

Изменения в подходах к лечению подагры

Е.В.Жилаев
Юропиан Медикал Сентер,
Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования МЗ РФ, Москва

Подагра – одно из наиболее распространенных заболеваний суставов. Подходы к лечению подагры в последнее время значительно изменились. Изменения коснулись как лечения острого подагрического приступа, так и стратегии и тактики уратснижающей терапии. Первые данные наблюдательных исследований показывают, что твердое следование новым рекомендациям позволят достигать высоких клинических результатов, включая фактическое излечение заболевания.

Ключевые слова: подагра, уратснижающая терапия, рекомендации.

Changes in strategies for gout treatment

E.V.Zhilyaev
The European Medical Center
Russian Medical Academy of
Continuous Professional Education, Ministry of
Health of the Russian Federation, Moscow

Gout is one of the most common joint diseases. Strategies for the treatment of gout have changed significantly in recent years. Changes have affected both the treatment of an acute gout attack, and the strategy and tactics of urate-lowering therapy. The first data from observational studies show that adherence to new recommendations will achieve high clinical results, including the actual cure of the disease.

Keywords: gout, urate-lowering therapy, recommendations.

Подагра – одно из наиболее распространенных заболеваний суставов. Ее распространенность в популяциях развитых стран составляет 0,3–3,0%, а заболеваемость оценивается как 0,4–2,7 случаев на 1000 пациент-лет [1].

В отличие от большинства других артритов этиология подагры известна: в основе болезни лежит накопление кристаллов натриевой соли мочевой кислоты (моноурата натрия – МУН) в тканях суставов и периодическая взрывообразная активация нейтрофилов этими кристаллами, провоцируемая процессом их фагоцитоза. К причинам повышения уровня мочевой кислоты в крови относят генетически детерминированное повышение активности ксантиноксидазы (фермента продуцирующего мочевую кислоту), значительное повышение поступления пуринов с пищей и замедление выведения мочевой кислоты почками в результате их заболевания или действия различных веществ (алкоголь, диуретики).

Кроме того, подагра – одно из немногих излечимых заболеваний суставов. Действительно, устойчивая нормализация уровня мочевой кислоты в крови приводит к постепенному растворению кристаллов МУН и исчезновению субстрата артрита. Однако в реальной жизни лечение этого заболевания по-прежнему сопряжено с рядом трудностей. Поэтому количество исследований в направлении совершенствования подходов к лечению подагры не только не сокращается, но и имеет явную тенденцию к росту. Ввиду накопления значительного массива новых знаний в 2017 г. были обновлены европейские и российские рекомендации по ведению пациентов с подагрой.

Целью настоящего обзора стал анализ этих новых данных о медикаментозном и немедикаментозном лечении подагры.

Лечение острого подагрического приступа

Атаки острого артрита на начальных стадиях заболевания являются основным ее проявлением. Острый подагрический артрит обычно длится 4–14 дней и даже в отсутствии лечения стихает самостоятельно. Однако эффективное лечение может оборвать его в течение нескольких часов. В ходе прогрессирования заболевания атаки удлиняются, вовлекают более одного сустава и в дальнейшем возможно развитие хронического подагрического артрита.

Эффективность купирования острого подагрического артрита зависит от времени начала лечения. Желательно начинать борьбу с атакой подагры в течение 12 ч после появления боли в суставе. Для этого пациент должен быть обучен раннему распознаванию приступа и его лечению. С целью купирования острой атаки подагры российскими и европейскими рекомендациями предлагается использование колхицина в начальной дозе 1 мг с последующим приемом еще 0,5 мг через 1 час. В последующие дни рекомендуется прием 1 мг в день [2]. Изменения последних лет связаны с получением доказательств равной эффективности умеренных и высоких доз колхицина [4]. Эти данные позволили ограничивать дозу, используемую для купирования артрита 1,5 мг в сравнении с 2–5 мг в прежних рекомендациях. Использование умеренных доз колхицина не сопряжено с существенным риском побочных эффектов [4]. Исключения составляют ситуации, приводящие к кумуляции препарата (нарушение функции почек, сочетание с кларитромицином, циклоспорином).

Для купирования острого подагрического приступа могут быть также использованы нестероидные противовоспалительные препараты. Они обычно применяются в максимальной терапевтической дозе и по возможности в сочетании с ингибиторами протонной помпы [2, 3]. Рекомендации по применению НПВП в данной ситуации так же были в последнее время обновлены: они могут использоваться и в качестве самостоятельного средства купирования приступа и в виде дополнения к колхицину. Последний вариант применения относится к наиболее тяжелым и резистентным приступам.

