



مدیریت دارودرمانی نقرس

الهه لالی^۱، دکتر نیایش محبی^۲، دکتر خیراله غلامی^۲

۱. دانشجوی داروسازی علوم پزشکی تهران ۲. گروه داروسازی بالینی علوم پزشکی تهران

خلاصه

نقرس یک بیماری روماتیسمی است که نتیجه مقدار اضافی اسیداوریک یا هیپراوریسمی در بدن است که معمولاً به شکل حملات راجعه درد حاد مفاصل و التهاب ثانویه ناشی از رسوب کریستال‌های منو سدیم اورات (tophi) در مایع مفصلی دیده می‌شود. هیپراوریسمی در اثر افزایش تولید یا کاهش دفع اسیداوریک و یا هر دو ایجاد می‌شود. درمان نقرس شامل مدیریت هیپراوریسمی با کاهنده‌های اورات (مانند رژیم غذایی، شیوه زندگی، عوامل دارویی) و مدیریت نقرس حاد با کلشی‌سین، NSAIDs و کورتیکواستروئیدها می‌باشد. داروسازان نقش اساسی در آموزش بیماران و بهبود شرایط مبتلایان به نقرس می‌توانند داشته باشند.

نقرس یک بیماری روماتیسمی است که در نتیجه بار اضافی اسیداوریک در بدن است. غلظت اورات سرم بیش‌تر از ۶/۸ یا ۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر هیپراوریسمی تعریف می‌شود. نقرس با حملات راجعه درد حاد مفاصل و التهاب ثانویه ناشی از رسوب منو سدیم اورات (tophi)MSU در مایع سینوویال بروز می‌کند. علاوه بر این، درگیری کلیوی نقرس به دلیل رسوب MSU در دستگاه ادراری می‌تواند سنگ‌های ادراری و انسداد ایجاد نماید. هیپراوریسمی با افزایش تولید یا کاهش دفع اسیداوریک و یا هر دو ایجاد می‌شود. شایع‌ترین علت، دفع کم اسیداوریک می‌باشد که حدود ۹۰-۸۰ درصد علت هیپراوریسمی، کاهش دفع اوریک اسید است. با وجود این که ریسک نقرس پیش‌رونده با مزمن شدن شرایط بیماری با افزایش غلظت اسیداوریک بالاتر از ۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بالا می‌رود، ولی تمام افراد با هیپراوریسمی دچار نقرس نیستند. نقرس از مشکلات روماتیسمی شایع در بزرگسالان است، بیش از ۸ میلیون نفر در ایالات متحده که حدود ۳/۹ درصد بزرگسالان را شامل می‌شود (با نسبت ۱/۵ : ۳ مرد به زن). با این حال در سنین بالاتر این نسبت بین زن و مرد تقریباً برابر است. دستورالعمل جدید مدیریت نقرس که توسط کالج روماتولوژی آمریکا ACR به تازگی به چاپ رسیده است، بر روی داروهای پایین‌آورنده اسیداوریک ULT، ضد دردها و ضد التهاب‌ها جهت کنترل درد حاد و پیشگیری تمرکز دارد.

■ توصیه‌های درمانی هیپراوریسمی

- تصحیح شیوه زندگی و رژیم غذایی
- توجه به سایر عوامل و بیماری‌های همراه
- حذف داروهای غیر ضروری که باعث هیپراوریسمی می‌شود.
- مداخله‌های مناسب جهت بیماری‌های همراه
- درمان دارویی برای بیماران با تشخیص نقرس یا داشتن تافی، حمله حاد بیش از ۲ بار در سال،¹ CKD با درجه ۲ یا بالاتر و سابقه سنگ‌های ادراری
- شروع درمان جهت پیشگیری از حمله حاد (کلشی‌سین، NSAID) در هنگام شروع داروهای ULT
- تیتراژ کردن دارو تا مقدار مصرف تاثیر گذار (اورات سرم کمتر از ۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) یا حداکثر مقدار مصرف دارو (ممکن است هدف به دلیل عدم کنترل علائم تا زیر ۵ بیاید).
- درمان با مهارکننده گزانتین اکسیداز و یا پروبنسید در افرادی که منع مصرف آلوپورینول دارند، می‌تواند مورد استفاده قرار بگیرد.
- اگر بیمار با رژیم تک دارویی جواب نداد، چند درمانی باید شروع شود.
- پگلویتیکاز جهت بیماران نقرس مقاوم و بستری و موارد عدم تحمل سایر داروهای کاهنده اسید اوریک (ULT) می‌تواند استفاده شود.

