.
29. Williams PT. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1480–7.
30. Dalbeth N, Chen P, White M, et al. Impact of bariatric surgery on serum urate targets in people with morbid obesity and diabetes: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:797–802
31. Zhu Y, Zhang Y, Choi HK. The serum urate-lowering impact of weight loss among men with a high cardiovascular risk profile: the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2391–9.
32. Richette P, Poitou C, Manivet P, et al. Weight loss, xanthine oxidase and serum urate levels: a prospective, longitudinal study of obese patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1036–42.
33. Chen JH, Wen CP, Wu SB, et al. Attenuating the mortality risk of high serum uric acid: the role of physical activity underused. *Ann Rheum Dis* 2015;74:2034–42.
34. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40:155–75.

35. Bhole V, de Vera M, Rahman MM, et al. Epidemiology of gout in women: fifty-two-year follow-up of a prospective cohort. *Arthritis Rheum* 2010;62:1069–76.
36. Zhang Y, Chen C, Choi H, et al. Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1448–53.
37. Zhang Y, Woods R, Chaisson CE, et al. Alcohol consumption as a trigger of recurrent gout attacks. *Am J Med* 2006;119:800.e13–8.
38. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336:309–12.
39. Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA* 2010;304:2270–8.
40. Gao X, Qi L, Qiao N, et al. Intake of added sugar and sugar-sweetened drink and serum uric acid concentration in US men and women. *Hypertension* 2007;50:306–12.
41. Choi JW, Ford ES, Gao X, et al. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2008;59:109–16.
42. Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum* 2007;57:816–21.
43. Choi HK, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr* 2010;92:922–7.
44. Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2007;56:2049–55.
45. Zhang Y, Neogi T, Chen C, et al. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum* 2012;64:4004–11.

46. Zgaga L, Theodoratou E, Kyle J, et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study. *PLoS ONE* 2012;7:e38123.
47. Dalbeth N, Wong S, Gamble GD, et al. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1677–82
48. Dalbeth N, Ames R, Gamble GD, et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71:929–34.
49. Holland R, McGill NW. Comprehensive dietary education in treated gout patients does not further improve serum urate. *Intern Med J* 2015;45:189–94.
50. Moi JH, Sriranganathan MK, Falzon L, et al. Lifestyle interventions for the treatment of gout: a summary of 2 Cochrane systematic reviews. *J Rheumatol Suppl* 2014;92:26–32.
51. Krishnan E. Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009-10. *PLoS ONE* 2012;7:e50046.
52. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med* 2011;125:679–687.e1.
53. Jalal DI, Chonchol M, Chen W, et al. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013;61:134–46.
54. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811–21.
55. Liu SC, Xia L, Zhang J, et al. Gout and risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS ONE* 2015;10:e0134088.
56. Clarson LE, Hider SL, Belcher J, et al. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK clinical practice research datalink. *Ann Rheum Dis* 2015;74:642–7.

57. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, et al. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006;54:2688–96.
58. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 2007;116:894–900.
59. De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, et al. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1162–4.
60. Baker JF, Schumacher HR, Krishnan E. Serum uric acid level and risk for peripheral arterial disease: analysis of data from the multiple risk factor intervention trial. *Angiology* 2007;58:450–7.
61. Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ Open* 2012;2:e000282.
62. Seminog OO, Goldacre MJ. Gout as a risk factor for myocardial infarction and stroke in England: evidence from record linkage studies. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:2251–9.
63. Krishnan E, Akhras KS, Sharma H, et al. Relative and attributable diabetes risk associated with hyperuricemia in US veterans with gout. *QJM* 2013;106:721–9.
64. Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med* 2011;124: 155–63.
65. 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;62:1060–8.
66. van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(9):CD010120.