Еще одной новацией в лечении острого подагрического приступа можно считать включение в рекомендации метода купирования приступа приемом преднизолона внутрь 30–35 мг в течение 5 дней с последующей быстрой отменой [2, 3]. Основанием для этого стали результаты двух рандомизированных клинических исследований, показавших, что такой подход по эффективности и безопасности по крайней мере не уступает приему нестероидных противовоспалительных препаратов [5, 6].

Четвертый способ купирования приступа, отраженный в действующих рекомендациях, – внутрисуставное введение кортикостероида. Несмотря на то что этот метод, вероятно, является наиболее эффективным и наименее токсичным, его доказательная база минимальна и сводится к одному открытому исследованию [7].

Российские рекомендации предусматривают также возможность внутримышечного введения глюкокортикоида для купирования острого подагрического артрита [3]. Несмотря на известные случаи успешности такого подхода, данная рекомендация основывается не столько на доказательствах, сколько на экспертном мнении.

Новые возможности для купирования подагрической атаки открывает применение генно-инженерных препаратов. В слепом рандомизированном клиническом исследовании была продемонстрирована эффективность в отношении подавления тяжелой труднокупируемой атаки подагры однократным введением 150 мг канакинумаба (моноклональное антитело к ИЛ-1) [8]. Кроме того, имеются описания серий случаев успешного купирования резистентного подагрического артрита введением анакинры (антагонист рецептора к ИЛ-1) по 100 мг в течение 3 последовательных дней [9]. В то же время попытка аналогичного применения другого блокатора интерлейкина-1 рилонацепта (растворимый рецептор ИЛ-1 α и ИЛ-1 β) оказалась неудачной: препарат не продемонстрировал преимущества перед индометацином [10]. На основании имеющихся данных в европейских рекомендациях предусмотрена возможность использования блокаторов интерлейкина-1 при невозможности применения или неэффективности всех других методов лечения приступа подагры [2]. В российских рекомендациях такая возможность предусмотрена только в отношении канакинумаба [3]. Следует отметить, что в Российской Федерации других ингибиторов ИЛ-1 не зарегистрировано.

Гипоурикемическая терапия

Снижение концентрации мочевой кислоты в крови является ключевым подходом к профилактике повторных приступов подагры и трансформации болезни в хроническую форму.

Немедикаментозное лечение

Важная роль диеты в лечении подагры известна на протяжении столетий. В недавнем времени принци-

пиально изменился подход к формированию диетических рекомендаций для пациентов с подагрой. Прежняя позиция, основанная на расчетах содержания пуриновых оснований в различных продуктах, сменилась рекомендациями, основанными на данных наблюдательных исследований, изучавших связи пищевого поведения с уровнями мочевой кислоты в крови и частотой подагрических атак. Новый научно обоснованный подход нашел отражение в рекомендациях Американской коллегии ревматологов. Согласно им, пациентам с гиперурикемией рекомендуется избегать употребления животных субпродуктов, ограничивать употребление мяса и некоторых видов морепродуктов (сардины, моллюски), фруктозы, алкоголя, поваренной соли и увеличивать потребление нежирных или обезжиренных молочных продуктов, овощей. Ввиду отсутствия единого мнения между экспертами в рекомендациях, к сожалению, не определено, до какой степени следует ограничивать соответствующие продукты [11]. Что касается личной позиции автора, то на основании собственной интерпретации результатов некоторых исследований, я обычно рекомендую пациентам сокращать употребление мяса и птицы до 1 порции в неделю, а рыбы и морепродуктов до 1 порции в день.

Важным событием в изучении подходов к диетической коррекции гиперурикемии можно считать реабилитацию кофе, употребление которого ранее не рекомендовалось. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить о том, что кофе не повышает риска гиперурикемии, более того, риск развития подагры по данным метаанализа достоверно снижается [12].