■ حمله حاد نقرسی

- در حمله نقرسی ترجیحاً باید تا ۲۴ ساعت از شروع حمله درمان دارویی شروع شود.
- داروهای ULT مصرفی بیمار نباید قطع شود. در صورتی که بیمار از قبل مصرف نمی‌کند، نباید شروع شوند.

- نوع حمله حاد: اگر درد خفیف تا متوسط باشد و ۱ یا چند مفصل کوچک (یا ۲-۱ مفصل بزرگ) را درگیر کرده باشد، شروع تک درمانی با کلشی‌سین و یا کورتون سیستمیک است. اگر پاسخ مناسب نبود (کمتر از ۲۰ درصد بهبود در مقیاس درد تا ۲۴ ساعت و یا کمتر از ۵۰ درصد بیش‌تر از ۲۴ ساعت)، در این صورت یا باید داروی تک درمانی را تغییر داد یا یک داروی دیگر را به رژیم اضافه کرد.

۱ - NSAID+COLCHISIN

- اگر بیمار در ۱۴ روز اخیر، رژیم درمانی حاوی کلشی‌سین داشته، از این رژیم استفاده نکند.
- ۲ - کورتون + کلشی‌سین
- اگر بیمار در ۱۴ روز اخیر، رژیم درمانی حاوی کلشی‌سین داشته، از این رژیم استفاده نکند.
- ۳ - استروئید تزریقی داخل مفصلی
- اگر ۲-۱ مفصل بزرگ درگیر باشند، می‌تواند از گزینه‌های مورد مصرف باشد.

■ مدیریت در طولانی مدت

- رژیم پیشگیری از حمله را اگر علائم و نشانه‌ها باقی مانده ادامه دهید (داشتن بیش از یک تافی در معاینه).
- اندازه‌گیری اورات سرم به صورت مرتب

■ عوامل خطر

- به خاطر افزایش بیماری‌های همراه مانند پرفشاری خون، چاقی، سندروم متابولیک، دیابت و بیماری‌های مزمن کلیوی، شیوع نقرس در حال افزایش است. مصرف برخی از غذاها و نوشیدنی‌ها نیز می‌تواند باعث بروز نقرس شود از جمله پورین موجود در گوشت قرمز و غذاهای دریایی، اتانول و

سندروم شبه آنفولانزا و قرمزی مفاصل هستند که در عرض ۱۲-۶ ساعت به بالاترین حد خود می‌رسد. حمله در مفصل metatarsophalangeal یا انگشت بزرگ پا podagra و یا در زانو شایع‌تر است. دفع کلیوی اسیداوریک می‌تواند در موارد مشکوک به نقرس کمک‌کننده باشد.

■ درمان‌های غیر دارویی

درمان‌های غیر دارویی شامل رژیم غذایی تغییر شیوه زندگی، ارتقای سلامت عمومی کنترل بیماری‌های همراه از جمله چاقی، سندروم متابولیک، پر فشاری خون، دیابت و CKD می‌باشند. اطلاعات دقیق کمی در خصوص تاثیر رژیم غذایی

فروتوز. هم‌چنین بعضی از داروها می‌توانند موجب هیپراوریسمی شوند (جدول ۱).

■ داروهای ایجادکننده هیپراوریسمی

به جدول (۱) مراجعه کنید.

■ علایم

معیارهای متعددی برای تشخیص نقرس به چاپ رسیده است. بسیاری از شرایط می‌تواند تقلیدگر شرایط موجود در نقرس باشد که شامل کریستال‌های ناشی از آرتریت‌ها، تروما سپتیک مفاصلی می‌گردند. علامت بارز در این بیماری، درد شدید، تورم، کرختی، تب

Table 1. Drugs Associated With Hyperuricemia

Mechanism	Drugs
Decreased urate excretion/clearance	Cyclosporine, ethambutol, levodopa, tacrolimus, diazoxide, certain ACE inhibitors (lisinopril, ramipril, trandolapril)
Inhibition of renal tubular urate secretion	Pyrazinamide, low-dose salicylates, thiazides
Increased uric acid production	Ethanol, fructose
Cell lysis	Cytotoxic chemotherapy (e.g. aldesleukin, asparaginase, busulfan, carboplatin, chlorambucil, cisplatin, cyclophosphamide, cytarabine, daunorubicin, fludarabine, hydroxyurea, mechlorethamine, melphalan, mercaptopurine, thioguanine, vincristine, vinblastine); gluocorticoids (tumor lysis with antineoplastics): ribavirin and interferon (hemolysis)
Catabolic effect	Didanosine (>9.6 mg/kg/day)
Increased WBC production	Filgrastim (high doses)
High purine content	Pancreatic enzymes (pancrelipase, pancreatin)
Volume contraction and increased uric acid reabsorption in proximal tubule	Acetazolamide, bumetinide, chlorthalidone, ethacrynic acid furosemide, indapamide, metolazone, torsemide, triamterene
Hypervitaminosis A	Isotretinoin
Assay Interference	Theophylline
Mechanism unknown	Niacin