67. Li T, Chen SL, Dai Q, et al. Etoricoxib versus indomethacin in the treatment of Chinese patients with acute gouty arthritis: a randomized double-blind trial. *Chin Med J* 2013;126:1867–71.
68. Schumacher HR, Berger MF, Li-Yu J, et al. Efficacy and tolerability of celecoxib in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2012;39:1859–66.
69. Willburger RE, Mysler E, Derbot J, 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.
70. Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, et al. Oral prednisolone in the treatment of acute gout: a pragmatic, multicenter, double-blind, randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;164:464–71.
71. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008;371:1854–60.
72. Man CY, Cheung IT, Cameron PA, et al. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute gout-like arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2007;49:670–7.
73. Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, et al. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum* 2011;63:2226–37.
74. Richette P, Bardin T. Colchicine for the treatment of gout. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2933–8.

75. Wason S, Mount D, Faulkner R. Single-dose, open-label study of the differences in pharmacokinetics of colchicine in subjects with renal impairment, including end-stage renal disease. *Clin Drug Investig* 2014;34:845–55.
76. Fernández C, Noguera R, González JA, et al. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide. *J Rheumatol* 1999;26:2285–6.
77. Wechalekar MD, Vinik O, Schlesinger N, et al. Intra-articular glucocorticoids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD009920.
78. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237–41.
79. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1839–48.
80. So A De Smedt T, Revaz S, et al. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R28.
81. Chen K, Fields T, Mancuso CA, et al. Anakinra's efficacy is variable in refractory gout: report of ten cases. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:210–14.
82. Ottaviani S, Moltó A, Ea HK, et al. Efficacy of anakinra in gouty arthritis: a retrospective study of 40 cases. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R123
83. Ghosh P, Cho M, awat G, et al. Treatment of acute gouty arthritis in complex hospitalized patients with anakinra. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1381–4.
84. Terkeltaub R, Sundy JS, Schumacher HR, et al. The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1613–17.

85. Terkeltaub RA, Schumacher HR, Carter JD, et al. Riloncept in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized, controlled clinical trial using indomethacin as the active comparator. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R25.
86. Schlesinger N. Canakinumab in gout. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:1265–75.
87. Becker MA, MacDonald PA, Hunt BJ, et al. Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;27:585–91.
88. Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, et al. 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.
89. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:407–14.
90. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404–10.
91. Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, et al. Colchicine treatment for the prevention of bare-metal stent restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1679–85.
92. Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1264–71
93. Schumacher HR Jr., Sundy JS, Terkeltaub R, et al. Riloncept (interleukin-1 trap) in the prevention of acute gout flares during initiation of urate-lowering therapy: results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2012;64:876–84

94. Mitha E, Schumacher HR, Fouche L, et al. Rilonacept for gout flare prevention during initiation of uric acid-lowering therapy: results from the PRESURGE-2 international, phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1285–92
95. Schumacher HR Jr., Evans RR, Saag KG, et al. Rilonacept (interleukin-1 trap) for prevention of gout flares during initiation of uric acid-lowering therapy: results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, confirmatory efficacy study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1462–70.
96. Sundy JS, Schumacher HR, Kivitz A, et al. Rilonacept for gout flare prevention in patients receiving uric acid-lowering therapy: results of RESURGE, a phase III, international safety study. *J Rheumatol* 2014;41:1703–11.
97. Schumacher HR Jr., Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 2008;59:1540–8.
98. Becker MA, Schumacher HR Jr., Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353:2450–61.
99. Sundy JS, Baraf HS, Yood RA, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA* 2011;306:711–20.
100. Baraf HS, Becker MA, Gutierrez-Urena SR, et al. Tophus burden reduction with pegloticase: results from phase 3 randomized trials and open-label extension in patients with chronic gout refractory to conventional therapy. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R137.
101. Strand V, Khanna D, Singh JA, et al. Improved health-related quality of life and physical function in patients with refractory chronic gout following treatment