Медикаментозные средства снижения гиперурикемии

Важные изменения коснулись в последнее время показаний к началу фармакологического снижения уровня мочевой кислоты. Наблюдается определенная тенденция к более раннему началу такого лечения. Так, прежние рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) (Zang W., 2006), как и действующие рекомендации ACR [11], предлагали начинать гипоурикемическую терапию при рецидивирующих атаках подагрического артрита, хроническом подагрическом артрите, наличии тофусов или нарушении функции почек. При этом в американских рекомендациях поводом для начала фармако-терапии гиперурикемии считаются только частые

Информация о препарате

АДЕНУРИК (Берлин-Хеми АГ, Германия)
Фебуксостат, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
80 мг, 120 мг

ФАРМАКОДИНАМИКА

Мочевая кислота является конечным продуктом пуринового обмена в организме человека, образующимся в результате каскада реакций гипоксантин-ксантин-мочевая кислота. Фебуксостат является производным 2-арилтиазола и представляет собой сильный селективный непуринный ингибитор ксантиноксидазы (константа ингибирования *in vitro* составляет менее 1 нМ). Фермент ксантиноксидаза катализирует две стадии пуринового обмена: окисление гипоксантина до ксантина, а затем окисление ксантина до мочевой кислоты.

В результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови.

В терапевтических концентрациях фебуксостат не ингибирует другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или пиримидинов, такие как гуаниндезаминаза, гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфе-

раза, оротат-фосфорибозилтрансфераза, оротидинмонофосфатдекарбоксилаза или пурин-нуклеозидфосфорилаза.

ПОКАЗАНИЯ

Хроническая гиперурикемия при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе).

Лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической терапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг).

Препарат Аденурик® предназначен для применения у взрослых.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

рецидивирующие атаки (не менее 2 раз в год). Однако данные последних лет определенно указывают на связь между уровнем мочевой кислоты и риском смерти от сердечно-сосудистого заболевания. Причем наличие подагры дополнительно увеличивает этот риск [14]. Более того, фармакологическое снижение уровня мочевой кислоты способно существенно снизить риск сердечной смерти и тяжелых сердечно-сосудистых событий у ряда категорий пациентов, и особенно, у лиц с хронической сердечной недостаточностью [15]. Несколько наблюдательных исследований продемонстрировали улучшение сократимости миокарда на фоне применения ингибиторов ксантиноксидазы. Метаанализ также подтвердил положительное влияние этих препаратов на эндотелиальную дисфункцию и показатели оксидативного стресса. В одном наблюдательном исследовании даже обнаружено снижение общей смертности среди лиц с гиперурикемией, получавших гипоурикемическую терапию [15]. Прием аллопуринола, по данным другого метаанализа приводит к небольшому, но достоверному снижению артериального давления у лиц с артериальной гипертензией [16]. Имеются также убедительные данные, демонстрирующие нефропротективное действие препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты в крови [17, 18]. Результаты этих исследований дали основание экспертам Европейской антиревматической лиги и Ассоциации ревматологов России рекомендовать более раннее начало уратснижающей фармакотерапии у больных с подагрой. Это лечение может быть начато у любого пациента с данным диагнозом [2, 3].

Существующие на сегодняшний день препараты, используемые для снижения уровня мочевой кислоты в крови, можно разделить на 3 группы: урикостатики (препараты, уменьшающие продукцию мочевой кислоты), урикозуриетики (лекарства, увеличивающие выделение МК с мочой) и уриколитики (разрушители мочевой кислоты).

Урикостатики

Препаратом первой линии для снижения мочевой кислоты в крови у пациентов с подагрой, в соответствии с отечественными и европейскими рекомендациями был и остается аллопуринол. Для снижения риска развития реакции гиперчувствительности к аллопуринололу (частота 0,7 на 1000 пациентов) и обострения подагрического артрита рекомендуется начинать лечение с дозы 100 мг в сутки. Исключения составляют пациенты с нарушенной функцией почек (хроническая болезнь почек 2–3 ст.), у которых начальная доза должна составлять 50 мг. В последующем пациентам рекомендуется регулярно измерять уровень МК в крови (каждые 2–4 нед) и в случае, если не достигнут целевой уровень (обычно – менее 360 мкмоль/л), доза увеличивается на 100 мг. Такой процесс продолжается до достижения целевого уровня МК или дозы аллопуринола 600–800 мг/сут. Большие когортные исследования показывают, что такая тактика позволяет нормализовать уровень мочевой кислоты в крови у 75–80% больных [2, 3]. Следует пояснить, что максимальная разрешенная доза аллопуринола составляет 900 мг/сут, а цифры 600–800 мг/сут. отражают дозы, для которых безопасность длительного приема подтверждена на больших популяциях больных. При этом предельные дозы у пациентов со сниженной функцией почек ниже и зависят от степени потери скорости клубочковой фильтрации.