ACE: angiotensin converting enzyme, WBC: white blood cell
Source: Reference 8,

بر این بیماری در دست است، مطالعات با حجم کم بررسی شده‌اند و مطالعات سیستماتیک در حال حاضر تحت بررسی است.

توصیه‌های تصحیح شیوه زندگی شامل ورزش منظم برای رسیدن به آمادگی جسمانی، کاهش وزن و تناسب BMI، حفظ رژیم غذایی مناسب (لبنیات کم چرب و سبزیجات) مصرف کافی آب ترک سیگار و اجتناب از مصرف گوشت و اندام‌های حاوی پورین بالا (مثل کلیه و کبد)، شربت ذرت با فروکتوز بالا، نوشیدنی‌های شیرین، مصرف الکل بیش از حد و یا در حین حمله می‌باشد. هم‌چنین محدود کردن مصرف وعده‌های گوشت قرمز (مثل گوشت گاو، بره، خوک) و غذاهای دریایی (مثل کنسرو ماهی حلزون صدف‌دار) آب میوه، قند و نمک ضروری است. بسیاری از داروها ممکن است غلظت اورات سرم را بالا ببرند. بنابراین، توصیه می‌شود اگر مصرف این گونه از داروها در بیمار ضروری نیست، متوقف شود. البته، شاید در برخی شرایط مصرف بعضی از داروها که ممکن است شرایط نقرس را بدتر کند ضروری باشد و این امر غیرقابل اجتناب است.

■ درمان‌های دارویی

□ کاهش‌دهنده‌های اورات (ULT)

هدف از کاهش غلظت اورات سرم، جلوگیری از حمله‌های حاد نقرس و توسعه TOPHI می‌باشد. دستورالعمل ULT ممکن است در طول یک حمله نقرس به شرط مدیریت مناسب حمله با یک ضدالتهاب مناسب شروع شود. علاوه بر این پیشگیری از حمله‌های حاد با شروع ULTs باید به مدت ۶ ماه ادامه یابد (جدول ۲).

تنظیم مقدار مصرف مناسب و ارزیابی داروها (هر ۵-۲ هفته) و بررسی میزان اسیداوریک سرم و کارکرد کلیوی و عوارض جانبی داروها ضروری است. غلظت سرمی مورد انتظار اورات کمتر از ۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر باید در درمان حاصل شود. سه دسته دارو جهت کاهش غلظت اورات موجود است:

- ۱ - مهارکننده‌های آنزیم گزانتین اکسیداز XOIs
- ۲ - عوامل دفع‌کننده اورات
- ۳ - عوامل تجزیه‌کننده اورات.

■ گزینه‌های درمانی در مدیریت هیپراوریسمی

XOI مثل آلپورینول و فبوکسوستات از سنتز اسیداوریک جلوگیری می‌کنند، آلپورینول جهت تک درمانی توصیه می‌شود و باید بیش از ۵-۲ هفته جهت رسیدن به هدف اورات سرم و یا حداکثر مقدار مصرف قابل تحمل تیترا شود. آلپورینول باید با مقادیر مصرف کم جهت جلوگیری از واکنش‌های ازدیاد حساسیتی و خطر بروز حمله نقرسی شروع گردد. واکنش‌های حساسیتی آلپورینول کمتر شایع هستند ولی میزان مرگ‌ومیر تا ۲۵ درصد گزارش شده است.