- with pegloticase: evidence from phase III randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2012;39:1450–7.
102. Richette P. Debulking the urate load to feel better. *J Rheumatol* 2012;39:1311–13.
103. Scire CA, Manara M, Cimmino MA, et al. Gout impacts on function and health-related quality of life beyond associated risk factors and medical conditions: results from the KING observational study of the Italian Society for Rheumatology (SIR). *Arthritis Res Ther* 2013;15:R101
104. Becker MA, Schumacher HR, Benjamin KL, et al. Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout. *J Rheumatol* 2009;36:1041–8.
105. Singh JA, Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health-related quality of life and higher healthcare utilisation in US veterans. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1310–16.
106. Chandratre P, Roddy E, Clarson L, et al. Health-related quality of life in gout: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:2031–40.
107. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM* 2013;106:647–58.
108. Bhole V, Krishnan E. Gout and the heart. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40:125–43
109. Richette P, Perez-Ruiz F. Serum uric acid and metabolic risk. *Curr Med Res Opin* 2013;29(Suppl 3):9–15
110. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, et al. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med* 2008;168: 1104–10.
111. Higgins P, Dawson J, Lees KR, et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther* 2012;30:217–26.

112. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:435–42.
113. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2015;65:543–9.
114. Bose B, Badve SV, Hiremath SS, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:406–13
115. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, et al. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2015;16:58.
116. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, et al. Efficacy of Febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia: a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2015;66:945–50.
117. Noman A, Ang DS, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010;375:2161–7.
118. Kelkar A, Kuo A, Frishman WH. Allopurinol as a cardiovascular drug. *Cardiol Rev* 2011;19:265–71
119. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, et al. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med* 2010;170:1358–64.
120. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients (EXACT-HF) study. *Circulation* 2015;131:1763–71.

121. Grimaldi-Bensouda L, Alperovitch A, Aubrun E, et al. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction. *Ann Rheum Dis* 2015;74:836–42.
122. de Abajo FJ, Gil MJ, Rodríguez A, et al. Allopurinol use and risk of non-fatal acute myocardial infarction. *Heart* 2015;101:679–85.
123. Kok VC, Horng JT, Chang WS, et al. Allopurinol therapy in gout patients does not associate with beneficial cardiovascular outcomes: a population-based matched-cohort study. *PLoS ONE* 2014;9:e99102.
124. Saag KG, Whelton A, Becker MA, et al. Impact of febuxostat on renal function in gout subjects with moderate-to-severe renal impairment. *Arthritis Rheumatol* 2016. [Epub ahead of print 19 Feb 2016]. doi:10.1002/art.39654
125. Wu EQ, Patel PA, Mody RR, et al. Frequency, risk, and cost of gout-related episodes among the elderly: does serum uric acid level matter? *J Rheumatol* 2009;36:1032–40
126. Abhishek A, Valdes AM, Zhang W, et al. Serum uric acid & disease duration associate with frequent gout attacks but are poor at identifying such patients: a case control study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016. [Epub ahead of print 11 Feb 2016]. doi:10.1002/acr.22855
127. 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.
128. Rothenbacher D, Primatesta P, Ferreira A, et al. Frequency and risk factors of gout flares in a large population-based cohort of incident gout. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:973–81.
129. Yamanaka H. Gout and hyperuricemia in young people. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:156–60.
130. Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, et al. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *Am J Med* 2012;125:1126–1134.e7.

131. Hill EM, Sky K, Sit M, et al. Does starting allopurinol prolong acute treated gout? A randomized clinical trial. *J Clin Rheumatol* 2015;21:120–5.
132. Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dL). *Joint Bone Spine* 2015;82:141–3.
133. Pascual E, Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1056–8.
134. Perez-Ruiz F, Lioté F. Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout? *Arthritis Rheum* 2007;57:1324–8.
135. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JJ, et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum* 2002;47:356–60.
136. Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, et al. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:453–60
137. Peng F, Zhang B, Zhong X, et al. Serum uric acid levels of patients with multiple sclerosis and other neurological diseases. *Mult Scler* 2008;14:188–96.
138. Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology* 2007;69:1418–23.
139. Chen H, Mosley TH, Alonso A, et al. Plasma urate and Parkinson's disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2009;169:1064–9.
140. Weisskopf MG, O'Reilly E, Chen H, et al. Plasma urate and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007;166:561–7
141. Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, et al. Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:344–8.