Важным обновлением рекомендаций следует считать возможность определения в качестве целевого уровня мочевой кислоты в крови 300 мкмоль/л у пациентов со значительными тофусами или хроническим подагрическим артритом, или частыми обострениями. Достижение меньших концентраций МК приводит к ускорению растворения кристаллов МУН в тканях и сокращению периода до выздоровления пациента [2, 3].

Ранее было принято считать, что начало уратснижающей терапии во время атаки подагры нежелательно из-за риска ее утяжеления и удлинения. Однако проверка показала, что начало приема аллопуринола с небольших доз во время острого подагрического приступа не приводит к ухудшению его протекания [19].

По своему действию аллопуринол является блоком ксантиноксидазы – фермента, катализирующего образование мочевой кислоты из ксантина (основной источник мочевой кислоты в организме человека). В последние годы выбор блокаторов ксантиноксидазы расширился за счет фебуксостата (зарегистрирован в большинстве стран мира, включая Россию) и топилоксостата (зарегистрирован в Японии). Фебуксостат (ФС) – препарат, достаточно широко исследованный по всему миру. Сравнение ФС в дозе до 120 мг с аллопуринолом (АП) в дозе до 300 мг демонстрирует достоверно более высокую частоту достижения целевых уровней мочевой кислоты в крови (70,7 против 45,3%) и большую выраженность снижения уровня мочевой кислоты в крови (на 34–52% против 33–36%) [20]. Однако прямых сравнений ФС с АП, оттитрованным по рекомендованному в настоящее время алгоритму, не проводилось.

Для фебуксостата продемонстрирована способность замедлять прогрессирование нарушения фильтрационной функции почек у больных с хронической болезнью почек 3–4-й степени [21].

Фебуксостат может иметь преимущества перед аллопуринолом у пациентов со значительно сниженной функцией почек, так как роль этого органа в элиминации препарата незначительна, и коррекции дозы не требуется. С другой стороны, скорректированные с учетом скорости клубочковой фильтрации предельные дозы аллопуринола у большинства больных не позволяют достичь целевых уровней мочевой кислоты [22].

Фебуксостат может также использоваться у пациентов, не достигших целевых значений МК на фоне приема АП, и у лиц, у которых он был отменен из-за непереносимости. В частности, несмотря на то, что синдром гиперчувствительности с тяжелыми кожными реакциями был описан и при применении ФС, перекрестных реакций у больных с предшествовавшим синдромом гиперчувствительности, индуцированным аллопуринолом, не наблюдалось.

Урикозуриетики

Бензбромарон (50–200 мг/сут) также может применяться при недостаточной эффективности или непереносимости аллопуринола. Причем, как в режиме монотерапии, так и в комбинации. Возможна комбинация бензбромарона и с фебуксостатом. В режиме монотерапии препарат позволяет достичь целевого уровня МК у 81% пациентов [20]. Использование препарата не рекомендуется у лиц со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин. Ранее рекомендовавшийся в качестве урикозуриетика пробеницид в настоящее время из рекомендаций исключен ввиду его низкой эффективности [2, 3].

С другой стороны, перечень урикозуретиков совсем недавно пополнился еще одним перспективным препаратом – лезинурадом (ЛУ), селективным ингибитором реабсорбции мочевой кислоты в почечных канальцах. В дозах 200 и 400 мг/сут в комбинации с аллопуринолом он продемонстрировал достоверное дополнительное уратснижающее действие. В дозе 200 мг/сут переносимость комбинации практически не отличалась от монотерапии аллопуринолом [23]. Препарат в настоящее время зарегистрирован Администрацией по продуктам и лекарствам США (FDA) для использования в комбинации с аллопуринолом при его недостаточной эффективности.

Следует отметить, что некоторые препараты, используемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, обладают небольшим урикозурическим эффектом. Поэтому их использование у пациентов с подагрой следует считать предпочтительным. К таким препаратам ранее относили лозартан и фенофибрат. Сейчас этот список дополнен антагонистами кальция и статинами [2, 3].