در افراد مستعد (مانند کره‌ای‌ها با CKD درجه ۳ و بالاتر و چینی‌ها و تایلندی‌ها) می‌توان قبل از شروع درمان حضور ال HLA-B5801 را بررسی کرد. موفقیت در دستیابی به غلظت سرمی اورات معمولاً به طور متوسط در مقادیر مصرف بالای ۳۰۰ میلی‌گرم در روز حاصل می‌شود. فبوکسوستات که یک XO1 است در بیماران مبتلا به نقرس جهت هیپراوریسمی تایید شده و حتی به‌عنوان خط اول پیشنهاد گردیده است. در دو کارآزمایی بالینی تصادفی

Table 2. Pharmacologic Treatment Options for the Management of Hyperuricemia

Class	Drug (Brand)	Common Dosing
Urate - Lowering Therapy		
Xanthine oxidase inhibitors	Allopurinol (Zyloprim)	Starting dose: 100 mg/day (all patients): 50 mg/day (stage 4 CKD or worse) Dose titration: Titrate to doses > 300 mg/day may be required for most patients. Max daily dose is 800 mg
	Febuxostat (Uloric)	Starting dose: 40 mg/day Dose titration: Increase to 80 mg after 2-4 wk
Uricosuric agents	Probenecid (Benemid)	Starting dose: 250 mg/day Dose titration: Increase by 500 mg per month to a max dose of 2-3 g/day (2 divided doses) in patients with normal renal function
Uricase agents	Pegloticase (Krystexxa)	Dose: IV infusion 8 mg every 3 wk
Acute Gout Attack Prophylaxis During Initiation of Urate-Lowering Therapy		
Antigout agents	Colchicine (Colcrys)	0.6 mg orally once or twice daily as tolerated
	Probenecid/colchicine (Col-Benemid)	500 mg/0.5 mg once daily for 7 days, then 500 mg/0.5 mg twice daily thereafter
NSAIDs	Naproxen	250 mg orally twice daily

CKD: chronic kidney disease, max: maximum; NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug.
Source: Reference 2,7

هنوز به دقت مورد مطالعه قرار نگرفته است. با این وجود، اخیراً یک مطالعه گذشته‌نگر نشان داد که ممکن است مصرف این دارو در این افراد ایمن باشد. عوامل افزایش‌دهنده دفع اسیداوریک مثل پروبنسید، اورات سرم را با جلوگیری از باز جذب اورات در توبول کلیوی کاهش می‌دهد. پروبنسید در بیماران با سابقه سنگ ادراری یا افرادی که افزایش تولید اورات دارند، منع مصرف دارد. جهت کاهش خطر ابتلا به سنگ‌های کلیوی، توصیه می‌شود بیماران تحت بررسی اوریک‌اسید ادراری باشند. بیماران باید به افزایش مصرف مایعات تشویق شوند. هم‌چنین قلیایی کردن ادرار با سیترات پتاسیم نیز ممکن است مورد نظر باشد. عوامل اوریکوزوریک ممکن است به XO1 اضافه شود، لوزارتان و فنوفیبرات اثرات

تمام مقادیر مصرف فبوکسوستات موثرتر از مقدار مصرف رایج آلپورینول در کاهش غلظت اورات سرم به کمتر از ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در هر دو گروه با عملکرد طبیعی کلیوی و اختلال کلیوی بوده‌اند. بیماران اغلب از حمله حاد نقرس در مقادیر مصرف بالای فبوکسوستات شکایت داشته‌اند. بزرگترین محدودیت در هر دو مطالعه عدم بالا بردن مقدار مصرف آلپورینول بیش‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم در روز که اغلب در کاهش اورات لازم و موثر می‌باشد، بوده است. می‌توان فبوکسوستات را به جای آلپورینول و بالعکس در صورت عدم تحمل دارو یا عوارض جانبی و یا بعد از شکست در بالا بردن مقدار مصرف دارو قرار داد. ایمن بودن فبوکسوستات در افراد با واکنش‌های ازدیاد حساسیتی نسبت به آلپورینول

مدت ۲۴ ساعت پس از حمله تا ۱۰-۷ روز بعد درمان دارویی شود. ULTs باید در طول حمله نیز ادامه یابند. تک‌درمانی با داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، کورتون‌های سیستمیک و یا کلشی‌سین برای دردهای خفیف تا متوسط که در آن فقط یک یا چند مفصل کوچک درگیر است می‌تواند مورد استفاده قرار بگیرد، درمان ترکیبی در حملات چند مفصلی که مفاصل بزرگ را درگیر کرده، توصیه می‌شود (جدول ۳).

■ گزینه‌های دارودرمانی و مقدار مصرف داروها در نقرس حاد

کلشی‌سین اثرات خود را با کاهش تولید اسید لاکتیک توسط لکوسیت‌ها که به نوبه خود باعث کاهش رسوب اوریک‌اسید و کاهش فاگوسیتوز و پاسخ التهابی می‌شود، اعمال می‌کند. با وجود این که کلشی‌سین داروی قدیمی است، به تازگی جهت درمان نقرس حاد از FDA تاییدیه گرفته است. کلشی‌سین باید تنها در حملات نقرس زود هنگام (کمتر از ۱۲ ساعت) تثبیت شده (۳۶-۱۲ ساعت) استفاده شود. اخیراً در یک کارآزمایی تصادفی کلشی‌سین با مقدار مصرف کم (۱/۸ میلی‌گرم در ۱ ساعت) هر دو هدف حداکثر غلظت پلاسمایی و اثر بر روی حمله نقرسی شعله‌ور شده زود هنگام در مقایسه با کلشی‌سین با مقدار مصرف بالا (۴/۸ میلی‌گرم در ۶ ساعت) به‌دست آمد (با پروفایل ایمن نسبت به دارونما).

داروهای NSAID مهارکننده سیکلواکسیژناز هستند که این آنزیم در پروسه التهاب و تولید پروستاگلاندین نقش دارد. سه دارو از این دسته

URICOSURIC از خود نشان داده‌اند، اگرچه مطالعات محدود به آزمایش‌های کوچک و به‌صورت موردی بوده‌اند. فنوفیبرات و لوزارتان ممکن است به‌عنوان درمان کمکی در بیماران نقرسی که آلپورینول مصرف می‌کنند و به ترتیب به هیپرلیپیدمی و هیپرتانسیون مبتلا هستند، مورد استفاده قرار گیرد. ویتامین C به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم در روز نیز می‌تواند کاهنده غلظت اورات سرم باشد، هر چند که دارای مطالعات بالینی اندک است.

عوامل اوریکاز مثل pegloticase اسیداوریک را به انتوتیین محلول تبدیل می‌کند. پگلوئیکاز جهت نقرس‌های مزمن که به درمان‌های معمول مقاوم هستند، تایید گرفته است. درمان با پگلوئیکاز موجب کاهش موفقیت‌آمیز اورات سرم تا زیر ۶ در فاز ۲ یک مطالعه تصادفی شده که عود نقرس بیشترین عارضه جانبی گزارش شده است. سایر عوارض جانبی گزارش شده شامل واکنش‌های محل تزریق و آنافیلاکسی می‌باشد.

■ آرتريت نقرسی حاد

تشخیص و درمان آرتريت نقرسی با شدت درد طول مدت حمله و وسعت درگیری مفاصل مشخص می‌شود. ارزیابی شدت درد معمولاً با مقیاس آنالوگ دیداری ۱۰-۰ بررسی می‌شود که زیر ۴ خفیف، ۵-۶ متوسط و بالای ۷ شدید است. مدت آرتريت نقرسی از شروع درد نقرسی ارزیابی می‌شود که کمتر از ۱۲ ساعت زود هنگام ۳۶-۱۲ ساعت تثبیت شده و بالای ۳۶ دیر هنگام است. میزان حمله حاد نیز توسط تعداد مفاصل فعال بررسی می‌گردد. آرتريت نقرسی باید ظرف

درمانی توصیه می‌شوند اما این عوامل به طور کلی جهت بیمارانی که نمی‌توانند کلشی سین یا NSAID را به جهت عوارض جانبی سیستمیک تحمل کنند در نظر گرفته می‌شود.

با وجود این که دستورالعملی مبنی بر اثربخشی کورتون‌ها وجود ندارد، این عوامل بیشتر در موارد عدم تحمل استفاده می‌شوند. با این حال، مقدار مصرف دارو نیز مبهم است. در هنگام انتخاب

توسط FDA تایید شده‌اند: ناپروکسن، ایندومتاسین و سولینداک. سلکوکسیب تنها مهارکننده COX2 موجود در آمریکا جهت نقرس حاد مصرف ندارد. با این حال سلکوکسیب در یک مطالعه تصادفی با مقدار مصرف ۸۰۰ میلی‌گرم در روز در نقرس حاد موثر بود که این مقدار مصرف بیش از حداکثر مقدار مصرف مجاز روزانه می‌باشد. کورتیکواستروئیدها توسط ACR جهت تک

Table 3. Pharmacologic Treatment Options for the Management of Acute Gouty Arthritis

Drug (Brand)	Route of Administration	Common Dosing
NSAIDs		
Indomethacin (Indocin)	Oral	50 mg 3 × daily for 2 days, then 25 mg 3 × daily for 3 days OR 50 mg 3 × daily for 3 days, then 25 mg 3 × daily for 4-7 days or until attack resolves
Naproxen (Naprosyn, Anaprox)	Oral	500 mg twice daily for 5 days OR 375-500 mg twice daily for 3 days, then 250-375 mg orally twice daily for 4-7 days or until attack resolves OR Naprosyn: 750 mg initially then 250 mg q8h until the attack has subsided Anaprox: 825 mg initially then 275 mg q8h
Sulindac (Clinoril)	Oral	200 mg twice daily for up to 7 days or until attack resolves
Antigout Agent		
Colchicine (Colorys)	Oral	1.2 mg initially, then 0.6 mg 1 h later, then start gout attack prophylaxis dosing (see TABLE 1) beginning 12 h later and continue until attack resolves
Corticosteroids		
Prednisone (Deltasone)	Oral	0.5 mg/kg/day for 5-10 days at full dose, then stop OR 0.5 mg/kg/day for 2-5 days at full dose, then taper for 7-10 days, then stop
Methylprednisolone (Medol Dosepak, Solu-Medrol)	Oral IV/IM	Medrol Dosepak: 1 pack (4 mg tablets given over 6 days in decreasing dosages) Solu-Medrol: 0.5-2 mg/kg once with appropriate taper
Triamcinolone acetonide (Kenalog)	IM	60 mg once, then oral prednisone as above
ACTH (Corticotropin)	SC	25-40 IU
Various corticosteroids	Intra - articular	Varies with joint size; used for attacks that are limited to 1-2 joints

ACTH: adrenocorticotropic hormone; NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug; IM: intramuscular; SC: subcutaneous. Source: Reference 2,7

تغییر رژیم غذایی و اصلاح شیوه زندگی از قبیل مدیریت وزن، محدود کردن گوشت قرمز و غذاهای دریایی و عدم مصرف الکل تاکید داشته باشد. داروساز هم‌چنین باید به بیمار در خصوص داروهای مصرفی خود در نقرس، مقدار مصرف مناسب، طول مدت درمان و عوارض جانبی، موارد مصرف و تداخل‌های آموزش‌های لازم و کافی را بدهد.

کورتون در شروع درمان، درگیری مفاصل باید در نظر گرفته شود (جدول ۳).

■ نقش داروساز

داروسازان نقش اساسی در آموزش بیماران و بهبود مراقبت از بیماران مبتلا به نقرس بازی می‌کنند. آن‌ها می‌توانند در پایبندی به دارودرمانی و درمان‌های غیردارویی بیمار را همراهی کنند. داروساز باید بر

زیرنویس

1. CKD: chronic kidney disease, ULT: urate lowering agent, NSAID: non steroidal inflammatory drug, XO: xantin oxidase inhibitor

منابع

1. Khanna D. Fitzgerald JD. Khanna PP. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1431-1446.
2. Neogi T. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med*. 2011;364:443-452.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Gout. www.cdc.gov/arthritis/basics/gout.htm. Accessed January 2, 2013.
4. Khanna D. Fitzgerald JD. Khanna PP. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1447-1461.
5. Bohan KH. Gout and hyperuricemia. In: Alldredge BK. Corelli RL. Ernst ME. (Eds). *Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics: The Clinical Use Of Drugs*. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:1049.
6. Choi HK. Soriano LC. Zhang Y. Rodriguez LA. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *Br Med J*. 2012; 344: d8190.
7. Choi HK. Willett W. Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *J AM Med Assoc*. 2010;304:2270-2278.
8. Moi JH. Sriranganathan MK. Edwards CJ. Buchbinder R. Lifestyle intervention for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD010039.
9. Stamp LK. Taylor WJ. Jones PB. Starting does is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum* 2012;64:2529-2536.
10. Uloric (febuxostate) package insert. Deerfield, IL: Takeda Pharmaceuticals America, Inc; November 2012.
11. Krystexxa (pegloticase) package insert. East Brunswick, NJ: Savient Pharmaceuticals, Inc; 2010.
12. Colcrys (colchicine) package insert. Deerfield, IL: Takeda Pharmaceuticals America, Inc; June 2012.
13. Celebrex (celecoxib) package insert. New York, NY: Pfizer Inc; January 2013.
14. Depo-Medrol (methylprednisolone acetate injectable suspension, USP) package insert. New York, NY: Pfizer Inc; January 2012.

یادآوری: علاقمندان به استفاده از تمام منابع این مطلب می‌توانند با دفتر نشریه رازی تماس بگیرند.