142. Abraham A, Drory VE. Influence of serum uric acid levels on prognosis and survival in amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol* 2014;261:1133–8.
143. Zandman-Goddard G, Amital H, Shamrayevsky N, et al. Rates of adherence and persistence with allopurinol therapy among gout patients in Israel. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1126–31.
144. Solomon DH, Avorn J, Levin R, et al. Uric acid lowering therapy: prescribing patterns in a large cohort of older adults. *Ann Rheum Dis* 2008;67:609–13.
145. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the “dirty dish” hypothesis. *Arthritis Rheum* 2011;63:4002–6.
146. Meltzer M, Pizzi LT, Jutkowitz E. Payer decision-making with limited comparative and cost effectiveness data: the case of new pharmacological treatments for gout. *Evid Based Med* 2012;17:105–8.
147. Jutkowitz E, Choi HK, Pizzi LT, et al. Cost-effectiveness of allopurinol and febuxostat for the management of gout. *Ann Intern Med* 2014;161:617–26.
148. Reinders MK, van Roon EN, Jansen TL, et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis* 2009;68:51–6.
149. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R63.
150. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2009;68:892–7.

151. Becker MA, Schumacher HR Jr., Wortmann RL, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum* 2005;52:916–23.
152. Abeles AM. Febuxostat hypersensitivity. *J Rheumatol* 2012;39:659.
153. Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J Rheumatol* 2011;38:1957–9.
154. Bardin T, Chalès G, Pascart T, et al. Risk of cutaneous adverse events with febuxostat treatment in patients with skin reaction to allopurinol. A retrospective, hospital-based study of 101 patients with consecutive allopurinol and febuxostat treatment. *Joint Bone Spine* 2016;83:314–17.
155. Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, et al. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(11):CD010457.
156. Pui K, Gow PJ, Dalbeth N. Efficacy and tolerability of probenecid as urate-lowering therapy in gout; clinical experience in high-prevalence population. *J Rheumatol* 2013;40:872–6.
157. Reinders MK, van Roon EN, Houtman PM, et al. Biochemical effectiveness of allopurinol and allopurinol-probenecid in previously benzbromarone-treated gout patients. *Clin Rheumatol* 2007;26:1459–65.
158. Stocker SL, Graham GG, McLachlan AJ, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between allopurinol and probenecid in patients with gout. *J Rheumatol* 2011;38:904–10.
159. Ko TM, Tsai CY, Chen SY, et al. Use of HLA-B*58:01 genotyping to prevent allopurinol induced severe cutaneous adverse reactions in Taiwan: national prospective cohort study. *BMJ* 2015;351:h4848.

160. Perez-Ruiz F, Sundy JS, Miner JN, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: results of a phase 2, randomised, double-blind study in patients with gout with an inadequate response to allopurinol. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1074–80.
161. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:25–32.
162. Kim SC, Newcomb C, Margolis D, et al. Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:578–84.
163. Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannagara DR, et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950-2012. *Drug Saf* 2013;36:953–80.
164. Chung WH, Chang WC, Stocker SL, et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis* 2015;74:2157–64.
165. Chao J, Terkeltaub R. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:135–40.
166. Stocker SL, McLachlan AJ, Savic RM, et al. The pharmacokinetics of oxypurinol in people with gout. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:477–89.
167. Yun J, Mattsson J, Schnyder K, et al. Allopurinol hypersensitivity is primarily mediated by dose-dependent oxypurinol-specific T cell response. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1246–55.
168. Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, et al. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. *J Rheumatol* 2006;33:1646–50.

169. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984;76:47–56.
170. Hira D, Chisaki Y, Noda S, et al. Population pharmacokinetics and therapeutic efficacy of febuxostat in patients with severe renal impairment. *Pharmacology* 2015;96:90–8.
171. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: an open, randomized, actively controlled study. *J Clin Rheumatol* 1999;5:49–55.
172. Fujimori S, Ooyama K, Ooyama H, et al. Efficacy of benzbromarone in hyperuricemic patients associated with chronic kidney disease. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2011;30:1035–8.
173. Sundy JS, Becker MA, Baraf HS, et al. Reduction of plasma urate levels following treatment with multiple doses of pegloticase (polyethylene glycol-conjugated uricase) in patients with treatment-failure gout: results of a phase II randomized study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2882–91.
174. Lipsky PE, Calabrese LH, Kavanaugh A, et al. Pegloticase immunogenicity: the relationship between efficacy and antibody development in patients treated for refractory chronic gout. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R60.
175. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, et al. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ* 2012;344:d8190.
176. Derosa G, Maffioli P, Sahebkar A. Plasma uric acid concentrations are reduced by fenofibrate: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Pharmacol Res* 2015;102:63–70.

177. Ansquer JC, Dalton RN, Caussé E, et al. Effect of fenofibrate on kidney function: a 6-week randomized crossover trial in healthy people. *Am J Kidney Dis* 2008;51:904–13.
178. Ogata N, Fujimori S, Oka Y, et al. Effects of three strong statins (atorvastatin, pitavastatin, and rosuvastatin) on serum uric acid levels in dyslipidemic patients. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2010;29:321–4.
179. Takagi H, Umemoto T. Atorvastatin therapy reduces serum uric acid levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2012;157:255–7.
180. 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.
181. Crittenden DB, Pillinger MH. New therapies for gout. *Annu Rev Med* 2013;64:325–37.
182. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:186–91.
183. Dalbeth N, House ME, Aati O, et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:908–11.
184. Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis* 2014;73:1598–600.
185. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1431–46.
186. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and anti-

- inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1447–61.
187. Saito Y, Stamp LK, Caudle KE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for human leukocyte antigen B (HLA-B) genotype and allopurinol dosing: 2015 update. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 99:36–7.
188. Yun J, Marcaida MJ, Eriksson KK, et al. Oxypurinol directly and immediately activates the drug-specific T cells via the preferential use of HLA-B*58:01. *J Immunol* 2014;192:2984–93.
189. Lin CH, Chen JK, Ko TM, et al. Immunologic basis for allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: HLA-B*58:01-restricted activation of drug-specific T cells and molecular interaction. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135: 1063–5.e5.
190. Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:99–107.
191. Saokaew S, Tassaneeyakul W, Maenthaisong R, et al. Cost-effectiveness analysis of HLA-B*5801 testing in preventing allopurinol-induced SJS/TEN in Thai population. *PLoS ONE* 2014;9:e94294.
192. Park DJ, Kang JH, Lee JW, et al. Cost-effectiveness analysis of HLA-B5801 genotyping in the treatment of gout patients with chronic renal insufficiency in Korea. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:280–7.

Հավելված 1.

**Օբսիդրդի ապացուցողական բժշկության կենտրոնի ապացույցների
գնահատման համալիր**

Ապացույցների մակարդակներ (Levels of Evidence, LoE)

ԱՄ	Ապացույցների հիմք
1A	Բազմաթիվ ՊԲՎՓ-րի համակարգված ամփոփումից բխող տեղեկատվություն
1B	Առնվազն մեկ ՊԲՎՓ-ի տվյալների վրա հիմնված տեղեկատվություն
2A	Առկա է առնվազն մեկ վերահսկվող փանձարկում առանց ստուգիչ խմբի
2B	Առկա է առնվազն մեկ քվազի փորձարկումային հետազոտություն
3	Համեմատական, կոռելյացիոն կամ դեպք-ստուգիչ փորձարկումներ

4	Առանձին փորձագետների կամ կոմիտեների համաջայնեցված կարծիք և/կամ կլինիկական փորձ
5	Փորձագիտական կարծիք, իրարամերժ տեղեկատվության և անհամաձայնությունների բարձր մակարդակի ֆոնին

ՊԲՎՓ՝ պատահական բաշխմամբ վերահսկավող փորձարկում

Խորհուրդների աստիճաններ (Grades of Recommendations, GoR)

ԽԱ	Նկարագրություն
A	Համապատասխանում է 1-ին մակարդակի հետազոտություններին
B	Համապատասխանում է 2-րդ կամ 3-րդ մակարդակի հետազոտություններին կամ 1-ին մակարդակի հետազոտություններից էքստրապոլացմանը*
C	4-րդ մակարդակի հետազոտություններ կամ 2-րդ կամ 3-րդ մակարդակի հետազոտություններից էքստրապոլացում
D	5-րդ մակարդակի ապացույցներ կամ ցանկացած մակարդակի մտահոգիչ կերպով անհամապատասխան կամ ոչ համոզիչ հետազոտություններ

*«էքստրապոլացիաների» դեպքում տվյալները կիրառվում են մի իրավիճակում, որը պոտենցիալ կլինիկապես կարևոր կերպով տարբերվում է օրիգինալ հետազոտության իրավիճակից:

Հավելված 2.

Ուղեցույցի հիմնարար սկզբունքները և խորհուրդները

Հիմնարար սկզբունքներ

A Յուրաքանչյուր հողատապով տառապող անձ, պետք է լիարժեքորեն տեղեկացված լինի հիվանդության պաթոֆիզիոլոգիայի, գոյություն ունեցող արդյունավետ բուժման, զուգակցված հիվանդությունների մասին, սուր նոպաների բուժման սկզբունքներին և ուրատների բյուրեղների վերացնելու մեթոդներին՝ ՇՄԹ նպատակային մակարդակին հասցնելու միջոցով :

B Յուրաքանչյուր հողատապով տառապող անձ, պետք է ստանա խորհրդատվություն ապրելակերպի վերաբերյալ՝ քաշի նվազեցում անհրաժեշտության դեպքում, խուսափել ակրոհոլից (հատկապես գարեջրից և ոգելիցներից), շաքար պարունակող ըմպելիքներից, ծանր կերակուրներից և չափից ավելի միս և ծովամթերք ընդունումից: Պետք է խրախուսվի ցածր յուղայնությամբ կաթնամթերք օգտագործելը: Խորհուրդ է տրվում կատարել կանոնավոր ֆիզիկական վարժություններ:

C Յուրաքանչյուր հողատապով տառապող անձ, պետք է պարբերաբար զննվի ասոցացված կոմորբիդ զուգակցված հիվանդությունների և սիրտ-անոթային ռիսկի գործոնների, այդ թվում,

երիկամային անբավարարության, սրտի իշեմիկ հիվանդության, սրտային անբավարարության, ինսուլտի, ծայրամասային զարկերակների հիվանդությունների, ճարպակալման, հիպերլիպիդեմիայի, հիպերտենզիայի, շաքարային դիաբետի և ծխելու նկատառումով, որոնք պետք է դիտարկվեն որպես հոդատապի բուժման անբաժանելի մաս:

Խորհուրդներ

1. Հոդատապի սուր նոպան պետք է բուժվի հնարավորինս շուտ: Լիովին տեղեկացված հիվանդները պետք է կրթվեն ինքնուրույն բուժվել առաջին նախազգուշացման ախտանիշների ի հայտ գալուն պես: Դեղամիջոցի ընտրությունը պետք է հիմնված լինի հակացուցումները հաշվի առնելու, պացիենտի բուժման նախորդ փորձի, նոպան սկսվելուց հետո ժամանակի վրա, ինչպես նաև որքան և ինչ տրամաշափի հոդեր են ընդգրկված

2. Սուր նոպայի առաջարկվող առաջին գծի ընտրության դեղամիջոցներն են կոլխիցինը (նոպայի սկզբից 12 ժամվա ընթացքում) սկզբնական դոզան 1 մգ 1 ժամ անց 0,5 մգ-ով բարձրացնել 1 օր և / կամ ՈՍՀԲ (անհրաժեշտության դեպքում պրոտոնային պոմպի ինհիբիտորներ), per os կորտիկոստերոիդներ (30-35 մգ/օր պրեդնիզոլոնի հաշվարկով 3-5 օրվա ընթացքում), կամ հոդի պունկցիա և կորտիկոստերոիդների ներարկում: Կոլխիցինը և ՈՍՀԲ պետք է խուսափել նշանակել ծանր երիկամային անբավարարություն ունեցող հիվանդներին: Կոլխիցինը չպետք է տրվի հիվանդներին ովքեր ստանում են P-գլիկոպրոտեին և/կամ CYP3A4 ինհիբիտորներ, ինչպիսիք են ցիկլոսպորինը կամ կլարիտրոմիցինը:

3. Հաճախակի նոպա և կոլխիցինի հանդեպ հակացուցումներ ունեցող հիվանդների մոտ ՈՍՀԲ, պրեդնիզոլոնը /per os կամ ինյեկցիոն/, IL-1 ինհիբիտորները կարող են դիտարկվել որպես բուժման միջոց: Առկա ինֆեկցիան հանդիսանում է IL-1 ինհիբիտորների կիրառման հակացուցում: ՈՒՆԹ պետք է կարգավորվի ուրիկեմիան պատշաճ մակարդակին հասցնելու համար՝ կիրառելով նոպայի ժամանակ IL-1 ինհիբիտորներ:

4. Նոպաների կանխարգելիչան պետք է մանրամասն բացատրվի և քննարկվի պացիենտի հետ: Կանխարգելիչան նաև խորհուրդ է տրվում ՈՒՆԹ առաջին 6 ամիսների ընթացքում: Որպես կանխարգելիչ դեղամիջոց խորհուրդ է տրվում օգտագործել կոլխիցին 0.5-1 մգ/օր, որի դեղաչափը անհրաժեշտ է իջեցնել երիկամային անբավարարության դեպքում: Կանխարգելիչ կոլխիցին

ընդունելիս երիկամային անբավարարության դեպքում հիվանդը ինքը և բժիշկը պետք է տեղյակ լինեն հնարավոր նեյրոտոքսիկության և /կամ մկանային տոքսիկության մասին: Կոլխիցինի հետ զուգակցված ուժեղ P-գլիկոպրոտեինի և / կամ CYP3A4 ինհիբիտորների նշանակումից պետք է խուսափել: Եթե կոլխիցինը վատ է տանվում կամ հակացուցված է կանխարգելումը ՈՍՀԲ ցածր դեղաքանակով հակացուցված չէ:

5. ՈւՆԹ պետք է հաշվի առնվի և քննարկվի յուրաքանչյուր հաստատված հոդատապի դեպքում հիվանդության առաջին իսկ արտահայտումից: ՈւՆԹ ցուցված է կրկնակի նոպա ունեցող ամեն մի պացիենտի մոտ (≥ 2 /տարի), տոֆուսների առկայության, ուրատային արթրոպաթիայի և/կամ երիկամային քարերի դեպքում: ՈւՆԹ խորհուրդ է տրվում սկսել հիվանդության առաջին իսկ արտահայտումից հատկապես երիտասարդ անձանց մոտ (< 40 տարեկան), շատ բարձր ՇՄԹ դեպքում (> 8 mg/dL; $480 \mu\text{mol/L}$) և/կամ կոմորբիդության դեպքում (երիկամային անբավարարություն, հիպերտենզիա, սրտի իշեմիկ հիվանդություն, սրտային անբավարարություն): Հոդատապով տառապող անձինք պետք է տիրապետեն լիարժեք ինֆորմացիայի և լիովին ներգրավվեն ՈւՆԹ օգտագործման որոշումների կայացման գործընթացում:

6. ՈւՆԹ ստացող հիվանդների մոտ ՇՄԹ մակարդակը պետք է հսկվի և պահվի < 6 mg/dL ($360 \mu\text{mol/L}$): Ավելի ցածր ՇՄԹ (< 5 մգ/dL; $300 \mu\text{mol/L}$) հեշտացնում է բյուրեղների արագ լուծումը և խորհուրդ է տրվում պահել ծանր հոդատապով հիվանդների մոտ (տոֆուսների առկայությունը, քրոնիկ արթրոպաթիան, հաճախակի նոպաներ) մինչև բոլոր բյուրեղների լուծումը և հոդատապի սիմպտոմների վերացումը: ՇՄԹ մակարդակը < 3 մգ/dL խորհուրդ չի տրվում պահել երկարաժամկետ:

7. ՈւՆԹ պետք է սկսել ցածր դոզայից և հետո կատարել տիրացիա մինչև ՇՄԹ պատշաճ մակարդակին հասցնելը: ՇՄԹ < 6 mg/dL ($360 \mu\text{mol/L}$) պետք է պահպանվի ցմահ:

8. Նորմալ երիկամների ֆունկցիա ունեցող հիվանդների մոտ, որպես ՈւՆԹ առաջին գծի դեղամիջոց համարվում է ալոպուրինոլը, որը պետք է սկսել ցածր դոզայից (100 մգ/օր) և ավելացնել 100 մգ-ով ամեն 2-4 շաբաթը մեկ ՇՄԹ պատշաճ մակարդակին հասնելու համար: Եթե ալոպուրինոլի համապատասխան դոզայով չի հաջողվում հասնել ՇՄԹ թիրախին, պետք է ալոպուրինոլը փոխարինվի ֆեբուքսոստատով կամ ուրիկոզուրիկով կամ նրանց զուգակցմամբ: Ֆեբուքսոստատ կամ ուրիկոզուրիկը կարող են նշանակվել նաև ալոպուրինոլի անտանելիության դեպքում:

9. Երիկամների ֆունկցիայի խանգարում ունեցող հիվանդների մոտ, ալոպուրինոլի առավելագույն դեղաչափը պետք է կարգավորվի ըստ կրեատինինի կլիրենսի: Եթե ՇՄԹ չի կարող հասնել թիրախ մակարդակի այդ դոզայով պետք է անցել ֆեբուքսոստատի կամ տրվի բենզպրոմարոն ալոպուրինոլի հետ կամ առանց, բացառությամբ այն հիվանդների ում կծիկային ֆիլտրացիան /eGFR/ <30մլ/րրոպե:

10. Բյուրեղ-ապացուցված, ծանր հաշմանդամություն առաջացնող, խրոնիկական տոֆուսային հողատապով տառապող և ցածր կյանքի որակ ունեցող հիվանդների մոտ, որոնց ՇՄԹ չի կարող հասնել պատշաճ մակարդակին՝ օգտագործելով բոլոր հասանելի դեղամիջոցները, այդ թվում և նրանց զուգակցումը առավելագույն դեղաչափերով, ցուցված է պեգլուտիքեսի օգտագործումը:

11. Երբ հողատապը զարգանում է կանթային կամ թիագլիդային դիուրետիկներ ընդունող անձանց մոտ խորհուրդ է տրվում հնարավորության դեպքում փոխարինել դիուրետիկը լուգարտանով, կալցիումի կանալի բլոկատորներով՝ հիպերտենզիայի, իսկ ստատիններով և ֆենոֆիբրատով՝ հիպերլիպիդեմիայի ժամանակ:

**Յուրաքանչյուր հիմնարար սկզբունքի և խորհուրդի համապատասխան
ապացույցների մակարդակները, խորհուրդների աստիճանները և
համաձայնության մակարդակները**

Տարր	Ապացույցի մակարդակ	խորհուրդի աստիճան	Համաձայնության մակարդակ (միջին±ստանդարտ շեղում)
A	ՈԿ	ՈԿ	8.9±0.3
B	ՈԿ	ՈԿ	8.4±1.1
C	ՈԿ	ՈԿ	8.5±0.9
1	1b*, 4	A, D	8.4±1.1
2	1b, 3†	A, C	8.6±0.7
3	1b‡, 3§	A, C	8.1±0.9
4	2b	B	8.1±0.9

5	1b	A	8.2±0.9
6	3	C	8.8±0.5
7	3	C	8.6±0.7
8	1b¶, 2b**	A, B	8.8±0.4
9	3	C	8.8±0.4
10	1b	A	8.2±1.3
11	3	C	8.2±0.9

* Կոլիսիցինը պետք է տրվի հնարավորինս շուտ սիմպտոմների ի հայտ գալից 12ժ ընթացքում

† Ներհոդային կորտիկոստերոիդների վերաբերյալ չկան ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններ սուր նոպայի ժամանակ

‡ Ցանակինոմաքի ապացույցի աստիճանն է

§ Անակինրայի վերաբերյալ է

¶ Ֆերուքսոստատի և ալոպուրինոլի ապացույցի աստիճանն է

**Ռիրիկոզոլիկների վերաբերյալ է /պրոբենեցիդ կամ բենզպրոմարոն/

ՈԿ- ոչ կիրառելի