Урикозолитики

Все высшие млекопитающие, кроме человека, имеют фермент уриказу, разрушающий мочевую кислоту до алантоина. Последний не токсичен, хорошо растворим в воде, и легко выводится почками. В онкологии был накоплен значительный опыт применения рекомбинантного фермента рабуриказы для купирования синдрома лизиса опухоли, сопровождающегося высокой гиперурикемией. Однако ввиду очень короткого периода полувыведения (около 18 ч) препарат был непригоден для использования при хронической гиперурикемии. Для этого была разработана пегилированная (соединенная с полиэтиленгликолем) форма уриказы – пеглотиказа. Препарат вводится в виде внутривенных инфузий каждые 2–4 нед. Препарат достоверно снижает уровень МК в крови и вызывает рассасывание тофусов у значительной части (до 42%) пациентов. Из-за высокого риска обострений подагры (до 80%) препарат используется в комбинации с НПВП, колхицином или глюкокортикоидами. Нередки также тяжелые инфузионные реакции [24]. Препарат включен в рекомендации EULAR в качестве средства третьей линии [2]. В Российской Федерации препарат пока не доступен.

Заключение

В результате накопления научных знаний и разработки новых лекарственных средств подходы к лечению подагры в последнее десятилетие значительно изменились. Изменения коснулись как лечения острого подагрического приступа, так и стратегии и тактики уратснижающей терапии. Первые данные наблюдательных исследований показывают, что твердое следование новым рекомендациям позволят достигать высоких клинических результатов, включая фактическое излечение заболевания.

Литература

- Roddy E., Choi H.K. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014; 40 (2): 155–75.
- Richette R., Doherty M., Pascual E. et al., 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76: 29–42.
- Российские клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 464. / Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Revmatologija / Pod red. E.L.Nasonova. M.: GJeOTAR-Media, 2017; 464. [in Russian]

- Terkehtaub R.A., Furst D.E., Bennet 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. *Arthr. Rheum.* 2010; 62:1060–1068.
- Janssens H.J., Janssen M., van de Lisdonk E.H. et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind randomised equivalence trial. *Lancet.* 2008; 371: 1854–1860.
- Man C.Y., Cheung I.T., Cameron P.A. 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: 670–677.
- Wechalecar M.D., Vinik O., Schlesinger N. et al. Intraarticular glucocorticoids for acute gout. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (4): CD009920.
- Schlesinger N., De Meulemeester M., Pikhak A. et al. Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health-related quality of life in patients with difficult-to-treat Gouty Arthritis by suppressing inflammation: results of a randomized, dose-ranging study. *Arthritis Research & Therapy.* 2011; 13: R53.
- Aouba A., Deshayes S., Frenzel L. et al. Efficacy of anakinra for various types of crystal-induced arthritis in complex hospitalized patients: a case series and review of the literature. *Mediators Inflamm.* 2015; 792173.
- Terkehtaub R.A., Schumacher H.R., Carter J.D. et al. Riloncept in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized controlled trial using indomethacin as the active comparator. *Arthritis Res. Ther.* 2013; 15: R25.
- Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. 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.* 2013; 64 (10): 1431–1446.
- Zhang Y., Yang T., Zeng C. et al. Is coffee consumption associated with a lower risk of hyperuricaemia or gout? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016; 6 (7): e009809.
- 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 (ESCI-SIT). *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 1312–1324.
- Stack A.G., Hanley A., Casserly L.F. et al., Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality, *QJM: An International Journal of Medicine.* 2013; 106 (7): 647–658.
- Higgins P., Dawson J., Lees K.R. et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther.* 2012; 30 (4): 217–26.
- Agarwal V, Hans N., Messerli F.H. Effect of Allopurinol on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013; 15: 435–442.
- Bose B., Badve S.V., Hiremath S.S. et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29 (2): 406–413.
- 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 (4): 543–549.
- Eminaga F., La-Crette J., Jones A., Abhishek A. Does the initiation of urate-lowering treatment during an acute gout attack prolong the current episode and precipitate recurrent attacks: a systematic literature review. *Rheumatol Int.* 2016; 36 (12): 1747–1752.
- Borghi C., Perez-Ruiz F. Urate lowering therapies in the treatment of gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20 (5): 983–992.
- 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 (6): 945–50.

22. Dialbeth N., Kumar S., Stamp L. et al. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate of hyperuricemia in patients with gout. J. Rheumatol. 2006; 33: 1346–1350.
23. Bardin T., Keenan R.T., Khanna P.P. et al. Lesinurad in combinations with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). Ann. Rheum. Dis. 2017; 76: 811–820.
24. Suresh E., Dasg P. Recent advances in management of gout. J. Med. 2012; 105: 407–417.

Сведения об авторах

Жиляев Евгений Валерьевич – д.м.н., профессор, главный ревматолог Москвы, АО «Юропиан Медикал Сентер», профессор кафедры ревматологии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва