

ასიმპტომური ჰიპერურიკემიის და პოდაგრის მართვა ზოგად საექიმო პრაქტიკაში (პირველად ჯანდაცვაში)

კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაცია (გაიდლაინი)

შინაარსი

ასიმპტომური ჰიპერურიკემიის მართვა..... 4

1. ჰიპერურიკემიის განმარტება..... 5

2. ეპიდემიოლოგია 6

2.1. ჰიპერურიკემიის გავრცელება პოპულაციაში 6

2.2. ჰიპერურიკემიის პრევალენტობის კვლევა საქართველოში..... 8

3. ეტიოპათოგენები და ჰიპერურიკემიის როლი თირკმლის და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარებაში..... 8

3.1. ჰიპერურიკემია პაციენტებში თირკმლის ქრონიკული დაავადებებით 8

3.2. ჰიპერურიკემიის კავშირი კარდიოვასკულურ რისკ ფაქტორებთან..... 9

3.3. ჰიპერურიკემიის კავშირი საერთო სიკვდილიანობასა და გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილიანობასთან..... 11

3.4. ჰიპერურიკემიის კავშირი გულის უკმარისობასთან 11

3.5. მიოკარდიუმის ინფარქტი..... 12

3.6. ცერებროვასკულარული მოვლენები..... 12

3.7. რისკის შეფასების თანამედროვე მოდელები..... 13

3.8. უახლესი კვლევები ჰიპერურიკემიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების (თქდ) და ასევე გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების კავშირის თაობაზე 15

3.9. ჰიპერურიკემია და გულის იშემიური დაავადება 15

3.10. ჰიპერურიკემია და არტერიული ჰიპერტენზია..... 17

3.11. ასიმპტომური ჰიპერურიკემიის კვლევა იაპონიაში 18

4. ასიმპტომური ჰიპერურიკემიის მართვა 19

4.1. ზოგადი პრინციპები 19

4.2. არაფარმაკოლოგიური ინტერვენციები 21

4.3. ასიმპტომური ჰიპერურიკემიის დროს ფარმაკოთერაპია 21

4.3.1. პირველი არჩევის მკურნალობის-ქსანტინოქსიდაზას ინჰიბიტორების დანიშვნა და დოზის კორექტირება შრატში შარდმჟავის მიზნობრივი დონის მისაღწევად 23

პოდაგრის მართვა 25

1. პოდაგრის დეფინიცია, სინონიმები, კლასიფიკაცია და ტერმინოლოგია 25

2. ეპიდემიოლოგია 26

3. პოდაგრის ეტიოლოგია..... 27

4. პოდაგრის პათოფიზიოლოგია 28

5.	პოდაგრის კლინიკური დიაგნოსტიკა.....	30
6.	პოდაგრის დიფერენციული დიაგნოსტიკა	34
7.	პოდაგრის მართვა.....	39
7.1.	ინფორმაცია პოდაგრის შეტევის სამკურნალოდ რეკომენდებული მედიკამენტების თაობაზე.....	40
7.2.	პოდაგრის გრძელვადიანი მართვა: დიეტური მოდიფიკაციები.....	43
7.3.	ურატდამწევი პრეპარატების ინიცირება.....	44
7.4.	ურატდამწევი თერაპიის ხანგრძლივობა და დამყოლობა	45
7.5.	ინფორმაცია პოდაგრის გრძელვადიანი მართვისთვის რეკომენდებული ურატ დამაქვეითებელი მედიკამენტების შესახებ.....	45
8.	მონიტორინგი.....	49
9.	პროგნოზი	50
10.	ოჯახის ექიმის კომპეტენციები და სპეციალისტთან რეფერალის კრიტერიუმები	51
11.	ეთიკურ-სამართლებრივი რეკომენდაციები.....	51
12.	პრაქტიკაში ადაპტაციის და პროტოკოლების შემუშავების რეკომენდაციები	52
13.	ასიმპტომური ჰიპერურიკემიის მართვის პრაქტიკის შეფასებისთვის აუდიტის კრიტერიუმები.....	52
14.	პოდაგრის მართვის პრაქტიკის შეფასებისთვის აუდიტის კრიტერიუმები	53
15.	გაიდლაინის გადასინჯვის და განახლების ვადა.....	54
16.	გაიდლაინის მიღების ხერხი/წყარო.....	54
17.	ალტერნატიული გაიდლაინი	55
18.	ავტორთა ჯგუფი	55
	გამოყენებული ლიტერატურა.....	56

აბრევიატურები

ACR (American College of Rheumatology) — ამერიკის რევმატოლოგიის კოლეგია.

ALL-HEART — კლინიკური კვლევა, რომელიც სწავლობდა ალოპურინოლის გავლენას გულ-სისხლძარღვთა გამოსავლებზე იშემიური დაავადების მქონე პაციენტებში.

ASCVD-PCE (Atherosclerotic Cardiovascular Disease - Pooled Cohort Equations) — ათეროსკლეროზული გულ-სისხლძარღვთა დაავადების რისკის შემფასებელი კალკულატორი.

CBV (Cerebrovascular): ცერებროვასკულარული

CI (Confidence Interval): ნდობის ინტერვალი

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) — სასუნთქი გზების უწყვეტი დადებითი წნევა;

DECT (Dual-Energy Computed Tomography) — ორმაგენერგიული კომპიუტერული ტომოგრაფია;

eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate): გლომერულური ფილტრაციის სავარაუდო სიჩქარე

HF (Heart Failure): გულის უკმარისობა.

HR (Hazard Ratio): რისკების თანაფარდობა

LVMI (Left Ventricular Mass Index): მარცხენა პარკუჭის მასის ინდექსი

MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) — გულ-სისხლძარღვთა ძირითადი არასასურველი მოვლენები

NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey): ჯანმრთელობისა და კვების ეროვნული კვლევა (ანუ).

NLRP3 (Leucine-rich repeat and pyrin domain-containing protein 3) — ლეიცინით მდიდარი განმეორებითი დომენის და პირინ-დომენის შემცველი ცილა 3;

NRI (Continuous Net Reclassification Improvement) — რეკლასიფიკაციის წმინდა გაუმჯობესება;

NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) — არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები.

PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni) — იტალიური კვლევა, რომელიც სწავლობდა ამბულატორიულ არტერიულ წნევას და მის კავშირებს სხვადასხვა რისკ-ფაქტორებთან.

ROC (Receiver Operating Characteristic): ოპერაციული მახასიათებლის მრუდი

Score (Heart Score): რისკის სტრატეგიკაციის მოდელი გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების შესაფასებლად.

SGLT2 (Sodium-Glucose Co-transporter 2) — ნატრიუმ-გლუკოზის ტრანსპორტერი 2;

sUA (serum Uric Acid): შრატის შარდმჟავა — სისხლის შრატში შარდმჟავას კონცენტრაცია.

sUA/sCr (serum Uric Acid / serum Creatinine) — შარდმჟავასა და კრეატინინის თანაფარდობა შრატში;

TNF-ალფა (Tumor Necrosis Factor alpha) — სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი ალფა;

URRAH (Uric Acid Right for hEArt Health): იტალიური მრავალცენტრული კვლევის პროექტი, რომელიც სწავლობს შარდმჟავას კავშირს გულ-სისხლძარღვთა ჯანმრთელობასთან.

XOI (Xanthine Oxidase Inhibitors) — ქსანთინოქსიდაზას ინჰიბიტორები

YLD (Years Lived with Disability) — შეზღუდული შესაძლებლობებით ცხოვრების წლები;

ასიმპტომური ჰიპერურიკემიის მართვა

1. ჰიპერურიკემიის განმარტება

ჰიპერურიკემია არის მეტაბოლური დარღვევა, რომელსაც ახასიათებს შრატში, სისხლსა და ქსოვილებში შარდმჟავას კონცენტრაციის მომატება,

მდგომარეობა ფასდება, როგორც ჰიპერურიკემია, თუ შარდმჟავას დონე სისხლში შემდეგია:¹

- ≥ 7.0 მგ/დლ (≈ 416 $\mu\text{მოლ/ლ}$) - მამაკაცებში
- ≥ 6.0 მგ/დლ (≈ 360 $\mu\text{მოლ/ლ}$) - ქალებში

სისხლში შრატში ურატების დონის მომატება **8 მგ/დლ ზე (480 მიკრომოლ/ლ-ზე)** განიხილება, როგორც ზღვრული მაჩვენებელი რა დროსაც საჭიროა ცხოვრების წესის მოდიფიცირება და/ან ფარმაკოლოგიური ჩარევის საკითხის გადაწყვეტა სიმპტომების მიუხედავად.²

ასიმპტომური ჰიპერურიკემია ტერმინია, რომელიც ასახავს სისხლის შრატში შარდმჟავას კონცენტრაციის მომატებას, თუმცა ამ დროს არ აღინიშნება მონონატრიუმურატების დეპონირების სურათი (როგორც ეს პოდაგრის დროს გვხვდება) და არც შარდმჟავის მაღალი დონის ფონზე თირკმლის დაზიანების ნიშნებია გამოხატული. ჰიპერურიკემიის შემთხვევაში პაციენტს ეს დაავადებები შესაძლოა ნებისმიერ დროს გამოუვლინდეს, მაგრამ ცნობილია ისიც, რომ ჰიპერურიკემიის ფონზე პაციენტების ორი მესამედი და მეტი ასიმპტომური რჩება და არასოდეს უვითარდება პოდაგრის შეტევები, ტოფუსური კვანძები, მწვავე ან ქრონიკული ჰიპერურიკემიული ნეფროპათია, ან შარდმჟავასთან დაკავშირებული ნეფროლითიაზი.^{3,4,5}

ასიმპტომური ჰიპერურიკემია საყურადღებოა არა მხოლოდ კრისტალების დეპონირებასთან დაკავშირებული გართულებების (მაგალითად, პოდაგრა) რისკის გამო, არამედ იმ ნოზოლოგიებთან ასოცირების გამოც, რომლებიც უშუალოდ არ უკავშირდება კრისტალების დაგროვებას. მათ შორისაა არტერიული ჰიპერტენზია, თირკმლის ქრონიკული დაავადება, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები და მეტაბოლური სინდრომი.

როდესაც საუბარია ისეთ მდგომარეობებზე, რაც გამოწვეულია შარდმჟავას კრისტალების დაგროვებით, უპირატესობა ენიჭება ჰიპერურიკემიის ფიზიოქიმიურ განმარტებას სტატისტიკურ განმარტებასთან შედარებით. ეს აიხსნება იმ გარემოებით, რომ მოსახლეობის დიდ ნაწილში შარდმჟავას კონცენტრაცია სცდება ნორმის ფარგლებს ამდენად ყურადღება ექცევა იმ ზღვარს, რომლის ზემოთ შრატი შარდმჟავით გაჯერებული ხდება.^{6,7,8,9}

ფიზიოქიმიური განმარტების თანახმად შრატის შარდმჟავით გაჯერებული მდგომარეობა დგება თუ მისი კონცენტრაცია აღემატება 7 მგ/დლ-ში (416 მიკრომოლ/ლ)- ავტომატური ენზიმური მეთოდებით გაზომვისას, რაც კლინიკურ ლაბორატორიებში რუტინულად გამოიყენება. ეს მაჩვენებლები 1მგ/დლ-ით (60 მიკრომოლი/ლ) ით ნაკლებია იმ მაჩვენებლებზე, რაც კოლომეტრული მეთოდებით დგინდება.

ჰიპერურიკემიის იმ დონის ზუსტად განსაზღვრა, რომელიც შეესაბამება მასთან ასოცირებულ არაკრისტალურ დაავადებებს (მაგალითად, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებს, რაც არ უკავშირდება სახსრებში კრისტალების დეპონირებას), მეტად პრობლემურია ორი მიზეზის გამო. პირველი მიზეზია შარდმჟავას იმ მნიშვნელობების მაღალი გავრცელება, რომლებიც აღემატება გაჯერების ზღვარს, თუმცა მაინც რჩება მოსახლეობის საშუალო მაჩვენებლის ორი სტანდარტული გადახრის ფარგლებში (მაგალითად, შეფასებით 5–8 პროცენტი ამერიკის შეერთებულ შტატებში მცხოვრებ თეთრკანიან ზრდასრულ მამაკაცებში და 25 პროცენტი ტაივანის ჩინელ მამაკაცებში)¹⁰. მეორე მიზეზია ის, რომ შრატში შარდმჟავას დონის შესაძლო ზემოქმედება გულ-სისხლძარღვთა და სხვა დაავადებებზე, სავარაუდოდ, ვითარდება ისეთ კონცენტრაციებზე, რომლებიც გაჯერების ზღვართან შედარებით დაბალია¹¹.

2. ეპიდემიოლოგია

2.1. ჰიპერურიკემიის გავრცელება პოპულაციაში

დადასტურებულია, რომ შარდმჟავა წარმოადგენს პურინის მეტაბოლიზმის საბოლოო პროდუქტს. მისი კონცენტრაცია სისხლში შეიძლება გაიზარდოს ადამიანებში, დიდ პრიმატებში და დალმატინელ ძაღლებში გენეტიკური მუტაციის შედეგად, რომელიც მილიონობით წლის წინ მოხდა და მნიშვნელოვანი როლი ითამაშა ადამიანის ევოლუციაში¹². სისხლში შარდმჟავას მომატებული დონე განპირობებულია სამი განსხვავებული მექანიზმით, რომლებიც გენეტიკით რეგულირდება და მოიცავს შარდმჟავას წარმოქმნას, თირკმლის მეშვეობით გამოყოფას და ნაწლავში აბსორბციას. ნორმალურ პირობებში ორგანიზმი ბალანსს ინარჩუნებს შარდმჟავას წარმოქმნასა და ელიმინაციას შორის. როდესაც ეს ბალანსი ირღვევა, ვითარდება ჰიპერურიკემია¹³.

როგორც წესი, შარდმჟავას დონე, რომელიც აღემატება 7 მგ/დლ-ს (420 μ მოლ/ლ) მამაკაცებში და 6 მგ/დლ-ს (360 μ მოლ/ლ) ქალებში, კლასიფიცირდება როგორც ჰიპერურიკემია.

უახლესი სამეცნიერო მონაცემები^{14,15} მიუთითებს, რომ შრატში შარდმჟავას (sUA) საშუალო დონე სხვადასხვა პოპულაციაში თანმიმდევრულად მატულობს თანმხლებ დაავადებებთან ერთად. ჰიპერურიკემიის გავრცელება ასაკის ზრდასთან ერთად იზრდება. ის უფრო

გამოხატულია მამაკაცებში, ვიდრე მენოპაუზამდელ ქალებში, რაც განპირობებულია ესტროგენის დამცავი ეფექტით, რომელიც თირკმელებიდან შარდმუცას გამოყოფას უწყობს ხელს¹⁴. არსებული მონაცემების მიხედვით, ჰიპერურიკემიის გავრცელება მერყეობს 6%-დან ჯანმრთელ პირებში, 14%-მდე ჰიპერტენზიის მქონეებში და მნიშვნელოვნად მატულობს 23%-მდე იმ პაციენტებში, ვისაც მწვავე კორონარული სინდრომი (მკს) ან ქრონიკული კორონარული სინდრომი (ქკს) აღენიშნება^{16,17,18}.

მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ შარდმუცასთან დაკავშირებული მდგომარეობების გავრცელება მნიშვნელოვნად მერყეობს არჩეული ზღვრული მაჩვენებლის მიხედვით. როდესაც ჰიპერურიკემია განისაზღვრება ტრადიციული კრიტერიუმით (**>7.0 მგ/დლ მამაკაცებში და >6.0 მგ/დლ ქალებში**), მისი გავრცელება აშშ-ს მთლიანი მოსახლეობის 6.3%-ში დაფიქსირდა (მამაკაცებში 7.3%, ქალებში 2.8%). თუმცა, როდესაც გამოიყენეს შედარებით ახალი ზღვრული მაჩვენებელი (5.6 მგ/დლ ორივე სქესისთვის), ჰიპერურიკემიის გავრცელებამ მნიშვნელოვნად მოიმატა და დაფიქსირდა მოსახლეობის 28.2%-ში (მამაკაცებში 37.3%, ქალებში 4.7%)¹⁸.

ჩინეთში ჩატარებულმა ეპიდემიოლოგიურმა კვლევამ აჩვენა, რომ ჰიპერურიკემიის საერთო გავრცელება შეადგენდა 15.1%-ს. უფრო მაღალი მაჩვენებლები დაფიქსირდა გარკვეულ ქვეჯგუფებში, მათ შორის მამაკაცებში, აქტიურ მწველებში, მაღალი სხეულის მასის ინდექსის (სმი) მქონე პირებში, ფიზიკურად ნაკლებად აქტიურებში და პაციენტებში ქრონიკული არაგადამდები დაავადებებით. ჰიპერურიკემიის გავრცელება განსაკუთრებით მაღალი აღმოჩნდა იმ ქვეჯგუფებში, რომლებიც არ მისდევდნენ ვეგეტარიანულ დიეტას, ბოსტნეულს არასაკმარისი რაოდენობით იღებდნენ და ჭარბად მოიხმარდნენ წითელ ხორცსა და ალკოჰოლს.

საკვლევი მონაცემების ლოგისტიკური რეგრესიის ანალიზში, ყველა ცვლადის მოდელში ჩართვის შემდეგ, დადგინდა, რომ ასაკი და ფიზიკური აქტივობა ჰიპერურიკემიის მიმართ დამცავ ფაქტორებს წარმოადგენს, ხოლო სხეულის მასის ინდექსი - რისკის ფაქტორია. ისეთი დაავადებები, როგორცაა ჰიპერტენზია და დისლიპიდემია, ასოცირებული იყო ჰიპერურიკემიის გაზრდილ რისკთან, მაშინ როდესაც შაქრიანი დიაბეტი, პირიქით, უარყოფით ასოციაციას ავლენდა.¹⁹

განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია 2007-2016 წლებში ამერიკის შეერთებულ შტატებში ჩატარებული ეროვნული ჯანმრთელობისა და კვების კვლევის (NHANES) შედეგები. კვლევამ აჩვენა, რომ ჰიპერურიკემიის გავრცელება მამაკაცებში შეადგენდა 20.2%-ს, ხოლო ქალებში 20.0%-ს. მარტივად რომ ვთქვათ, ყოველ 5 კაციდან 1-ს და ყოველ 5 ქალიდან 1-ს ჰიპერურიკემია აღენიშნებოდა.¹⁴

იმავე კვლევაში, ასევე აღინიშნა, რომ შრატში შარდმჟავას დონე >6.0 მგ/დლ დაფიქსირდა საერთო მოსახლეობის 32.3%-ში, მათ შორის 49.5%-ში მამაკაცებში და 16.4%-ში ქალებში. შრატში შარდმჟავას საშუალო დონე მთლიანობაში შეადგენდა 5.39 მგ/დლ-ს (95% ნდობის ინტერვალი [CI] 5.34–5.45), ხოლო სქესის მიხედვით საშუალო მაჩვენებლები იყო 6.04 მგ/დლ მამაკაცებში და 4.79 მგ/დლ ქალებში.

გასათვალისწინებელია ისიც, რომ ჰიპერურიკემიის გავრცელების მაჩვენებლები სტაბილურად შენარჩუნდა 2007-2016 წლების პერიოდში (p for trend > 0.05)¹⁵.

2.2. ჰიპერურიკემიის პრევალენტობის კვლევა საქართველოში

2020 წელს, საქართველოში სსიპ ლ.საყვარელიძის სახელობის დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის დაცვის ცენტრის ხელმძღვანელობით ჩატარდა ჰიპერურიკემიის პრევალენტობის კვლევა ქ.თბილისის 34-75 წლის ასაკის მოსახლეობაში.

კვლევის მიზანი იყო ჰიპერურიკემიის პრევალენტობის განსაზღვრა თბილისის 34-75 წლის ასაკის მოსახლეობაში და ჰიპერურიკემიასთან კორელაციაში მყოფი რისკის ფაქტორების (თამბაქო, ალკოჰოლი, ჭარბი წონა) იდენტიფიკაცია. ჯვარედინ-სექციური (პრევალენტობის) კვლევა ჩატარდა თბილისში. საკვლევ პოპულაციას 34-75 წლის ასაკის პირები წარმოადგენენ. კვლევა ჩატარდა პირველადი ჯანდაცვის ოთხ დაწესებულებაში (სამიზნე ჯგუფი 1195 პირი) და 9 სხვა დაწესებულებაში (287 პირი). სულ გამოიკითხა 1482 რესპოდენტი.

კვლევამ ცხადყო, რომ კვლევაში ჩართულ პირთა 26%-ს სისხლში შარდმჟავას ზღვრულ დონეზე (6mg/dL) მაღალი მაჩვენებელი დაუფიქსირდა. კვლევით გამოვლინდა, რომ 54 წელის ზემოთ, ჭარბი წონის, ალკოჰოლის ჭარბად მომხმარებელი და ჰიპერურიკემიასთან ასოცირებული დაავადებების ანამნეზის მქონე პირებს - მეტი შანსი აქვთ სისხლში შარდმჟავას მაჩვენებლის მომატებისა და წარმოადგენენ რისკის ჯგუფს. აღნიშნულმა კვლევამ, ასევე, დაადასტურა, რომ საერთაშორისო გამოცდილების შესაბამისად დიაბეტი, მეტაბოლური სინდრომი და მაღალი არტერიული წნევა ჰიპერურიკემიასთან არის ასოცირებული.

3. ეტიოპათოგენეზი და ჰიპერურიკემიის როლი თირკმლის და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარებაში

3.1. ჰიპერურიკემია პაციენტებში თირკმლის ქრონიკული დაავადებებით

აღსანიშნავია, რომ ჰიპერურიკემიის გავრცელება მნიშვნელოვნად იზრდება თირკმლის ფუნქციის გაუარესებასთან ერთად: ირლანდიაში ჩატარებული კოჰორტული კვლევით

გამოვლინდა, რომ ჰიპერურიკემიის გავრცელება 12.2%-ს შეადგენდა იმ პაციენტებში, რომელთა გლომერულური ფილტრაციის სავარაუდო სიჩქარის მაჩვენებელი (eGFR) აღემატება 90 მლ/წთ, ხოლო პაციენტებში eGFR <15 მლ/წთ ჰიპერურიკემია 63.9%-ში დაფიქსირდა²⁰.

Tsai და თანაავტორებმა²¹ გამოავლინეს ჰიპერურიკემიის მაღალი გავრცელება თირკმლის ქრონიკული დაავადების (თქდ) მქონე პაციენტებში და დაადგინეს, რომ შარდმჟავას მომატებული დონე მჭიდროდ იყო დაკავშირებული თირკმლის ფუნქციის უფრო მკვეთრ დაქვეითებასთან და თირკმლის უკმარისობის განვითარების გაზრდილ რისკთან. ანალიზში სულ 739 პაციენტი მონაწილეობდა. ამ კვლევის ფარგლებში, პაციენტები, რომელთაც საწყის ეტაპზე ჰქონდათ შარდმჟავას დონე ≥ 6 მგ/დლ, განიცდიდნენ eGFR-ის უფრო მნიშვნელოვან შემცირებას ($\beta = -9.6$; 95% CI -16.1 -დან -3.1 -მდე), შედარებით მათთან, რომელთაც შარდმჟავა < 6 მგ/დლ ჰქონდათ. პაციენტების შედეგები შეფასდა ოთხი კატეგორიის მიხედვით შარდმჟავას დონის შესაბამისად. ჰიპერურიკემიის მქონე ყველა ჯგუფში (შარდმჟავა 6–8, 8–10 და ≥ 10 მგ/დლ) დაკვირვების პერიოდში გამოვლინდა eGFR-ის უფრო მკვეთრი დაქვეითება. ეს ეფექტი დოზა-რეაგირების ტიპის იყო: რაც უფრო მაღალი იყო შარდმჟავას დონე, მით უფრო მნიშვნელოვანი იყო eGFR-ის დაქვეითება ყველაზე დაბალი დონის მქონე ჯგუფთან შედარებით. თირკმლის უკმარისობის განვითარების რისკი იზრდებოდა 7%-ით (HR = 1.07; 95% CI 1.00–1.14) ბაზისურთან შედარებით შარდმჟავას დონის ყოველ 1 მგ/დლ-ით მატებაზე²¹.

3.2. ჰიპერურიკემიის კავშირი კარდიოვასკულურ რისკ ფაქტორებთან

2018 წლის ევროპის არტერიული ჰიპერტენზიის გაიდლაინებში შარდმჟავას შეფასება ოფიციალურად იქნა ინტეგრირებული, როგორც გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების ერთ-ერთი რისკ-ფაქტორი, რომლის გათვალისწინება მნიშვნელოვანია პაციენტების რისკის სტრატეგიკაციისას.^{22,23} შარდმჟავას, როგორც რისკ-ფაქტორის, როლი უახლესი პერიოდის კვლევებში კარგად არის შესწავლილი და დადასტურებულია, რომ იგი პროგნოზული ფაქტორია როგორც საერთო, ისე გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებთან დაკავშირებული სიკვდილიანობისთვის, ასევე ინფარქტის, ინსულტისა და გულის უკმარისობის განვითარებისათვის.

მიუხედავად ამ საკითხზე არსებული კვლევებისა, ჯერ-ჯერობით პასუხგაუცემელი რჩება ერთ-ერთი კრიტიკული კითხვა: **რა კონკრეტულ დონეზე ხდება შარდმჟავა გულ-სისხლძარღვთა რისკ-ფაქტორი.**

არსებული ჰიპერურიკემიის ზღვრული მაჩვენებელი (> 6 მგ/დლ ქალებში და > 7 მგ/დლ მამაკაცებში) ძირითადად ეფუძნება შარდმჟავით სატურაციის ნიშნულს. თუმცა,

გარკვეული კვლევები მიუთითებს, რომ გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ არასასურველი ეფექტები შესაძლოა უფრო დაბალ დონეებზეც კი გამოვლინდეს.^{24,25,26,27}

ამ საკითხის საპასუხოდ, იტალიის ჰიპერტენზიის საზოგადოების შარდმჟავასა და გულ-სისხლძარღვთა რისკის სამუშაო ჯგუფმა წამოიწყო ინიციატივა- **Uric acid Right for heArt Health (URRAH) Project**. მისი მთავარი მიზანია დადგინდეს შარდმჟავას ის კონცენტრაცია, რომელზეც გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების დამოუკიდებელი რისკი მნიშვნელოვნად იზრდება.

URRAH-ის (Uric Acid Right for hEArt Health) მრავალცენტრულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ შრატის შარდმჟავა წარმოადგენს დამოუკიდებელ პროგნოზულ ფაქტორს როგორც საერთო, ისე გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილიანობისთვის და გულის უკმარისობის განვითარებისათვის.

ძირითადი მიგნებები:

- **გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილიანობა და LVMI**
შრატის შარდმჟავა დამოუკიდებლად ასოცირდება მარცხენა პარკუჭის მასის ინდექსთან (LVMI). შრატში მაღალი შარდმჟავა (>5.6 მგ/დლ მამაკაცებში; >5.1 მგ/დლ ქალებში) და მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია მნიშვნელოვნად ამცირებს გადარჩენის მაჩვენებელს.²⁸
- **დიაბეტიანი პაციენტები**
საერთო სიკვდილიანობის რისკი იზრდება ≥ 4.7 მგ/დლ-ზე, ხოლო გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილიანობისთვის რისკის კლინიკურად მნიშვნელოვანი ზღვარია ≥ 5.6 მგ/დლ.²⁹
- **ხანდაზმული ასაკი**
65–74 წლის პაციენტებში 4.8 მგ/დლ წარმოადგენს სიკვდილიანობის რისკის ზღვრულ მაჩვენებელს.³⁰
 ≥ 75 წლის ასაკში გამოვლენილია U-ფორმის (მრუდისებური) დამოკიდებულება — რისკი იზრდება როგორც ძალიან მაღალ, ისე ძალიან დაბალ დონეებზე.
- **გულის უკმარისობა**
შრატის შარდმჟავა დამოუკიდებლად პროგნოზირებს როგორც მთლიან, ასევე ფატალურ გულის უკმარისობას.³¹ კერძოდ,
 - ყველა HF-ისთვის: >5.34 მგ/დლ
 - ფატალური HF-ისთვის: >4.89 მგ/დლ

3.3. ჰიპერურიკემიის კავშირი საერთო სიკვდილიანობასა და გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილიანობასთან

მრავალფაქტორული კოქსის პროპორციული რისკების მოდელის საფუძველზე ჩატარებულმა ანალიზმა (URRAH კვლევა) გამოავლინა შრატის შარდმჟავასა და საერთო სიკვდილიანობას (HR 1.53; 95% CI 1.21–1.93), აგრეთვე გულის-სისხლძარღვთა სიკვდილიანობას (HR 2.08; 95% CI 1.146–2.97; $p < 0.001$) შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი დამოუკიდებელი კავშირი.

შრატის შარდმჟავის ზღვარი, რომლებიც ოპტიმალურად განასხვავებს საერთო და გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილიანობას, განისაზღვრა როგორც **4.7 მგ/დლ და 5.6 მგ/დლ**, შესაბამისად. ანალიზში შრატის შარდმჟავას მაჩვენებლის ინტეგრირებამ მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა რისკის ნეტო-რეკლასიფიკაცია (0.26 და 0.27) Heart Score-ის რისკის სტრატეფიკაციის მოდელთან შედარებით როგორც საერთო, ასევე გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილიანობის პროგნოზირებისათვის.³²

დამატებითმა URRAH-ის სუბანალიზმა დაადასტურა, რომ შრატში შარდმჟავას დონე წარმოადგენს როგორც საერთო სიკვდილიანობის (all-cause mortality), ასევე გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილიანობის (cardiovascular mortality) პროგნოზულ ბიომარკერს მთელ კვლევით პოპულაციაში. აღნიშნული ასოცირება შენარჩუნდა ტრიგლიცერიდების დონის მიხედვით სტრატეფიკირების შემდეგაც: საერთო სიკვდილიანობის პროგნოზული მნიშვნელობა გამოვლინდა როგორც ნორმოტრიგლიცერიდემიის, ისე ჰიპერტრიგლიცერიდემიის ქვეჯგუფებში, ხოლო გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილიანობის პროგნოზი ორივე ქვეჯგუფში ანალოგიურად სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი აღმოჩნდა. შედეგად, კვლევამ ცხადყო, რომ **შრატის შარდმჟავა წარმოადგენს დამოუკიდებელ პროგნოზულ ინდიკატორს როგორც ყველა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილიანობის, ისე კარდიოვასკულური სიკვდილიანობისთვის კარდიომეტაბოლური პროფილის მქონე, მაგრამ უკვე დადასტურებული გულის-სისხლძარღვთა პათოლოგიის არმქონე ინდივიდებში, ტრიგლიცერიდების დონისგან დამოუკიდებლად.**³³

3.4. ჰიპერურიკემიის კავშირი გულის უკმარისობასთან

კოქსის რეგრესიული ანალიზით, შრატის შარდმჟავის როგორც უწყვეტი ცვლადის გათვალისწინებისას, იგი გამოვლინდა მნიშვნელოვან პროგნოზულ ინდიკატორად როგორც გულის უკმარისობის ყველა შემთხვევისთვის, ასევე ლეტალური გულის უკმარისობისთვის.

მონაცემთა მთლიან ბაზაზე ჩატარებულმა ROC-ანალიზმა (Receiver Operating Characteristic curves) შესაძლებელი გახადა შრატის შარდმჟავის იმ ზღვრული მნიშვნელობების განსაზღვრა, რომლებიც განასხვავებს რისკის დონეს როგორც გულის უკმარისობის ყველა

ფორმას, ასევე ლეტალურ გულის უკმარისობას შორის. კერძოდ, შრატში შარდმჟავას დონე >5.34 მგ/დლ (CI 4.37–5.6; მგრძნობელობა 52.32%; სპეციფიკურობა 63.96%; $p < 0.0001$) დადგინდა როგორც უნივარიანტული პროგნოზული ზღვარი ზოგადად გულის უკმარისობისთვის, ხოლო შრატში შარდმჟავას დონე >4.89 მგ/დლ (CI 4.78–5.78; მგრძნობელობა 68.29%; სპეციფიკურობა 49.11%; $p < 0.0001$) - როგორც უნივარიანტული პროგნოზული ზღვარი ლეტალური გულის უკმარისობისთვის. Error! Bookmark not defined.

3.5. მიოკარდიუმის ინფარქტი

Receiver Operating Characteristic curve (ROC)-ანალიზმა შესაძლებელი გახადა შრატში შარდმჟავას ზღვრების იდენტიფიცირება, რომლებიც ეფექტურად განასხვავებენ მიოკარდიუმის ინფარქტის სტატუსს. ეს მნიშვნელობები მთელ მონაცემთა ბაზაში შეადგენდა >5.70 მგ/დლ-ს, ქალებში >5.26 მგ/დლ-ს და მამაკაცებში >5.49 მგ/დლ-ს. მრავალფაქტორულ კოქსის რეგრესიაში, სადაც გათვალისწინებული იყო პოტენციური შეჭიდული ფაქტორები (ასაკი, არტერიული ჰიპერტენზია, შაქრიანი დიაბეტი, ქრონიკული თირკმლის დაავადება, თამბაქოს მოხმარება, ალკოჰოლის მიღება, სხეულის მასის ინდექსი, ჰემატოკრიტი, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტერინი და დიურეზული საშუალებების გამოყენება), გამოვლინდა დამოუკიდებელი კავშირი შრატში შარდმჟავასა და ლეტალურ მიოკარდიუმის ინფარქტს შორის. მთელ მონაცემთა ბაზაში ამ ასოცირებისათვის განისაზღვრა HR (რისკების თანაფარდობა) 1.381 (95% CI 1.096–1.758; $p = 0.006$). ქალებში HR შეადგენდა 1.514-ს (95% CI 1.105–2.075; $p < 0.01$), რაც მიუთითებს შრატში შარდმჟავასა და ლეტალურ მიოკარდიუმის ინფარქტს შორის არსებით დამოუკიდებელ კავშირზე. მამაკაცებში კი ანალოგიური დამოუკიდებელი ასოცირება არ გამოვლენილა.³⁴

3.6. ცერებროვასკულარული მოვლენები

ROC-ანალიზის (Receiver Operating Characteristic curve) გამოყენებით მთელ მონაცემთა ბაზაში იდენტიფიცირდა შრატის შარდმჟავას პროგნოზული ზღვრები, რომლებიც ეფექტურად განასხვავებენ კომბინირებულ ცერებროვასკულარულ (CBV) მოვლენებს (>4.79 მგ/დლ ან >284.91 μ მოლ/ლ). პოტენციური შეჭიდული ფაქტორების (კონფაუნდერების) - ასაკი, სქესი, არტერიული ჰიპერტენზია, შაქრიანი დიაბეტი, ქრონიკული თირკმლის დაავადება, თამბაქოს მოხმარება, ალკოჰოლის მიღება, სხეულის მასის ინდექსი, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტერინი და დიურეზული საშუალებების გამოყენება გათვალისწინების შემდეგ, მრავალფაქტორულმა კოქსის რეგრესიამ გამოავლინა შრატის შარდმჟავასა და კომბინირებული ცერებროვასკულარული მოვლენების განვითარებას შორის

დამოუკიდებელი კავშირი. აღნიშნული კავშირის ძალა შეფასდა როგორც HR 1.249 (95% CI 1.041–1.497; $p = 0.016$).

კვლევის შედეგებმა დაადასტურა, რომ შრატის შარდმჟავა წარმოადგენს დამოუკიდებელ რისკ-ინდიკატორს კომბინირებული ცერებროვასკულარული მოვლენებისთვის, მიუხედავად ისეთი მნიშვნელოვანი კონფაუნდერებისა, როგორცაა არტერიული ჰიპერტენზია. ამასთანავე, დადასტურდა, რომ 4.79 მგ/დლ-ზე მაღალი შარდმჟავის დონე შრატში წარმოადგენს სარწმუნო პროგნოზულ ზღვარს აღნიშნული მოვლენებისათვის.³⁵

3.7. რისკის შეფასების თანამედროვე მოდელები

მიუხედავად იმისა, რომ მრავალი კვლევა ხელს უწყობს ჰიპერურიკემიის და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების ურთიერთკავშირის მექანიზმების უკეთ გაგებას, შრატის შარდმჟავასა და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებს შორის დამოუკიდებელი ასოცირება კვლავ სადავოდ რჩება, ვინაიდან, უახლესი გაიდლაინების თანახმად, შრატის შარდმჟავა ამ ეტაპზე არ არის ინტეგრირებული როგორც რისკის განმაპირობებელი ფაქტორი არც Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2)-ში და არც ათეროსკლეროზული გულის-სისხლძარღვთა დაავადების რისკის (ASCVD-PCE) მოდელში.^{36,37,38}

ამ კონტექსტში, Moshkovits et al³⁹ განახორციელეს კვლევა, რომლის მიზანი იყო შეეფასებინათ შრატის შარდმჟავას გავლენა SCORE2 და ASCVD-PCE ათწლიანი რისკ-კლასიფიკაციის მოდელების სიზუსტეზე. კვლევაში ჩართული იყო 19,769 ინდივიდი (40–79 წლის ასაკში), რომელთაც არ ჰქონდათ გულ-სისხლძარღვთა დაავადება ან შაქრიანი დიაბეტი და რომლებიც პრევენციული ჯანდაცვის პროგრამებში მონაწილეობდნენ თვითმიმართვით. პირველადი საბოლოო წერტილი იყო კომპოზიტური მაჩვენებელი: სიკვდილიანობა, მწვავე კორონარული სინდრომი ან ინსულტი, მეტასტაზური კიბოს მქონე პირების გამორიცხვით. მონაწილეთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 50 ± 8 წელს, მამაკაცები — 69%. საშუალო 6-წლიანი დაკვირვების პერიოდში, 8%-მა (1658 პაციენტი) მიაღწია კომპოზიტურ საბოლოო წერტილს.

მრავალფაქტორულ ანალიზში ASCVD-PCE და SCORE2 ორივე, შრატის შარდმჟავას მაღალ დონესთან ერთად, დამოუკიდებლად კორელირებდა კვლევის საბოლოო წერტილთან ($p < 0.001$ ყველა შემთხვევაში). შარდმჟავას მაღალი მაჩვენებლების დამატებამ ASCVD-PCE-სა და SCORE2 მოდელებში მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა კლასიფიკაციის სიზუსტე: continuous net reclassification improvement (NRI) ანალიზში დაფიქსირდა 13%-იანი გაუმჯობესება ($p < 0.001$ ორივე მოდელისთვის). მკვლევარები მივიდნენ დასკვნამდე, რომ შრატში შარდმჟავას დონე მნიშვნელოვნად ზრდის ASCVD-PCE და SCORE2 მოდელების პროგნოზულ

სიზუსტეს, განსაკუთრებით ნორმალური სხეულის მასის ინდექსისა და დაბალი საწყისი რისკის მქონე ინდივიდებში³⁹.

უახლესი ობსერვაციული მონაცემები კიდევ უფრო ამყარებს შრატის შარდმჟავის ინტეგრირების საჭიროებას გულ-სისხლძარღვთა რისკის შეფასების პროცესში, განსაკუთრებით იმ ქვეპოპულაციებში, სადაც კარდიოვასკულური პროგნოზი ნაწილობრივად შესწავლილი ან/და რთულად განსაზღვრულია.

მრავალფაქტორული ანალიზის საფუძველზე, Obrycki-იმ და მისი გუნდის მკვლევარებმა⁴⁰ გამოავლინეს, რომ ნორმალური წონის მოზარდების პოპულაციაში, ფსევდოჰიპერტენზიის დროს, არასასურველი ჰემოდინამიკური შედეგის (ცენტრალური არტერიული წნევის მატება ერთწლიანი არაფარმაკოლოგიური მკურნალობის შემდეგ) ერთადერთი პროგნოზული ფაქტორი იყო შრატის შარდმჟავას ცვლილებები. ამ მიგნების კლინიკური მნიშვნელობა მდგომარეობს იმაში, რომ შრატში შარდმჟავას ცვლილებები წარმოადგენს გონივრულ პროქსის (არაპირდაპირ მაჩვენებელს) და უფრო ხელმისაწვდომ ალტერნატივას ცენტრალური არტერიული წნევის მონიტორინგისთვის.

ზრდასრულებში, რომელთაც დადასტურებული აქვთ ძილის ობსტრუქციული აპნოე, იმატებს კარდიოვასკულური რისკი. თუმცა, მკურნალობის ფონზე პროგნოზის განსაზღვრა რთულია, რაც უმეტესად ძილის ობსტრუქციული აპნოეს სპეციფიკური თერაპიის - ნაზალური უწყვეტი დადებითი წნევის აპარატის (CPAP) - მოხმარებით არის განპირობებული.

სიმპტომურმა თერაპიამ ძილის ობსტრუქციული აპნოეს შემთხვევაში შესაძლოა შეამციროს არტერიული წნევა და ხელი შეუწყოს მოწყობილობაზე დაფუძნებული სტრატეგიების ეფექტიანობას ძილის ობსტრუქციულ აპნოესთან ასოცირებული რეფრაქტერული ჰიპერტენზიის მართვაში, თუმცა მისი გავლენა გულ-სისხლძარღვთა საბოლოო შედეგებზე კვლავაც გაურკვეველია.^{41,42}

ძილის ობსტრუქციული აპნოეს მქონე პაციენტებში (მათ შორის მიოკარდიუმის ინფარქტის შემდგომი მდგომარეობის მქონე პირებში) უახლესმა ანალიზებმა აჩვენა, რომ შრატის შარდმჟავას როგორც მაღალი, ისე დაბალი დონეები დიქტომიურად განასხვავებს პაციენტებს კლინიკური გამოსავლების მიხედვით.⁴³ აღნიშნული მიგნება შესაძლოა ხსნიდეს, თუ რატომ იძლევა CPAP-ის ხანგრძლივი თერაპია არათანაბარ კლინიკურ ეფექტებს, განსაკუთრებით იმის გათვალისწინებით, რომ სიმპტომურ მკურნალობას პრაქტიკულად არ აქვს გავლენა შრატის შარდმჟავას დონეზე.⁴⁴

3.8. უახლესი კვლევები ჰიპერურიკემიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების (თქდ) და ასევე გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების კავშირის თაობაზე

შრატის შარდმჟავას დონის მომატება ხშირად ასოცირდება თირკმლის ფუნქციის დარღვევასთან, მიუხედავად იმისა, რომ წინარე ზოგიერთი კვლევა არასაკმარისად ითვალისწინებდა თირკმლის ფუნქციის გავლენას შრატის შარდმჟავას მაჩვენებელზე.

შესაბამისად, შემოღებულ იქნა ახალი ბიომარკერი — თირკმლის ფუნქციაზე ნორმალიზებული შარდმჟავა (renal function-normalized sUA), რომელიც გამოითვლება შრატის შარდმჟავასა და შრატის კრეატინინის თანაფარდობის სახით (sUA/sCr). აღნიშნული მაჩვენებელი მიიჩნევა ნეტო შარდმჟავის წარმოების უფრო ზუსტ ინდიკატორად.

მრავალმა კვლევამ აჩვენა მნიშვნელოვანი ასოცირება sUA^1/sCr^2 -სა და მეტაბოლურ დარღვევებს, სხვადასხვა კარდიომეტაბოლურ ფაქტორებს, აგრეთვე სიკვდილიანობას შორის. Wang და კოლეგებმა⁴⁵ დაადასტურეს, რომ sUA/sCr დადებითად არის ასოცირებული გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებთან. მათ კვლევაში მონაწილეობდა 96,378 პირი Kailuan-ის კვლევიდან, რომლებსაც 2006 წლის საწყის ეტაპზე ინსულტისა ან მიოკარდიუმის ინფარქტის ანამნეზი არ ჰქონდათ. საშუალო 11.01-წლიანი დაკვირვების განმავლობაში 6,315 (6.55%) პაციენტს განუვითარდა გულ-სისხლძარღვთა დაავადება.

კვლევამ აჩვენა, რომ sUA/sCr-ის უმაღლეს კვარტილში მყოფ პირებს ჰქონდათ გულ-სისხლძარღვთა დაავადების (HR 1.15; 95% CI 1.07–1.23), ინსულტის (HR 1.16; 95% CI 1.07–1.26), იშემიური ინსულტის (HR 1.12; 95% CI 1.02–1.22) და ჰემორაგიული ინსულტის (HR 1.36; 95% CI 1.11–1.65) განვითარების ყველაზე მაღალი რისკი. მაშინ როდესაც მიოკარდიუმის ინფარქტთან ასოცირება სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი არ აღმოჩნდა (HR 1.07; 95% CI 0.92–1.25).

გარდა ამისა, ავტორებმა დაადგინეს, რომ sUA/sCr-ის დონის მატებასა და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებს შორის კავშირი ნაწილობრივ სტიმულირებულია ისეთი ფაქტორებით, როგორცაა ტრიგლიცერიდები, სხეულის მასის ინდექსი, საერთო ქოლესტერინი, მაღალი სენსიტიურობის C-რეაქტიული პროტეინი, დიასტოლური არტერიული წნევა და უზმოზე გლუკოზა.⁴⁵

3.9. ჰიპერურიკემია და გულის იშემიური დაავადება

მაღალი ინტერესის მიუხედავად, პაციენტებში შარდმჟავას დონის მატებასთან ასოცირებული კორონარული არტერიების დაავადების რისკის გაზრდის ზუსტი

¹ sUA-შრატის შარდმჟავა

² sCr-შრატის კრეატინინი

პათოფიზიოლოგიური მექანიზმები კვლავ დაუდგენელია. არსებობს ჰიპოთეზა, რომ ჰიპერურიკემია იწვევს ენდოთელურ დისფუნქციას, ოქსიდაციურ მეტაბოლურ პროცესებს, თრომბოციტების ადჰეზიასა და აგრეგაციას, რაც საბოლოოდ კორონარული არტერიის დაავადების განვითარებას განაპირობებს.⁴⁶

ბოლო წლებში რამდენიმე ახალმა კვლევამ შეისწავლა ჰიპერურიკემიასა და გულის იშემიური დაავადების განვითარების რისკს შორის შესაძლო კავშირი. განსაკუთრებული მოლოდინი უკავშირდებოდა ALL-HEART კვლევას.

ეს იყო მრავალცენტრიანი, კონტროლირებული, პროსპექტული კვლევა, რომელშიც განხორციელდა შემთხვევითი რანდომიზაცია და შეფასდა ალოპურინოლის (დღეში მაქსიმუმ 600 მგ-მდე) ეფექტი სტანდარტულ მკურნალობასთან შედარებით გულ-სისხლძარღვთა საბოლოო გამოსავალებზე (არალეტალური მიოკარდიუმის ინფარქტი, არალეტალური ინსულტი, გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილი).

ALL-HEART-ის მრავალცენტრიანმა, რანდომიზებულმა კვლევამ ვერ დაადასტურა ალოპურინოლის დამატების სარგებელი სტანდარტულ თერაპიასთან შედარებით გულ-სისხლძარღვთა საბოლოო შედეგების გაუმჯობესების მხრივ გულის იშემიური დაავადების მქონე ≥ 60 წლის პაციენტებში.

თუმცა შედეგების ინტერპრეტაცია სიფრთხილეს მოითხოვს: მაღალი მკურნალობის შეწყვეტის მაჩვენებელი ალოპურინოლის ჯგუფში, მონაწილეთა ხანდაზმული ასაკი, კარგად კონტროლირებადი კარდიოვასკულური რისკ-ფაქტორები (სტატინებისა და ანტიაგრეგანტების ფართო გამოყენება), თანმხლები თერაპიის დეტალური ანალიზის არარსებობა და შრატის შარდმჟავას დაბალი საწყისი დონე შესაძლოა ამცირებდა პოტენციური ეფექტის გამოვლენის შესაძლებლობას.⁴⁷

ამრიგად, კვლევა არ ადასტურებს ალოპურინოლის რუტინულ გამოყენებას კარდიოვასკულური პრევენციის მიზნით ჰიპერურიკემიის არმქონე პაციენტებში, თუმცა ღიად რჩება კითხვა, შეიძლებოდა თუ არა განსხვავებული შედეგი იმ ქვეჯგუფში, რომელსაც ჰქონდა მაღალი საბაზისო შარდმჟავა ან არასაკმარისად კონტროლირებადი ოქსიდაციური სტრესი.⁴⁸

CLIDAS კვლევითი ჯგუფის მიერ ჩატარებულ ფართომასშტაბიან ობსერვაციულ კოჰორტულ კვლევაში დადგინდა, რომ ჰიპერურიკემიის მქონე ქრონიკული კორონარული სინდრომის (ქკს) მქონე პაციენტებში, რომლებმაც გადაიტანეს პერკუტანული კორონარული ჩარევა, მთავარი არასასურველი კარდიოვასკულური მოვლენების სიხშირე ორჯერ უფრო მაღალი იყო, ვიდრე ჰიპერურიკემიის არმქონე პაციენტებში, 910-დღიანი მედიანური

დაკვირვების პერიოდში. მრავალფაქტორული კორექციების შემდეგაც კი, ჰიპერურიკემია დამოუკიდებლად ასოცირდა MACE-ის მომატებულ რისკთან (მოდელი 1: HR 1.52; მოდელი 2: HR 1.31; მოდელი 3: HR 1.33).

დამატებითმა ანალიზებმა აჩვენა, რომ ჰიპერურიკემია ავტონომიურად იყო დაკავშირებული გულის უკმარისობით ჰოსპიტალიზაციის გაზრდილ ალბათობასთან (მოდელი 1: HR 2.19; მოდელი 2: HR 1.76; მოდელი 3: HR 1.71), მაშინ როდესაც სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კავშირი არ გამოვლენილა გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილიანობასა და მიოკარდიუმის ინფარქტთან. აღნიშნული შედეგები მიუთითებს, რომ პერკუტანული კორონარული ჩარევის შემდგომ ქკს-ის მქონე პაციენტებში ჰიპერურიკემია შესაძლოა წარმოადგენდეს პროგნოზულ ფაქტორს არასასურველი კარდიოვასკულური მოვლენების, განსაკუთრებით გულის უკმარისობით ჰოსპიტალიზაციის რისკის, წინასწარ განსაზღვრისათვის⁴⁹.

ეს მონაცემები შეესაბამება წინა მრავალცენტრიან პროსპექტულ ობსერვაციულ კვლევასაც, სადაც დადგინდა, რომ შრატის შარდმჟავის დონის მატება დამოუკიდებლად პროგნოზირებდა როგორც გულ-სისხლძარღვთა მოვლენებს, ისე ყველა მიზეზით გამოწვეულ სიკვდილიანობას, პაციენტებში, რომლებსაც ჰქონდათ მინიმუმ ერთი კორონარული არტერიის $\geq 75\%$ -იანი სტენოზი, რაც დადასტურდა კორონარული ანგიოგრაფიით. 3-წლიანი დაკვირვების შემდეგ, შრატის შარდმჟავის უმაღლეს კვარტილში (≥ 6.8 მგ/დლ) მყოფ პაციენტებში დაფიქსირდა ყველა ღონისძიების (გულ-სისხლძარღვთა მოვლენები და ყველა მიზეზით სიკვდილიანობა) გაზრდილი რისკი (HR 1.25; 95% CI 1.07–1.45). ეს შედეგები ძალაში დარჩა სხვა კონფაუნდერების კორექციის შემდეგაც. მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნულ კვლევაში გამოყენებული კომბინირებული საბოლოო წერტილის კომპონენტები ნაწილობრივ განსხვავდებოდა CLIDAS-ის ანალიზისას გამოყენებული კომპოზიციური საბოლოო წერტილისგან, ძირითადი დასკვნა უცვლელი დარჩა: **შრატის შარდმჟავის დონის მატება ასოცირდება არასასურველი მოვლენების გაზრდილ რისკთან.**⁵⁰

3.10. ჰიპერურიკემია და არტერიული ჰიპერტენზია

არსებობს მნიშვნელოვანი მტკიცებულებები, რომელიც ადასტურებს, რომ ჰიპერურიკემიის და არტერიული ჰიპერტენზიის მომატებული შედარებითი რისკის ასოცირება არ იცვლება ტრადიციული რისკ-ფაქტორების გათვალისწინების შემთხვევაშიც.^{51, 52} ჰიპერურიკემია დიდი ხანია აღიარებულია როგორც გულ-სისხლძარღვთა რისკის მატებასთან ასოცირებული მდგომარეობა, მათ შორის ჰიპერტენზიის განვითარების მიმართ მიდრეკილებით. ეპიდემიოლოგიური მონაცემები მიუთითებს, რომ ეს ასოცირება განსაკუთრებით გამოხატულია ახალგაზრდულ ასაკში - ბავშვებსა და მოზარდებში.

შარდმჟავა ძლიერი ექსტრაცელულური ანტიოქსიდანტია; თუმცა, მისი ინტრაცელულური არსებობა უკავშირდება პრო-ინფლამატორულ ეფექტებს. ხანგრძლივმა ჰიპერურიკემიამ შეიძლება გამოიწვიოს ქრონიკული ფაზა, რომელიც ხასიათდება მიკროვასკულარული დაზიანებით. ეს ფენომენი განიხილება როგორც პათოფიზიოლოგიური საფუძველი ე.წ. აფერენტული არტერიოპათიის სახელით ცნობილი მდგომარეობის (**afferent arteriopathy**), რომელიც საბოლოოდ იწვევს არტერიული წნევის მუდმივმატებას და შესაძლოა გამოიწვიოს რეფრაქტერობა შარდმჟავას დამაქვეითებელი თერაპიის მიმართ.

ჰიპერურიკემიასა და ჰიპერტენზიას შორის **პირდაპირი მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის დადგენა სირთულესთან არის დაკავშირებული**, მრავალრიცხოვანი კონფაუნდერების გამო. ამჟამად, არსებული მტკიცებულებები ჰიპერტენზიის განვითარების რისკის შემცირებისთვის, შარდმჟავას დამაქვეითებელი თერაპიების ეფექტიანობის დასამტკიცებლად შეზღუდულია.

ამასთან, აღსანიშნავია **PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni) კვლევა**, რომელმაც დაადასტურა, რომ შრატის შარდმჟავას დონის 1 მგ/დლ-ითმატება ასოცირებულია ბინის და ოფისის პირობებში დადგენილი ჰიპერტენზიის რისკის მნიშვნელოვან ზრდასთან (შესაბამისად: OR 1.34; 95% CI 1.06–1.7; $p = 0.015$ და OR 1.29; 95% CI 1.05–1.57; $p = 0.014$).⁵³

3.11. ასიმპტომური ჰიპერურიკემიის კვლევა იაპონიაში

ასიმპტომური ჰიპერურიკემიის პირობებში, თანმხლები დაავადებების გარეშე, კარდიომეტაბოლურ დარღვევებსა და ქრონიკული თირკმლის დაავადებაზე რისკის ზრდა კვლავ სადავო საკითხია. იაპონიაში ასიმპტომური ჰიპერურიკემიის კვლევა ჩატარდა იმისათვის, რომ დაზუსტებულიყო ასიმპტომური ჰიპერურიკემიისა და კარდიომეტაბოლურ მდგომარეობებს შორის ასოციაცია.⁵⁴ კვლევაში მონაწილეობდა 30–85 წლის ასაკის იაპონელი მოზრდილები, რომლებიც დაკვირვებისას რეგისტრირებულნი იყვნენ პრევენციული მედიცინის ცენტრში, სენტ ლიუკის საერთაშორისო საავადმყოფოში, ტოკიოში, და ხელმისაწვდომი იყვნენ როგორც ჩართვისას (2004 წ.), ასევე ხუთწლიანი დაკვირვების დასასრულს (2009 წ.).

კვლევიდან გამოირიცხნენ მონაწილეები ჭარბი წონით და სიმსუქნით, შაქრიანი დიაბეტით, დისლიპიდემიით, პოდაგრით ან ჰიპერურიკემიის ანამნეზით, რომლებიც იღებდნენ მედიკამენტებს ან ჰქონდათ თირკმლის ქრონიკული დაავადება (შეფასებული eGFR <60 მლ/წთ/1.73 მ²).

ხაზოვანი და ლოგისტიკური რეგრესიის ანალიზები გამოყენებულ იქნა ჰიპერურიკემიის კავშირის დასადგენად ჰიპერტენზიის, შაქრიანი დიაბეტის, დისლიპიდემიის, ქრონიკული

თირკმლის დაავადებისა და ჭარბწონიანობის/სიმსუქნის განვითარების რისკთან (მოუმზადებელი და კორექტირებული ასაკის, სქესის, მოწევის, ალკოჰოლის მოხმარების, საწყისი eGFR-ისა და BMI-ის გათვალისწინებით).

5,899 მონაწილე თანმხლები დაავადებების გარეშე (საშუალო ასაკი 47 ± 10 წელი, 1864 მამაკაცი) დაკვირვებაში 5 წლის განმავლობაში იმყოფებოდა. ჰიპერურიკემია (განსაზღვრული როგორც >7 მგ/დლ მამაკაცებში და ≥ 6 მგ/დლ ქალებში) ასოცირებული იყო ჰიპერტენზიის უფრო მაღალ კუმულაციურ ინციდენტობასთან (14.9% versus 6.1%; $P < 0.001$), დისლიპიდემიას (23.1% versus 15.5%; $P < 0.001$), თირკმლის ქრონიკულ დაავადებას (19.0% versus 10.7%; $P < 0.001$), და ჭარბწონიანობა/სიმსუქნესთან (8.9% versus 3.0%; $P < 0.001$), მაშინ როდესაც შაქრიანი დიაბეტი (1.7% versus 0.9%; $P = 0.087$) საპირისპირო ტენდენციას უჩვენებდა, თუმცა ეს განსხვავება სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი არ აღმოჩნდა.

ამრიგად, კვლევამ დაასკვნა, რომ ასიმპტომური ჰიპერურიკემია მნიშვნელოვნად ზრდის კარდიომეტაბოლური მდგომარეობების განვითარების რისკს თანმხლები დაავადებების არმქონე იაპონელებში.

რეკომენდაციები:

შარდმჟავას დონე, რომელიც აღემატება 7 მგ/დლ-ს ($420 \mu\text{მოლ/ლ}$) მამაკაცებში და 6 მგ/დლ-ს ($360 \mu\text{მოლ/ლ}$) ქალებში, უნდა შეფასდეს როგორც ჰიპერურიკემია. კლინიკური მართვის მიზნებისთვის სამიზნე დონედ მიიჩნევა 6.0 მგ/დლ (ან $360 \mu\text{მოლ/ლ}$).⁵⁵ (რეკომენდაცია 1)

გათვალისწინეთ, რომ შრატის შარდმჟავა წარმოადგენს დამოუკიდებელ პროგნოზულ ინდიკატორს როგორც ყველა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილიანობის, ისე კარდიოვასკულური სიკვდილიანობისთვის კარდიომეტაბოლური პროფილის მქონე, მაგრამ უკვე დადასტურებული გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიის არმქონე ინდივიდებში, ტრიგლიცერიდების დონისგან დამოუკიდებლად. (რეკომენდაცია 2)

გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების მაღალი რისკის პაციენტებში (რისკი დადასტურებულია შეფასების ობიექტური მეთოდებით) შარდმჟავას დონე 5 მგ/დლ უნდა ჩაითვალოს ზღვრულ მნიშვნელობად და შეფასდეს, როგორც გულ-სისხლძარღვთა ავადობის რისკ ფაქტორი (რეკომენდაცია 3- დამყარებულია ექსპერტების კონსენსუსზე).

4. ასიმპტომური ჰიპერურიკემიის მართვა

4.1. ზოგადი პრინციპები

შრატში შარდმჟავის მაღალი დონის მქონე პაციენტებში საჭიროა შესაბამისი მიდგომების განსაზღვრა და განხორციელება, რაც მოიცავს თანმხლები რისკ-ფაქტორების უფრო

პროაქტიულ მართვას და იმ მედიკამენტების სიფრთხილით გამოყენებას (ცხრილი 1), რომლებიც ირიბად ახდენენ გავლენას შარდმჟავას დონეზე. მნიშვნელოვანია არსებული თანმხლები დაავადებების ეფექტიანი მართვა (კერძოდ ჰიპერტენზია, დიაბეტი, სიმსუქნე, არალეტალური ვასკულური დაავადებები, ფიბროზი, ჰიპერლიპიდემია, ღვიძლისა და ლიპიდების დარღვევები, პოლიციტემია, ლუპუს-ნეფრიტი, თირკმლის ქრონიკული დაავადება და მეტაბოლური სინდრომი).

ცხრილი 1. მედიკამენტები, რომლებიც ზეგავლენას ახდენენ შრატში შარდმჟავას დონეზე

მედიკამენტი	მედიკამენტის კლასი	პოტენციური მექანიზმი
მარყუჟოვანი შარდმდენები, თიაზიდური და თიაზიდის მსგავსი შარდმდენები	შარდმდენები	ურთიერთქმედებს თირკმელში შარდმჟავას გადამტანებთან
დაბალი დოზით აცეტილმჟავა	არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები	მოქმედებს როგორც გაცვლის სუბსტრატი და აიოლებს შარდმჟავას რეაბსორბციას
ნიაცინი (ნიკოტინის მჟავა)	ვიტამინი B ჯგუფი	ამცირებს შარდთან ერთად შარდმჟავას გამოყოფას
ციკლოსპორინი	იმუნოსუპრესანტი	ზრდის პროქსიმალურად შარდმჟავას რეაბსორბციას, ამცირებს გლომერულულ ფილტრაციას აფერენტული არტერიოლების ვაზოკონსტრიქციის ხარჯზე.
ტაკროლიმუსი	იმუნოსუპრესანტი	უცნობია
ლევოდოპა	ანტიპარკინსონური საშუალებები	უცნობია
ეთამბუტოლი	ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო პრეპარატები	შარდმჟავას ფრაქციული ექსკრეციის შემცირება
პირაზინამიდი	ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო პრეპარატები	იწვევს შარდმჟავის რეაბსორბციას მილაკების ლუმინალურ უჯრედებში; ურთიერთქმედებს OAT2-სა და OAT10-თან
ციტოტოქსიური ქიმიოთერაპია	ქიმიოთერაპია	სიმსივნური უჯრედების მასიური გამოთავისუფლება

ჰიპერურიკემიის მართვა მნიშვნელოვანია მოხდეს მულტიდისციპლინური გუნდის მიერ, რაც დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ყველა შესაძლო მიდგომის ინტეგრირებული გამოყენების საშუალებას იძლევა.

4.2. არაფარმაკოლოგიური ინტერვენციები

არაფარმაკოლოგიურ ინტერვენციებს გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვთ ჰიპერურიკემიის მართვაში, განსაკუთრებით ასიმპტომური პაციენტებისთვის.^{56,57}

დიეტური მოდიფიკაციები; დაბალპურინული დიეტის დაცვა და ალკოჰოლის (განსაკუთრებით ლუდისა და ძლიერი სასმელების), შაქრიანი გაზიანი სასმელების, მძიმე საკვების, ხორცისა და ზღვის პროდუქტების ჭარბი მიღების თავიდან აცილება - ამცირებს შარდმჟავას დონეს დაახლოებით 10–15%-ით.⁵⁸ სასარგებლოა კენკრის, ყავისა და ნაკლებციმიანი რძის პროდუქტების ჩართვა რაციონში. ფრუქტოზით მდიდარი სასმელების მოხმარება უნდა შემცირდეს. ცილებით მდიდარი ბოსტნეული (თხილი, პარკოსნები, ლობიო, ისპანახი, ყვავილოვანი კომბოსტო, სოკო) შეიძლება ზომიერად, რადგან მათში არსებული პურინების ბიოშელწევადობა დაბალია და მდიდარია ბოჭკოებით, რაც ნაკლებად ზრდის შარდმჟავას დონეს.⁵⁹

არაფარმაკოლოგიური ინტერვენციები წარმოადგენს მნიშვნელოვან დამხმარე საშუალებას ყველა პაციენტისთვის, მათ შორის პოდაგრის მქონე პირებისთვისაც, ვისთვისაც აუცილებელია წონის მართვა და პურინებით მდიდარი საკვების, ალკოჰოლური სასმელებისა და ფრუქტოზით მდიდარი სასმელების თავიდან აცილება. თუმცა, პურინების სრულად გამორიცხვა რეკომენდებული არ არის, რადგან მისი ეფექტი შარდმჟავას დონეზე შეზღუდულია (დაახლოებით 1 მგ/დლ-ით) და პაციენტისთვის ზედმეტ ტვირთს წარმოადგენს⁶⁰. ამის ნაცვლად, შარდმჟავას დასაქვეითებლად შესაძლებელია ვიტამინების გამოყენება, მაგალითად ასკორბინის მჟავა (ვიტამინი C) და ფოლიუმის მჟავა.

(რეკომენდაცია 4)

ვიტამინი C 500–1000 მგ/დღე დოზით დიეტურ და ცხოვრების წესის მოდიფიკაციასთან ერთად მსუბუქ ურიკოზურიულ ეფექტს იძლევა. ფოლიუმის მჟავამაც აჩვენა შარდმჟავას დონის ეფექტური შემცირება.^{61,62,63,64}

4.3. ასიმპტომური ჰიპერურიკემიის დროს ფარმაკოთერაპია

განსაკუთრებულ შემთხვევებში შესაძლოა საჭირო გახდეს ფარმაკოთერაპია ასიმპტომური პაციენტებისთვისაც⁶⁵.

მაგალითად, ავთვისებიანი სიმსივნეების ქიმიოთერაპიისა და რადიოთერაპიის დროს მაღალია შარდმჟავასთან დაკავშირებული ნეფროპათიის რისკი, რის პრევენციისთვისაც გამოიყენება ინტრავენური ჰიდრატაცია და ქსანტინოქსიდაზას ინჰიბიტორები.^{66,67}

გაიდლაინის რეკომენდაციები ასიმპტომური ჰიპერურიკემიის დროს ფარმაკოთერაპიის თაობაზე ემყარება იაპონური გაიდლაინს- Japanese Society of Gout and Uric & Nucleic Acids 2019 Guidelines for Management of Hyperuricemia and Gout 3rd edition.

ასევე საყურადღებოა პოლონეთის ჰიპერტენზიის საზოგადოების გაიდლაინის 2019 წლის რედაქცია,³⁶⁸ რომელიც ექსპერტების კონსენსუსზე დაყრდნობით იძლევა რეკომენდაციას ასიმპტომური ჰიპერურიკემიის შემთხვევაში ალოპურინოლის გამოყენების თაობაზე ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ მაღალი კარდიოვასკულური რისკი- შარდმჟავას მომატებული დონის შემთხვევაში (<5-6 მგ/დლ) თირკმლის ნორმალური ფუნქციების მიუხედავად.

გადაწყვეტილება ასიმპტომური ჰიპერურიკემიის დროს მედიკამენტური რეჟიმის დანიშვნის შესახებ მიიღება შესაბამისი კომპეტენციის სპეციალისტის მიერ, მედიკამენტურ მკურნალობასთან დაკავშირებული მოსალოდნელი სარგებლისა და რისკის საფუძვლიანი ანალიზის საფუძველზე. (რეკომენდაცია 5)

ალოპურინოლის დანიშვნა (≥ 300 mg/d) გათვალისწინებული უნდა იქნას პაციენტებში ჰიპერტენზიით, რომელთაც მაღალი აქვთ კარდიოვასკულური რისკი და აღენიშნებათ ასიმპტომური ჰიპერურიკემია (შარდმჟავას დონე 5-6 მგ/დლ-ში), თირკმლის ნორმალური ფუნქციების მიუხედავად- შარდმჟავას სამიზნე მაჩვენებელი < 5 mg/dL.⁴ (პოლონეთის ჰიპერტენზიის საზოგადოების გაიდლაინის შესაბამისად). (რეკომენდაცია 6)

ჰიპერურიკემიისა და ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში შარდმჟავას შემამცირებელი პრეპარატების გამოყენება რიგ შემთხვევებში არ არის რეკომენდებული (is not partially recommended) მხოლოდ პროგნოზის გასაუმჯობესებლად ან გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების პრევენციის მიზნით. (რეკომენდაცია 7-იაპონიის პოდაგრის საზოგადოების გაიდლაინის შესაბამისად)

შარდმჟავას დონის შემამცირებელი პრეპარატების გამოყენება ნაწილობრივ რეკომენდებულია ქრონიკული თირკმლის დაავადების მქონე ჰიპერურიკემიულ

3. Polish Society of Hypertension 2019 Guidelines for the Management of Hypertension Part 1–7, Recommendations of the Polish Society of Hypertension

4. Use of allopurinol at the target dose of ≥ 300 mg/d should be considered in hypertensive patients at high cardiovascular risk with asymptomatic hyperuricaemia, and even with serum uric acid level $> 5-6$ mg/dL, despite normal renal function, aiming for the target level of < 5 mg/dL.

პაციენტებში თირკმლის ფუნქციის პროგრესირებისა და გაუარესების შესამცირებლად.
(რეკომენდაცია 8-იაპონიის პოდაგრის საზოგადოების გაიდლაინის შესაბამისად)

ჰიპერურიკემიისა და გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში შარდმჟავას შემამცირებელი პრეპარატების გამოყენება რიგ შემთხვევებში არ არის რეკომენდებული (is not partially recommended) პროგნოზის გასაუმჯობესებლად ან გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების შესამცირებლად. (რეკომენდაცია 9-იაპონიის პოდაგრის საზოგადოების გაიდლაინის შესაბამისად)

4.3.1. პირველი არჩევის მკურნალობის-ქსანტინოქსიდაზას ინჰიბიტორების დანიშვნა და დოზის კორექტირება შრატში შარდმჟავის მიზნობრივი დონის მისაღწევად

ჰიპერურიკემიის მართვისთვის მედიკამენტური რეჟიმის შერჩევა **ოჯახის ექიმისა და შესაფერისი კომპეტენციების სპეციალისტის ერთობლივი გადაწყვეტილებით** უნდა მოხდეს. ოჯახის ექიმი უნდა იცნობდეს შარდმჟავას დონის დამწვევი მედიკამენტების დოზირებას, მოქმედების პრინციპებს და შეემლოს მედიკამენტური რეჟიმის მიმდინარე მეთვალყურეობა. (რეკომენდაცია 10)

ინფორმაცია შარდმჟავას დონის დამაქვეითებელი მედიკამენტების შესახებ

ალოპურინოლი, რომელიც კლასიფიცირდება როგორც ქსანტინოქსიდაზას ინჰიბიტორი (XOI), ჰიპერურიკემიის სამკურნალოს პირველი არჩევის მედიკამენტია.

ალოპურინოლის საწყისი დოზა უნდა იყოს:

- მსუბუქი შემთხვევებისას **100–200 მგ დღეში**;
- საშუალო სიმძიმის შემთხვევებისას **300–600 მგ დღეში**;
- მძიმე შემთხვევებისას **700–900 მგ დღეში**.

დოზა ეტაპობრივად უნდა დაკორექტირდეს, რათა მიღწეულ იქნას შრატში შარდმჟავის მიზნობრივი დონე.⁶⁹

თირკმლის ქრონიკული დაავადების შორსწასულ შემთხვევებში მიზანშეწონილია ალოპურინოლის **100 მგ-ზე ნაკლები დღიური დოზა** ან 100 მგ-ის ერთჯერადი დოზის დანიშვნა **გახანგრძლივებული ინტერვალებით** (ერთ დღეზე მეტი).

განსაკუთრებულ შემთხვევებში ლაბორატორიული კონტროლით, დოზა უნდა შეირჩეს ისე, რომ პლაზმაში ოქსიპურინოლის კონცენტრაცია დარჩეს **<100 μ მოლ/ლ (15.2 მგ/ლ)**.

პაციენტებში დიალიზზე რეკომენდებულია **300–400 მგ ალოპურინოლის გამოყენება დაუყოვნებლივ დიალიზის შემდეგ**, ხოლო სხვა დღეებში დამატებითი დოზებისგან თავის შეკავება.⁶⁹

ალოპურინოლით საწყისი თერაპიით ჰიპერურიკემიის მქონე პაციენტთა მხოლოდ 40%-ში მიიღწევა შრატში შარდმჟავას სამიზნე დონე.

თუ მიზნის მიღწევა რთულდება, დოზა უნდა გაიზარდოს ექიმის მეთვალყურეობით ეტაპობრივად, მაქსიმუმ **900 მგ ალოპურინოლი** დღეში.

შესაძლებელია პაციენტის თერაპიის შეცვლა **ბენზბრომარონით** ან **კომბინირებული თერაპიის** გამოყენება (ალოპურინოლი + ბენზბრომარონი), გარდა იმ შემთხვევებისა, როცა $eGFR < 30$ მლ/წთ/1.73მ².

დოზის გაზრდა უნდა განხორციელდეს ფრთხილად, განსაკუთრებით ალოპურინოლის მიმართ ცუდი ამტანობის მქონე პაციენტებში, გვერდითი ეფექტების თავიდან ასაცილებლად.

ასევე შეიძლება გამოყენებულ იქნას სხვა **XOI - ფებუქსოსტატი**.

SGLT2 ინჰიბიტორები

შრატში შარდმჟავას დონის შემცირების ზუსტი მექანიზმი **ნატრიუმ-გლუკოზის ტრანსპორტერის 2 (SGLT2)** ინჰიბიტორებით ბოლომდე ცნობილი არ არის, თუმცა კვლევებში იკვეთება, რომ ეს დაკავშირებულია **შარდით შარდმჟავის ექსკრეციის გაზრდასთან**. ცხოველურ მოდელებსა და *in vitro* კვლევებმა ნაწილობრივ დაადასტურა ეს ეფექტი. ჯანმრთელ პირებში, რომლებსაც ერთჯერადად მიეცათ **ლუზეოგლიფლოზინი**, დაფიქსირდა შრატში შარდმჟავას შემცირება და ნეგატიური კორელაცია შრატში შარდმჟავასა და შარდში მის ექსკრეციას შორის.

შარდში შარდმჟავას ექსკრეცია ასევე პოზიტიურად ასოცირდებოდა შარდით გლუკოზის გამოდევნასთან და SGLT2 ინჰიბიტორის კონცენტრაციასთან.

მრავალდოზიან კვლევაში შრატის შარდმჟავა ყველაზე მნიშვნელოვანი შემცირება დაფიქსირდა პირველ დღეს, ხოლო შარდმჟავას ექსკრეცია მომატებულ დონეზე დარჩა 7 დღის განმავლობაში. ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ **ტოფოგლიფლოზინით**, შრატის შარდმჟავამ ყველაზე დაბალ დონეს მიაღწია 4 კვირის შემდეგ და შემდგომში დასტაბილურდა. **ფლოზინებს შორის ემპაგლიფლოზინი და ლუზეოგლიფლოზინი** ყველაზე ეფექტური ჩანს შრატის შარდმჟავას შესამცირებლად, რაც შესაძლოა მათი უფრო მაღალი **SGLT2/SGLT1 სელექტიურობით** აიხსნას⁷⁰.

ლესინურადი

ლესინურადი არის თირკმლის ტრანსპორტერების **URAT1** და **OAT4** პერორალური, სელექტიური ინჰიბიტორი. მისი მოქმედება თრგუნავს შარდმჟავის რეაბსორბციას, რაც ზრდის თირკმელებიდან მისი ექსკრეციას და შესაბამისად ამცირებს შრატის შარდმჟავას დონეს.

როდესაც პაციენტებში მკურნალობის მიზნები ვერ მიიღწევა, რეკომენდებულია **200 მგ/დღე ლესინურადის** დანიშვნა **XOI-სთან კომბინაციაში**. ეს კომბინაცია ზრდის XOIs ეფექტურობას (მონოთერაპიასთან შედარებით) და თავიდან იცილებს XOI-ის მაქსიმალური დოზების გამოყენების აუცილებლობას. ლესინურადის ალოპურინოლთან კომბინაცია წარმოადგენს

ახალ მიდგომას ჰიპერურიკემიის მართვაში იმ პაციენტებში, რომელთაც მხოლოდ ალოპურინოლით ვერ მიაღწიეს შრატის შარდმჟავას მიზნობრივ დონეს . როგორც კი მიღწეული იქნება სტაბილური მიზნობრივი შრატში შარდმჟავას სათანადო დონე, შარდმჟავას დამაქვეითებელი მედიკამენტების დოზა მუდმივად უნდა შენარჩუნდეს და შრატში შარდმჟავის დონე უნდა შეფასდეს წელიწადში ორჯერ.^{71,72,73}

პოდაგრის მართვა

1. პოდაგრის დეფინიცია, სინონიმები, კლასიფიკაცია და ტერმინოლოგია

პოდაგრა არის სინდრომი, რომელიც ხასიათდება: ჰიპერურიკემიით და შარდმჟავას კრისტალების დალექვით, რაც იწვევს მწვავე ანთებითი ართრიტის შეტევებს; ტოფუსების (შარდმჟავა კრისტალების გროვები) წარმოქმნით სახსრების ირგვლივ და მათი შესაძლო დესტრუქციით; თირკმლის გლომერულური, ტუბულური და ინტერსტიციული დაზიანებებით; ასევე შარდმჟავასთან ასოცირებული უროლითიაზით.⁷⁴

დაავადება ყველაზე ხშირად აზიანებს დიდ თითს (პოდაგრა), ფეხს, ტერფს, მუხლს, თითებს, მაჯას და იდაყვს; თუმცა, შესაძლოა ნებისმიერი სახსარი დაზიანდეს.

არსებობს პოდაგრის 4 ფაზა: ასიმპტომური ჰიპერურიკემია, მწვავე პოდაგრული ართრიტი, ინტერკრიტიკული პოდაგრა, ქრონიკული პოდაგრული ტოფუსები. მიუხედავად ჰიპერურიკემიისა, ზოგჯერ პაციენტებს, შესაძლოა, არასოდეს განუვითარდეთ პოდაგრის მწვავე შეტევა.

2. ეპიდემიოლოგია

პოდაგრის გავრცელებისა და ინციდენტობის (ახალი შემთხვევების) მაჩვენებლები მნიშვნელოვნად იცვლება კვლევაში ჩართული მოსახლეობისა და გამოყენებული მეთოდოლოგიის მიხედვით. გლობალურად აღწერილი პრევალენტობა მერყეობს <1%-დან 6.8%-მდე, ხოლო ინციდენტობა 0.58-დან 2.89-მდე ყოველ 1000 ადამიან-წელზე.⁷⁵

შეფასებულია, რომ 2020 წელს პოდაგრით დაავადებული იყო 55.8 მილიონი (95% გაურკვევლობის ინტერვალი (Uncertainty interval) 44.4–69.8) ადამიანი მთელ მსოფლიოში, ასაკის მიხედვით სტანდარტიზებული პრევალენტობით – 659.3 (525.4–822.3) 100 000 მოსახლეზე, რაც 1990 წელთან შედარებით 22.5%-ით (20.9–24.2) გაიზარდა. გლობალურად, 2020 წელს პოდაგრის პრევალენტობა კაცებში 3.26-ჯერ (3.11–3.39) უფრო მაღალი იყო, ვიდრე ქალებში და ასაკის მატებასთან ერთად იზრდებოდა. სავარაუდოა, რომ პოდაგრის გავრცელებული შემთხვევების საერთო რაოდენობა 2050 წლისთვის მიაღწევს 95.8 მილიონს (81.1–116), სადაც ზრდის ძირითადი განმაპირობებელი ფაქტორი იქნება მოსახლეობის მატება, მაშინ როდესაც პოდაგრის გავრცელების პროგნოზირებული ცვლილების წილი ძალიან მცირე იქნება. 2050 წლისთვის პოდაგრის ასაკის მიხედვით სტანდარტიზებული პრევალენტობა პროგნოზირებულია 667 (531–830) 100 000 მოსახლეზე. პოდაგრის გლობალური ასაკის მიხედვით სტანდარტიზებული YLD (Years Lived with Disability – შეზღუდული შესაძლებლობით გატარებული წლები) მაჩვენებელი 2020 წელს იყო 20.5 (14.4–28.2) 100 000 მოსახლეზე.⁷⁶

პოდაგრის გავრცელება ასევე განსხვავდება გეოგრაფიული და ეთნიკური ჯგუფების მიხედვით: ყველაზე მაღალი მაჩვენებლები 2017 წელს დაფიქსირდა წყნარი ოკეანის რეგიონში, ავსტრალიასა და აშშ-ში.

აშშ-ის ზრდასრულ მოსახლეობაში 2016 წელს პოდაგრის პრევალენტობა შეადგენდა 3.9%-ს (დაახლოებით 9.2 მილიონი ადამიანი), მათგან 5.2% მამაკაცი და 2.7% ქალი.⁷⁷ 50 წელზე მეტი ასაკის მოსახლეობაში, აშშ-ში პოდაგრის წლიური ინციდენტობა შეადგენს დაახლოებით 1.6-ს ყოველ 1000 მამაკაცზე და 0.3-ს ყოველ 1000 ქალზე.⁷⁸

გაერთიანებული სამეფოს პირველადი ჯანდაცვის პრაქტიკებიდან მიღებული მონაცემებით, 2012 წელს პოდაგრის პრევალენტობა შეადგენდა 2.49%-ს, ხოლო ინციდენტობა 1.77-ს

ყოველ 1000 ადამიან-წელზე.⁷⁹ 1997 წლის მონაცემებთან შედარებით დაფიქსირდა პრევალენტობის 63.9%-იანი და ინციდენტობის 29.6%-იანი ზრდა.

პოდაგრა იშვიათად აღინიშნება მენოპაუზამდე ქალებში.⁸⁰

3. პოდაგრის ეტიოლოგია

ჰიპერურიკემიას (შარდმჟავას მომატებულ დონეს) და პოდაგრას შორის არსებობს მიზეზ-შედეგობრივი კავშირი.

ურატი წარმოადგენს პურინების მეტაბოლიტს და შარდმჟავას იონიზებულ ფორმას (ფიზიოლოგიურ pH-ზე შარდმჟავა სუსტი მჟავაა); შესაბამისად, ორგანიზმში შარდმჟავა უმეტესწილად ურატის სახით არსებობს.

ჰიპერურიკემია ყოველთვის არ იწვევს პოდაგრას, თუმცა შარდმჟავას დონის მატებასთან ერთად პოდაგრის ინციდენტობაც იზრდება. Normative Aging Study -ის მონაცემებით⁵ პოდაგრის წლიური ინციდენტობა მამაკაცებში შეადგენს: **0.4%-ს** შარდმჟავას 420–470 $\mu\text{მოლ/ლ}$ (7–7.9 მგ/დლ) დონეზე, **0.8%-ს** 480–530 $\mu\text{მოლ/ლ}$ (8–8.9 მგ/დლ) დონეზე, **4.3%-ს** 540–590 $\mu\text{მოლ/ლ}$ (9–9.9 მგ/დლ) დონეზე და **7%-ს** >590 $\mu\text{მოლ/ლ}$ (>10 მგ/დლ) შემთხვევაში.⁸¹

ჰიპერურიკემია შემთხვევათა დაახლოებით 90%-ში გამოწვეულია თირკმლის მიერ ურატის არასაკმარისი გამოყოფით, ხოლო მხოლოდ 10%-ში ურატის ჭარბი წარმოებით, თუმცა ხშირია ორივე მექანიზმის ერთდროული მოქმედება.⁸²

შარდმჟავას დონის მატება რიგ შემთხვევაში უკავშირდება ზოგიერთი მედიკამენტის მოხმარებას. ასპირინი, ციკლოსპორინი, ტაკროლიმუსი და პირაზინამიდი ზრდის შრატში შარდმჟავას დონეს-მისი რეაბსორბციის გაზრდის გზით.^{83,84} შარდმდენი საშუალებები ასევე ზრდის ურატის დონეს და ასოცირებულია პოდაგრის განვითარების გაზრდილ რისკთან.^{85,86}

ჰიპერურიკემიის რისკ-ფაქტორები, რომლებიც საბოლოოდ პოდაგრამდე შეიძლება მივიდეს, მოიცავს ასევე საკვებს, როგორცაა ზღვის პროდუქტების, ხორცის და ალკოჰოლის (განსაკუთრებით ლუდის) მოხმარება.^{87,88} გარდა ამისა, სიმსუქნე, ინსულინრეზისტენტობა და ჰიპერტენზია მნიშვნელოვან როლს თამაშობს.^{89,90}

ენდოგენურ წყაროებს შორის, რომლებიც იწვევს პურინებისა და ურატის ჭარბ წარმოქმნას, აღსანიშნავია უჯრედთა მაღალი ციკლური განახლება (მაგ., ჰემატოლოგიური ავთვისებიანი დაავადებები და ქიმიოთერაპია), ასევე სპეციფიკური გენეტიკური ენზიმური დეფექტები.⁸²

5. ნორმატიული დაბერების კვლევის ფარგლებში 2,046 თავდაპირველად ჯანმრთელი მამაკაცი დაკვირვების ქვეშ იყო 14.9 წლის განმავლობაში. მათ რეგულარულად უტარდებოდათ შრატში შარდმჟავას დონის შეფასება

4. პოდაგრის პათოფიზიოლოგია

პოდაგრა მოზრდილ მოსახლეობაში ყველაზე გავრცელებული ანთებითი ართრიტია, რომელიც უკავშირდება მონონატრიუმ ურატის კრისტალების ქრონიკულ დაგროვებას.⁹¹ ჰიპერურიკემია განპირობებულია შარდმჟავას მომატებული სინთეზითა და მისი თირკმელებითა და ნაწლავებით შეზღუდული ექსკრეციით. ურატის გამოყოფა რეგულირდება სპეციალური ტრანსპორტერების კომპლექსის საშუალებით, და ადამიანთა უმრავლესობაში ჰიპერურიკემიის ძირითადი მექანიზმი თირკმლით ან ნაწლავების გზით ურატების გამოყოფის დაქვეითებას უკავშირდება. დადასტურებულია აღნიშნულ ტრანსპორტერებს შორის გენეტიკური ვარიანტობა, რაც მჭიდროდ კორელირებს შრატში ურატის დონის ინდივიდუალურ ვარიანტობასთან,

ჰიპერურიკემიის დროს ყველა პაციენტს არ უვითარდება მონონატრიუმ ურატის კრისტალების დეპოზიცია ან კლინიკურად მანიფესტირებული პოდაგრა. მონონატრიუმ ურატის კრისტალების დეპონირების ფონზე ანთებითი პროცესის გააქტიურება უპირატესად განპირობებულია ნუკლეოტიდ-შემკვრელი ოლიგომერიზაციის დომენის (nucleotide-binding oligomerization domain), ლეიცინით მდიდარი განმეორებითი დომენისა და პირინ-დომენის შემცველი ცილა 3-ის (NLRP3) ინფლამასომის (leucine-rich repeat- and pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome) მიერ.

აქტივირებული NLRP3 ინფლამასომური (ანთებითი) კომპლექსი ახდენს პრო-ინტერლეიკინ-1 β -ის (IL-1 β) დაყოფის კატალიზებას მის ბიოლოგიურად აქტიურ ფორმად. IL-1 β წარმოადგენს პოდაგრასთან ასოცირებული ანთებითი რეაქციის მთავარ მედიატორს, რომელიც ხელს უწყობს ციტოკინებისა და ქემოკინების ექსპრესიას და, შედეგად, ნეიტროფილების და სხვა იმუნური ეფექტორების ჩართვას პათოლოგიურ პროცესში.⁹²

ანთების კერაში მოზიდული ნეიტროფილები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ანთებითი პროცესის შეწყვეტის ფაზაშიც. აგრეგირებული ნეიტროფილების ექსტრაცელულური ხაფანგები (NETs-Aggregated neutrophil extracellular traps) აკავებენ და ახდენენ ციტოკინებისა და ქემოკინების დეგრადაციას. ეს ხორციელდება NET-თან ასოცირებული პროტეაზების მეშვეობით, რაც თავის მხრივ ხელს უშლის ანთებითი პროცესის განვითარებას.

პოდაგრის პროგრესირებულ სტადიას ახასიათებს ტოფუსების ჩამოყალიბება, ქრონიკული ანთებითი რეაქციები და სახსრების სტრუქტურული დაზიანება. ტოფუსები წარმოადგენენ უცხო სხეულის გრანულომასმაგვარ წარმონაქმნებს, რომლებიც შედგება მონონატრიუმ ურატის კრისტალების კონგლომერატებისგან, შემოსაზღვრული ანთებითი უჯრედებითა და შემაერთებელი ქსოვილით. ტოფუსების არსებობა მჭიდროდ უკავშირდება ქრონიკული ანთების შენარჩუნებასა და სახსრებში სტრუქტურული დეფორმაციების ჩამოყალიბებას.

ადამიანებში და ზოგიერთ სხვა უმაღლესი სახეობის პრიმატებში პოდაგრა ვითარდება სპონტანურად. ადამიანებში აღარ ხდება იმ გენის ექსპრესია, რომელიც ფერმენტ ურიკაზას წარმოქმნაზე პასუხისმგებელი.⁷⁴ ურიკაზა ფერმენტია, რომელიც ცხოველებში შლის შარდმჟავას უფრო ხსნად ნაერთ ალანტონინად. სწორედ ეს ფაქტორი, თირკმელებში ურატის რეაბსორბციის გაძლიერებასთან ერთად, განაპირობებს ჰიპერურიკემიას და პოდაგრას განვითარებას.^{93, 94, 95, 96}

ფიზიოლოგიური pH-ის პირობებში შარდმჟავა უმეტესად ურატის სახით არსებობს. ურატის დონის მომატება იწვევს სუპერსატურაციას და კრისტალების ფორმირებას, რაც საბოლოოდ პოდაგრას განაპირობებს. ურატის დონე პირდაპირ კავშირშია პოდაგრის განვითარების რისკთან.⁹⁷

პრეპარატები, რომლებიც ამცირებს ურატის დონეს, ასევე ამცირებს განმეორებითი შეტევების რისკს.⁹⁸

ურატის ხსნადობა სახსრებში დამოკიდებულია ტემპერატურაზე, pH-ზე, არააგრეგირებულ პროტეოგლიკანებზე და სხვა ფაქტორებზე. სწორედ ამიტომ, პოდაგრა უფრო ხშირად აზიანებს პირველ მეტატარსოფალანგურ სახსარს (რომელიც სხეულის შედარებით „ცივ“ უბანს წარმოადგენს) და ოსტეოართრიტით დაზიანებულ სახსრებს.⁹⁹

ურატის კრისტალები სახსარში ურთიერთქმედებს არადიფერენცირებულ ფაგოციტებთან და იწვევს მწვავე ანთებით რეაქციას სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის (TNF)-ალფას ინდუქციის, სიგნალური გზების აქტივაციისა და ენდოთელური უჯრედების სტიმულაციის გზით.¹⁰⁰

TNF-ალფა, ინტერლეიკინი-8 (IL-8) და სხვა ქემოკინები განაპირობებს ნეიტროფილების ადჰეზიას ენდოთელზე, მათ ინფლუქსს და ანთებითი პროცესის გაძლიერებას, რასაც ნეიტროფილური სინოვიტი მოჰყვება.

კოლხიციინის მოქმედება გამოიხატება ნეიტროფილებსა და ენდოთელურ უჯრედებს შორის ურთიერთკავშირის გაწყვეტით.^{82, 101} IL-8 განაპირობებს ურატის კრისტალების ზემოქმედებაზე ნეიტროფილების ქემოტაქსიური აქტივობის დაახლოებით 90%-ს; ამ ფაქტის გათვალისწინებით ითვლება, რომ ინტერლეიკინ-8-ის დათრგუნვას შესაძლოა თერაპიული მნიშვნელობა ქონდეს.^{102, 103}

ურატის კრისტალებს შეუძლიათ ქონდროციტების მიერ მეტალოპროტეინაზების და აზოტის ოქსიდის გამომუშავების სტიმულირება და ქრონიკული ანთების გამოწვევა, რაც, თავის მხრივ, განაპირობებს სინოვიტს, ხრტილის განლევას, ოსტეობლასტების ინჰიბირების გზით ძვლის დაზიანებას და ეროზიებს ძვალზე.^{104, 105}

დადგენილია გენეტიკური მუტაციები, რომლებიც შესაძლოა ინდივიდს ჰიპერურიკემიისა და პოდაგრისადმი მიდრეკილებას უქმნიდეს,^{106,107,108,109,110} თუმცა მათი კლინიკური მნიშვნელობის განსაზღვრა დამატებით კვლევებს მოითხოვს.

საინტერესოა პოდაგრის შეტევის სპონტანური რემისიის მექანიზმი. პოდაგრის შეტევის სპონტანური რემისია აიხსნება დიფერენცირებული ფაგოციტების მიერ ურატის კრისტალების ელიმინაციით, კრისტალების დაფარვით ცილებით, ნეიტროფილების აპოპტოზით და ანთებითი მედიატორების ინაქტივაციით.⁸²

5. პოდაგრის კლინიკური დიაგნოსტიკა

პოდაგრის საწყისი დიაგნოსტიკა ემყარება ანამნეზს და ობიექტური გასინჯვის მონაცემებს.

პოდაგრის ალბათობა მაღალია იმ პაციენტებში, რომლებიც აღნიშნავენ განმეორებით მწვავე მონოართრიტს პირველი მეტატარსოფალანგური სახსრის (წინატერფ-ფალანგი) არეში.¹¹¹

სხვა სახსრებში (შუატერფი, ტერფის სახსარი, მუხლი, მტევანი, მაჯა, იდაყვი) მწვავე ტკივილის, სიწითლისა და შეშუპების სწრაფი განვითარებაც შესაძლოა მიუთითებდეს პოდაგრის დიაგნოზზე.¹¹¹

პოდაგრის დიაგნოზს ადასტურებს ართროცენტზით სინოვიალურ სითხეში მონონატრიუმის ურატის კრისტალების აღმოჩენა.¹¹²

პაციენტებში, რომელთაც აქვთ პოდაგრისთვის დამახასიათებელი ნიშნები და სიმპტომები, პირველადი კვლევის სახით უნდა ჩატარდეს შრატში შარდმჟავას დონის განსაზღვრა, რათა კლინიკური დიაგნოზი დადასტურდეს. (რეკომენდაცია 11)

თუ შარდმჟავას დონის შეფასების შემდეგ დიაგნოზი კვლავ გაურკვეველი რჩება, რეკომენდებულია ართროცენტზისა და სინოვიური სითხის მიკროსკოპიის ჩატარება, რისთვისაც საჭიროა პაციენტის რეფერალი სპეციალიზებულ დაწესებულებაში (რეკომენდაცია 12).

დიაგნოზის დასასმელად რეკომენდებულია (რეკომენდაცია 13) ამერიკის რევმატოლოგიის კოლეგიის (ACR) კრიტერიუმების გამოყენება, რომელთაგან ≥ 6 -ის დაკმაყოფილება საკმარისია დიაგნოზისთვის.¹¹³

- მწვავე ართრიტის შეტევის ერთზე მეტი ეპიზოდი
- ანთების განვითარება 1 დღემდე პერიოდში
- მონოართრიტული შეტევა, სახსრებზე სიწითლის არსებობა
- პირველი მეტატარსოფალანგური სახსრის ტკივილი ან შეშუპება

- უნილატერალური პირველი მეტატარსოფალანგური შეტევა
- კოჭის სახსრის ცალმხრივი შეტევა
- ტოფუსი (დადასტურებული ან სავარაუდო)
- ჰიპერურიკემია
- სახსრის ასიმეტრიული შეშუპება რენტგენოგრაფიაზე
- სუბკორტიკალური ცისტა ეროზიების გარეშე რენტგენოგრაფიაზე
- სახსრის კულტურაში ინფექციური აგენტის არარსებობა შეტევის დროს

ანამნეზი: პოდაგრის დიაგნოზის დასასმელად გასათვალისწინებელია შემდეგი ანამნეზური მონაცემები (რეკომენდაცია 14):

- პოდაგრა უფრო ხშირია მამაკაცებში და იშვიათად აღინიშნება მენოპაუზამდელ ქალებში.
- დიაგნოზს ამყარებს ანამნეზში შეტევების არსებობა, რომლებიც სპონტანურად კუპირდებოდა
- აუცილებელია შეფასდეს პაციენტის მედიკამენტური ისტორია, კვებითი ჩვევები და **ოჯახური ანამნეზი**.
- ყველაზე ხშირი კლინიკური გამოვლინებაა **მწვავე მონოართრიტი**, რომელსაც ახასიათებს უეცარი დასაწყისი, ძლიერი ტკივილი და სახსრის შეშუპება.¹¹¹
- სიმპტომები ხშირად ღამით ვითარდება.¹¹¹
- დაავადება შეიძლება გამოვლინდეს **ოლიგოართრიტული ფორმით** (4-ზე ნაკლები სახსრის ჩართვა) ან შედარებით იშვიათად **პოლიართრიტული ფორმით** (ხშირად ხანდაზმულებში, როდესაც მას თან ახლავს ხელებისა და ფეხების გამოხატული შეშუპება).
- ყველაზე ხშირად ზიანდება **პირველი მეტატარსოფალანგური, ტარსომეტატარსული, კოჭისა და მუხლის სახსრები**, თუმცა შესაძლოა დაავადების პროცესში ნებისმიერი სხვა სახსარიც ჩაერთოს.¹¹⁴

ფიზიკური გამოკვლევა: პოდაგრის დიაგნოზის დასასმელად გასათვალისწინებელია შემდეგი ნიშნები (რეკომენდაცია 15):

- დაზიანებული სახსრები თბილი, ჰიპერემიული და შეშუპებულია. როგორც წესი, აღინიშნება მკვეთრად გამოხატული მტკივნეულობა და მოძრაობის დიაპაზონის შეზღუდვა ტკივილის გამო.

- აუცილებელია ყველა სახსრის შემოწმება, რადგან ზოგი მათგანი შესაძლოა ნაკლებად თვალსაჩინოდ იყოს ჩართული.
- შესაძლებელია გამოვლინდეს მყარი კანქვეშა კვანძები (ტოფუსები) სახსრის გამშლელ ზედაპირზე, განსაკუთრებით იდაყვებში, მუხლებში და აქილევსის მყესის მიდამოში. ტოფუსები შეიძლება გამოვლინდეს აგრეთვე ხელისა და ტერფის დორსალურ ზედაპირზე და ყურის ნიჟარის ჰელიქსის არეშიც.

გამოკვლევები: პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ პოდაგრისთვის დამახასიათებელი სიმპტომები, გასათვალისწინებელია შემდეგი გამოკვლევების ჩატარება (რეკომენდაცია 16):

ართროცენტეზი და სინოვიური სითხის ანალიზი

- იძლევა დიაგნოზის დადასტურების საშუალებას¹¹²
- სინოვიური სითხის ლეიკოციტების რაოდენობა, როგორც წესი, აღემატება $2.0 \times 10^9/ლ$ (2000/მმ³ ან 2000/მიკროლიტრზე), უჯრედების უმეტესობას კი პოლიმორფონუკლარული ნეიტროფილები შეადგენენ.
- მონონატრიუმის ურატის კრისტალები (ინტრაცელულარული და/ან ექსტრაცელულარული, ნემსისებრი ფორმით, მკაცრად უარყოფითი სხივის ორმაგი გარდატეხის უნარით პოლარიზებული სინათლის ქვეშ) ადასტურებს დიაგნოზს.
- სინოვიური სითხის ანალიზი რეკომენდებულია უმრავლეს პაციენტებში, თუმცა ხშირად დიაგნოზი ისმება ანამნეზის და კლინიკური ნიშნების საფუძველზე.
- ართროცენტეზი სინოვიური სითხის მიკროსკოპიით უნდა განიხილებოდეს იმ შემთხვევებში, როდესაც შრატში შარდმჟავას დონის განსაზღვრის შემდეგ პოდაგრის დიაგნოზი კვლავ გაურკვეველია ან დაუდასტურებელია.¹¹¹

შრატში შარდმჟავას დონის განსაზღვრა

- წარმოადგენს ერთ-ერთ ძირითად პირველად კვლევას პოდაგრის დიაგნოსტიკაში.
- პოდაგრის მწვავე შეტევისას შრატში შარდმჟავას დონე შესაძლოა იყოს დაბალი, ნორმალური ან მაღალი. ეს ტესტი უფრო სანდოა, როდესაც ტარდება შეტევის დასრულებიდან მინიმუმ 2 კვირის შემდეგ.¹¹⁵

- პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ პოდაგრისთვის დამახასიათებელი ნიშნები და სიმპტომები, პირველადი კვლევის სახით უნდა ჩატარდეს შრატში შარდმჟავას დონის განსაზღვრა (რეკომენდაცია 17).⁶
 - შრატში შარდმჟავას დონე ≥ 360 $\mu\text{მოლ/ლ}$ (6 მგ/დლ) ადასტურებს პოდაგრის დიაგნოზს.
 - თუ შეტევის დროს დონე < 360 $\mu\text{მოლ/ლ}$ (6 მგ/დლ) და არსებობს კლინიკური ეჭვი პოდაგრაზე, კვლევა უნდა განმეორდეს შეტევის დასრულებიდან მინიმუმ ორი კვირის შემდეგ.

ულტრაბგერითი კვლევა (Ultrasound)

- უფრო მგრძობიარეა, ვიდრე რენტგენოგრაფია ეროზიების, ტოფუსებისა და პოდაგრისთვის სპეციფიკური „ორმაგი კონტურის ნიშნის“ (ურატის ხაზოვანი დეპოზიტები ჰიალინურ ხრტილზე) გამოვლენის თვალსაზრისით.
- ულტრაბგერით მიგნებებს (ტოფუსები და ეროზია ორმაგი კონტურის ნიშანთან ერთად) ახასიათებს მგრძობელობა **65%** და სპეციფიკურობა დაახლოებით **90%**.^{116,117}
- ულტრაბგერითი გამოკვლევა რეკომენდებულია, თუ სახსრის ასპირაცია შეუძლებელია ან დიაგნოზი რჩება გაურკვეველი (რეკომენდაცია 18).¹¹¹

ორმაგ ენერგიული კომპიუტერული ტომოგრაფია (DECT)

- შესაძლოა სასარგებლო იყოს პოდაგრის დიაგნოსტიკაში, როდესაც დიაგნოზი სადავოა ან როდესაც პაციენტს აქვს უკუჩვენებები სახსრის ასპირაციისთვის ან უარს ამბობს მის ჩატარებაზე (რეკომენდაცია 19).^{111,118,119}
- მტკიცებულებები მიუთითებს, რომ DECT არის სანდო და ვალიდური მეთოდი, უფრო მგრძობიარე, ვიდრე რენტგენოგრაფია და ჩვეულებრივი კომპიუტერული ტომოგრაფია, და მინიმუმ უტოლდება ულტრაბგერით კვლევას პოდაგრის დიაგნოსტიკისთვის.^{120,121,122}
- ერთი მეტა-ანალიზის მიხედვით, DECT-ს აქვს მაღალი დიაგნოსტიკური სიზუსტე უკვე გრძელვადიანი/ჩამოყალიბებული პოდაგრის შემთხვევაშია, თუმცა დაბალია მისი მგრძობელობა ახლადდაწყებული ფორმებისას.^{123,124}

რენტგენოგრაფია

⁶ NICE Guideline

- რენტგენოგრაფია შეზღუდული დიაგნოსტიკური ღირებულების მატარებელია.¹²⁵
- პოდაგრის გვიან და მძიმე შემთხვევებში რენტგენოლოგიური ცვლილებები შეიძლება სასარგებლო იყოს ქრონიკული პოდაგრისა და სხვა სახსროვანი პათოლოგიების დიფერენცირებისათვის (რეკომენდაცია 20).¹²⁶
- რენტგენზე პოდაგრისთვის დამახასიათებელი ნიშნებია:
 - რბილი ქსოვილების დაჩრდილვა, რომელსაც ახლავს მკვრივი დაჩრდილვა
 - რბილ ქსოვილებსა და ძვალს შორის, სახსრების და პერიარტიკულური ძვლის ეროზია
 - ოსტეოფიტები დაჩრდილვისა და ეროზიის კიდეებზე
 - ყველაზე ოპტიმალური ლოკალიზაცია ხელის სახსრებია, სადაც პოდაგრული ეროზიები უკეთ ჩანს.¹²⁷

6. პოდაგრის დიფერენციული დიაგნოსტიკა

ზოგჯერ, პოდაგრა ვლინდება ატიპურად, რასაც შეუძლია შენიღბოს სხვა დარღვევები. ძალიან რთული, მაგრამ მნიშვნელოვანია პოდაგრის სიმპტომების დიფერენცირება რევმატოიდულ ართრიტის, ოსტეოართრიტის და სეპტიურ ართრიტის სიმპტომებისაგან. იმუნოსუპრესიულ პაციენტებში (როგორცაა პაციენტები დიაბეტით, დიალიზითა და ორგანოს ტრანსპლანტაციით) პოდაგრას და ინფექციას შესაძლოა, ჰქონდეს მსგავსი კლინიკური გამოვლინება და ზოგჯერ, სიმპტომების ზედდებაც. ტიპური ანთების მარკერები, როგორცაა ერითროციტების დალექვის სიჩქარე და “C” რეაქტიული ცილა შესაძლოა, მომატებული იყოს ორივე შემთხვევაში, მაგრამ არა აქვს დიაგნოსტიკური ღირებულება დაბალი სპეციფიურობის გამო.¹⁸⁷

პოდაგრის ატიპური პრეზენტაცია მოიცავს ზემო კიდურების რამდენიმე წვრილ სახსარს ან შესაძლოა იყოს ასიმეტრული ან პოლიართრიტული, ისე როგორც რევმატოიდული ართრიტისა და ოსტეოართრიტის დროს. მნიშვნელოვანია, აგრეთვე, პოდაგრული ტოფუსების დიფერენცირება რევმატოიდული კვანძებისაგან. განსხვავება ემყარება ლოკალიზაციას, მაგ.: რევმატოიდული კვანძები გვხვდება წინამხრის გამშლელ ზედაპირზე და ტოფუსები ხშირად არის ოლეკრანონის ბურსაში, იდაყვზე, თითებზე, ქუსლებზე და სხვ. ტოფუსი არის მაგარი, უმტკივნეულო და არარეგულარული. შესაძლოა, ხდებოდეს მისი გახსნა და მშრალი სუბსტანციის დრენირება.

კლინიკური სიმპტომები და ნიშნები არასაიმედო ინდიკატორებს წარმოადგენენ. დაახლოებით სექტიური ართრიტიტით პაციენტების 50%-ში და ართრიტიტითა და პოდაგრიტით პაციენტების 1/3-ში, შესაძლოა, იყოს აფებრული კლინიკური გამოვლინება.

პოდაგრის დიაგნოსტიკური ფაქტორები შეჯამებული სახით იხილეთ ცხრილი 2-ში.

ცხრილი 2. პოდაგრის დიაგნოსტიკა-შეჯამება

ძირითადი დიაგნოსტიკური ფაქტორები	
რისკ-ფაქტორების არსებობა (ხშირი)	<ul style="list-style-type: none"> • ძლიერი რისკ-ფაქტორებია: მაღალი ასაკი; მამრობითი სქესი; მედიკამენტების გამოყენება (ასპირინი, ციკლოსპორინი, ტაკროლიმუსი, პირაზინამიდი); ხორცის, ზღვის პროდუქტების და ალკოჰოლის მოხმარება; გენეტიკური განწყობა; და მდგომარეობები, რომლებიც ხასიათდება უჯრედთა მაღალი განახლების ტემპით.
>40 წლის ასაკის მამაკაცები (ხშირი)	<ul style="list-style-type: none"> • პოდაგრა უფრო ხშირად აღინიშნება მამაკაცებში, ხოლო ინციდენტობა ასაკის მატებასთან ერთად იზრდება.
იმ მედიკამენტების ხშირი გამოყენება, რაც იწვევს პოდაგრის ინდუცირებას	<ul style="list-style-type: none"> • ისეთი პრეპარატების გამოყენება, როგორცაა ასპირინი, ციკლოსპორინი, ტაკროლიმუსი და პირაზინამიდი, იწვევს შარდმჟავას რეაბსორბციის ზრდას.⁸³
ხორცის, ზღვის პროდუქტების ან ალკოჰოლის მოხმარება (ხშირი)	<ul style="list-style-type: none"> • პროსპექტული კოჰორტული და ჯვარედინი კვლევების მეტა-ანალიზებმა აჩვენა, რომ შრატში შარდმჟავას დონის მომატება და პოდაგრა ასოცირებულია წითელი ხორცის, ზღვის პროდუქტებისა და ალკოჰოლის მოხმარებასთან.^{128,129} • 12-წლიანი პროსპექტული კვლევის ფარგლებში, რომელიც მოიცავდა 47,150 მამაკაცს, დაფიქსირდა პოდაგრის უფრო მაღალი რისკი იმ პირებში, რომელთაც ჰქონდათ ზღვის პროდუქტებისა და ხორცის მაღალი მოხმარება: <ul style="list-style-type: none"> ✓ ზღვის პროდუქტების შემთხვევაში შედარებითი რისკი 1.51 (95% CI 1.17–1.95) ✓ ხორცის შემთხვევაში შედარებითი რისკი 1.41 (95% CI 1.07–1.86).¹³⁰
მაღალი უჯრედული განახლების სიხშირის მქონე დაავადებები (ხშირი)	<ul style="list-style-type: none"> • მდგომარეობები, რომლებიც იწვევს ენდოგენური პურინების მეტაბოლიზმის ზრდას, მოიცავს: <ul style="list-style-type: none"> ○ ჰემატოლოგიურ ავთვისებიან ნეოპლაზიებს ○ მიელოპროლიფერაციულ დარღვევებს ○ ფსორიაზს ○ ქიმიოთერაპიით გამოწვეულ უჯრედთა სიკვდილს.
ძლიერი ტკივილის უეცარი დასაწყისი (ხშირი)	<ul style="list-style-type: none"> • პაციენტები მწვავე შეტევის დროს ხშირად აღწერენ ტკივილის დაწყებას ზუსტ საათამდე. ტკივილს შესაძლოა მოიხსენიებდნენ როგორც „ყველაზე ძლიერს ცხოვრებაში“. სიმპტომები ხშირად ღამით ვითარდება.

სახსრის შეზოჭილობა (ხშირი)	<ul style="list-style-type: none"> • დილით გამოხატული სახსრების დაჭიმულობა და შეზოჭილობა ასახავს ანთებით მექანიზმს. ფუნქცია შეზღუდულია ტკივილისა და სიმკვრივის გამო.
ფეხის სახსრების ჩართვა (ხშირი)	<ul style="list-style-type: none"> • ყველაზე ხშირად ზიანდება ფეხის სახსრები: პირველი მეტატარსოფალანგური, ტარსომეტატარსული და კოჭის სახსრები.
მცირე რაოდენობის სახსრების ჩართვა (ხშირი)	<ul style="list-style-type: none"> • ჩვეულებრივ, მიმდინარეობა არის მონოართრიტული ან ოლიგოართრიტული (<4 სახსარი). შეიძლება პოლიართრიტული ფორმაც, განსაკუთრებით ხანდაზმულებში, ხელისა და ფეხის მრავალ სახსარში ჩართვით.
შეშუპება და სახსარში სითხის დაგროვება (ხშირი)	<ul style="list-style-type: none"> • ასახავს დაავადების ანთებით ბუნებას.
მტკივნეულობა (ხშირი)	<ul style="list-style-type: none"> • ჩვეულებრივ აღინიშნება გამოხატული, დიფუზური ტკივილი სახსარში.
ტოფუსები (ხშირი)	<ul style="list-style-type: none"> • შეიძლება გამოვლინდეს სახსრების ექსტენსორულ ზედაპირზე, განსაკუთრებით იდაყვებში, მუხლებში და აქილევსის მყესის მიდამოში. • ასევე შეიძლება აღინიშნოს ხელებისა და ტერფის დორსალურ ზედაპირზე, აგრეთვე ყურის ნიჟარის ჰელიქსის არეში.
სხვა დიაგნოსტიკური ფაქტორები	
ერითემა და სითბო (ხშირი)	<ul style="list-style-type: none"> • შესაძლოა იყოს მსუბუქად გამოხატული და საჭიროებს საფუძვლიან შეფასებას
ოჯახური ანამნეზი (იშვიათი)	<ul style="list-style-type: none"> • პოდაგრის ოჯახური ისტორია მიუთითებს ჰიპერურიკემიისა და პოდაგრის განვითარების გაზრდილ რისკზე.^{131,132}

გაითვალისწინეთ პოდაგრის რისკ ფაქტორები (ცხრილი 3 და ცხრილი 4)

ცხრილი 3. პოდაგრის რისკ-ფაქტორები

ძლიერი რისკ-ფაქტორები	
მაღალი ასაკი	<ul style="list-style-type: none"> • პოდაგრის წლიური ინციდენტობა ასაკის მატებასთან ერთად იზრდება.
მამრობითი სქესი	<ul style="list-style-type: none"> • დაავადება უფრო ხშირად გვხვდება მამაკაცებში.
მენოპაუზის სტატუსი	<ul style="list-style-type: none"> • პოდაგრა იშვიათია მენოპაუზამდე ქალებში. •
ხორცის, ზღვის პროდუქტებისა და ალკოჰოლის მოხმარება	<ul style="list-style-type: none"> • პროსპექტული კოჰორტული და ჯვარედინი კვლევების მეტა-ანალიზებმა აჩვენა, რომ შრატში შარდმჟავას მომატებული დონე და პოდაგრა კორელირებულია წითელი ხორცის, ზღვის პროდუქტებისა და ალკოჰოლის მოხმარებასთან.

	<ul style="list-style-type: none"> • 12-წლიანი პროსპექტული დაკვირვების ფარგლებში, 47,150 მამაკაცის მონაწილეობით, დადასტურდა პოდაგრის უფრო მაღალი რისკი იმ პაციენტებში, რომელთაც ჰქონდათ ხორცისა და ზღვის პროდუქტების მაღალი მოხმარება: <ul style="list-style-type: none"> ◦ ზღვის პროდუქტების შემთხვევაში — შედარებითი რისკი 1.51 (95% CI 1.17–1.95) ◦ ხორცის შემთხვევაში — შედარებითი რისკი 1.41 (95% CI 1.07–1.86).¹³³
შარდმდენების გამოყენება	<ul style="list-style-type: none"> • თიაზიდური და მარყუჟოვანი დიურეზული პრეპარატები ასოცირებულია როგორც პოდაგრის განვითარების, ასევე მისი გამწვავების გაზრდილ რისკთან.¹³⁴ • კოჰორტული კვლევების ერთმა მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ დიურეზული საშუალებების გამოყენება ორჯერ ან უფრო მეტად ზრდის პოდაგრის განვითარების რისკს მათთან შედარებით, ვინც დიურეტიკებს არ იღებს.¹³⁵
ციკლოსპორინის ან ტაკროლიმუსის გამოყენება	<ul style="list-style-type: none"> • იწვევს ურატის ტუბულური რეაბსორბციის მატებას, აგრეთვე გლომერულური ფილტრაციის დაქვეითებასა და ინტერსტიციულ ნეფროპათიას.
პირაზინამიდის გამოყენება	<ul style="list-style-type: none"> • ზრდის ურატის რეაბსორბციას.
ასპირინის გამოყენება	<ul style="list-style-type: none"> • ≤325 მგ დოზები ზრდის შარდმჟავას დონეს, ხოლო უფრო მაღალი დოზები იწვევს ურიკოსურიულ ეფექტს და ამცირებს შარდმჟავას დონეს.⁸²
გენეტიკური განწყობა	<ul style="list-style-type: none"> • ურატის ჰიპერპროდუქციის შემთხვევაში ზოგიერთი ინდივიდი ატარებს სპეციფიკურ გენეტიკურ დეფექტებს, როგორცაა: <ul style="list-style-type: none"> ◦ ჰიპოქსანტინ-გუანინის ფოსფორიბოზილტრანსფერაზის (HPRT) დეფიციტი, ◦ 5-ფოსფორიბოზილ-1-პიროფოსფატის (PRPP) სინთაზის ჰიპერაქტივობა, ◦ გლუკოზა-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზის (G6PD) დეფიციტი.^{136,137,109} • HPRT დეფიციტის სრული ფორმა ასოცირებულია Lesch-Nyhan-ის სინდრომთან (პოდაგრის ადრეული განვითარება და სწავლის დარღვევები ბავშვებში).¹³⁸ • ფერმენტის ნაწილობრივი დეფიციტი ასოცირებულია პოდაგრასა და ჰიპერურიკემიასთან ნევროლოგიური მანიფესტაციების გარეშე.
მაღალი უჯრედული განახლების სიხშირე	<ul style="list-style-type: none"> • მდგომარეობები, რომლებიც იწვევს ენდოგენური პურინების მეტაბოლიზმის ზრდას, მოიცავს: <ul style="list-style-type: none"> ◦ ჰემატოლოგიურ ავთვისებიან ნეოპლაზიებს ◦ მიელოპროლიფერაციულ დარღვევებს ◦ ფსორიაზს ◦ ქიმიოთერაპიით ინდუცირებულ უჯრედთა სიკვდილს.

ცხრილი 4. პოდაგრის დამატებითი რისკ ფაქტორები

დამატებითი რისკ-ფაქტორები	
სიმსუქნე	<ul style="list-style-type: none"> • ზრდის პოდაგრის განვითარების რისკს.^{89,139} • კოჰორტული კვლევების ერთმა მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ სხეულის მასის ინდექსი ≥ 30 ორჯერ ან მეტჯერ ზრდის პოდაგრის განვითარების ალბათობას იმ პაციენტებთან შედარებით, ვისაც ეს რისკ-ფაქტორი არ გააჩნიათ.
ადიპოზურობა და ინსულინრეზისტენტობა	<ul style="list-style-type: none"> • ასოცირებულია ჰიპერურიკემიასთან. • წონის დაკლება იწვევს შარდმჟავას დონისა და პოდაგრის რისკის შემცირებას, ხოლო უკვე არსებული პოდაგრის შემთხვევაში — შრატში შარდმჟავას დაქვეითებას.
ეგზოგენური ინსულინი	<ul style="list-style-type: none"> • ფარმაკოლოგიური ეგზოგენური ინსულინი ამცირებს თირკმლით შარდმჟავას გამოყოფას.¹⁴⁰
ჰიპერტენზია	<ul style="list-style-type: none"> • პოდაგრის დამოუკიდებელი რისკ-ფაქტორია.¹³⁴ • ჰიპერტენზიის დროს ურატის თირკმლით ექსკრეცია არაპროპორციულად დაბალია გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარესთან შედარებით.¹⁴¹ ეს შესაძლოა ასახავდეს ჰიპერტენზიულ პაციენტებში ნეფროკალცინოზის ადრეულ სტადიას. • თავის მხრივ, პოდაგრა შეიძლება ასოცირებული იყოს ჰიპერტენზიისა და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მაღალი ინციდენტობასთან. • კოჰორტული კვლევების მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ ჰიპერტენზიის მქონე პირებს პოდაგრის განვითარების რისკი ორჯერ მეტი აქვთ (შედარებითი რისკი 2.11) ნორმოტენზიურ პირებთან შედარებით.¹³⁵
თირკმლის უკმარისობა	<ul style="list-style-type: none"> • ასოცირებულია როგორც პოდაგრის ახალი შემთხვევების, ასევე პოდაგრის გამწვავების მაღალი რისკთან¹³⁴
შაქრიანი დიაბეტი	<ul style="list-style-type: none"> • ეპიდემიოლოგიური კვლევები მიუთითებს, რომ დიაბეტის მქონე პაციენტებს უფრო მაღალიაქვთ პოდაგრის ახალი შემთხვევებისა და გამწვავებების განვითარების რისკი .^{Error! Bookmark not defined.} • თუმცა, შემდგომმა ობსერვაციული კვლევების მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ შაქრიანი დიაბეტი შესაძლოა პოდაგრის რისკისგან დამცავი ფაქტორიც იყოს.¹⁴²
ჰიპერლიპიდემია	<ul style="list-style-type: none"> • ჰიპერტრიგლიცერიდემია და ჰიპერქოლესტერინემია ასოცირებულია პოდაგრის ახალი შემთხვევებისა და გამწვავებების მაღალი რისკთან ეპიდემიოლოგიურ კვლევებში.
ოჯახური ანამნეზი	<ul style="list-style-type: none"> • პოდაგრის ოჯახური ისტორია ზრდის როგორც ჰიპერურიკემიის, ისე პოდაგრის განვითარების რისკს.^{131,132}

7. პოდაგრის მართვა

პოდაგრის მწვავე შეტევის მოკლევადიანი მართვის მიზანია ტკივილის სწრაფი შემსუბუქება და ფუნქციის შენარჩუნება. გრძელვადიანი მიზნებია განმეორებითი შეტევების პრევენცია და სახსრების ქრონიკული დაზიანების თავიდან აცილება. მკურნალობის დაწყება რაც უფრო ადრე ხდება, მით უკეთესია კლინიკური პასუხი.

მოკლევადიანი მართვა

პოდაგრის მწვავე შეტევის კუპირებისთვის პირველი რიგის თერაპიას მიეკუთვნება (რეკომენდაცია 21):

- არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები (NSAIDs)
- კორტიკოსტეროიდები
- კოლხიცინი

ეს მედიკამენტები რეკომენდებულია პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ პოდაგრის მწვავე შეტევა.^{111,143,144}

სტანდარტული კურსის ხანგრძლივობაა 7–14 დღე, თუმცა NSAID-ები უნდა დაინიშნოს მინიმალური ეფექტური დოზით და რაც შეიძლება მოკლე პერიოდით.

მკურნალობა უნდა შეირჩეს პოტენციური რისკებისა და უკუჩვენებების, ასევე პაციენტის არჩევანის გათვალისწინებით (მაგალითად, თირკმლის ფუნქციის დარღვევა NSAID-ების გამოყენებისას).

შარდმჟავას დონის დამწვევი პრეპარატებით თერაპიის (მაგ. ალოპურინოლი, ფებუქსოსტატი, პრობენეციდი, პეგლოტიკაზი) ინიცირება როგორც წესი, არ არის რეკომენდებული პოდაგრის პირველი შეტევისას (რეკომენდაცია 22).^{143,145}

ჩვეულებრივ, ურატდამწვევი პრეპარატები ინიშნება იმისათვის, რომ შრატში შარდმჟავას დონე იყოს <360 $\mu\text{მოლ/ლ}$ (<6 მგ/დლ), რათა თავიდან აიცილოს ჭარბი გაჯერება და კრისტალების წარმოქმნა.^{111,143}

ურატდამწვევი პრეპარატებით (მაგალითად, ქსანთინ-ოქსიდაზას ინჰიბიტორები : ალოპურინოლი, ფებუქსოსტატი; ურიკოზურიული აგენტები : პრობენეციდი, პეგლოტიკაზი) თერაპიის ინიცირება რეკომენდებულია პოდაგრის მქონე პაციენტებში, თუ არსებობს შემდეგი რომელიმე მდგომარეობა (რეკომენდაცია 24):¹¹¹

- ერთი და მეტი (≥ 1) კანქვეშა ტოფუსი

- რენტგენოლოგიური დაზიანების მტკიცებულება (ნებისმიერი გამოსახულებითი კვლევის მეთოდით), რომელიც განპირობებულია პოდაგრიტით
- პოდაგრიტის ხშირი შეტევები (განსაზღვრული როგორც ≥ 2 შეტევა წელიწადში)

შესაძლებელია ინიცირება ასევე შემდეგ შემთხვევებში:

- პაციენტები, რომლებსაც ჰქონდათ ≥ 1 პოდაგრიტის შეტევა, მაგრამ შეტევები იშვიათია (< 2 /წელიწადში)
- პაციენტები, რომლებსაც აქვთ პირველი შეტევა და თანმხლები:
 - საშუალო ან მძიმე ხარისხის ქრონიკული თირკმლის დაავადება (სტადია ≥ 3)
 - შრატში შარდმჟავას დონე $> 540 \mu\text{მოლ/ლ}$ ($> 9 \text{ მგ/დლ}$)
 - უროლითიაზი
- პაციენტები, რომლებიც იღებენ დიურეზულ საშუალებებს
- პაციენტები, რომლებსაც აქვთ ქრონიკული პოდაგრიტული ართრიტი

ურატდამწევი მედიკამენტებით მკურნალობა არ არის რეკომენდებული (რეკომენდაცია 25):

- პაციენტებში, პოდაგრიტის პირველი შეტევის დროს (თუ ზემოთ ჩამოთვლილი განსაკუთრებული კრიტერიუმები არ არსებობს)
- ასიმპტომური ჰიპერურიკემიის დროს, გარდა განსაკუთრებული შემთხვევებისა.^{111,143}

შესაფარისი კომპეტენციის სპეციალისტის გადაწყვეტილებით შესაძლებელია ურატ დამაქვეითებელი თერაპიის დაწყება შემდეგ შემთხვევებშიც (რეკომენდაცია 26)

- პოდაგრიტის შეტევის მიმდინარეობისას-მტკიცებულება (Evidence C) მიუთითებს, რომ თერაპიის დაწყება შეტევის დროს არ ახანგრძლივებს და არ აუარესებს შეტევის მიმდინარეობას.^{146,147} დამატებით, შეტევის სიმპტომები შეიძლება იყოს პაციენტისთვის მოტივატორი ურატ დამწევი თერაპიის დაწყებისთვის.
- შეტევის დასრულებიდან 2–4 კვირის შემდეგ, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც პაციენტს აქვს ხშირი შეტევები, როცა ურატ დამწევი თერაპია შეიძლება დაიწყოს შეტევის მიმდინარეობისასაც.¹¹¹

7.1. ინფორმაცია პოდაგრიტის შეტევის სამკურნალოდ რეკომენდებული მედიკამენტების თაობაზე

არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები (NSAID)

- ეფექტურია, თუ მკურნალობა იწყება ადრეულ ეტაპზე; უკუჩვენებების არ არსებობისას ითვლება პირველი რიგის თერაპიად. არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების გამოყენება ხდება პოდაგრის შეტევების სუპრესიისთვის შარდმჟავას დონის დამწევი პრეპარატებით მკურნალობის ფონზეც.
- პრაქტიკაში ხშირად გამოიყენება ინდომეტაცინი, თუმცა მტკიცებულება არ მიუთითებს მის უპირატესობაზე სხვა NSAID-ებთან შედარებით.¹⁴⁸
- **Cochrane მიმოხილვამ** საშუალო ხარისხის მტკიცებულებებით აჩვენა, რომ NSAID-ებსა და COX-2 ინჰიბიტორებს აქვთ მსგავსი ეფექტურობა ტკივილის, შეშუპების, მკურნალობის წარმატებისა და ცხოვრების ხარისხის თვალსაზრისით.¹⁴⁹
 - ფუნქციის მხრივ განსხვავება არ გამოვლენილა, თუმცა მტკიცებულება დაბალი ხარისხის იყო.
 - არასელექტიური NSAID-ების ჯგუფში გამოვლინდა მეტი მკურნალობის შეწყვეტა არასასურველი მოვლენების გამო (ძირითადად კუჭ-ნაწლავის გართულებები).¹⁴⁹
- დამატებითი სისტემური მიმოხილვის მიხედვით, COX-2 ინჰიბიტორები შესაძლოა მთლიანობაში უფრო სასარგებლო იყოს არასელექტიურ NSAID-ებთან შედარებით.¹⁵⁰
- მაღალი რისკის პაციენტებში კუჭ-ნაწლავის გართულებების თავიდან ასაცილებლად საჭიროა პარალელურად პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორი ან მისოპროსტოლის დანიშვნა.
 - პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორები უნდა განიხილებოდეს ყველა იმ პაციენტისთვის, ვინც იღებს NSAID-ს.
 - COX-2 ინჰიბიტორები შეიძლება უსაფრთხო არჩევანი იყოს იმ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ კუჭ-ნაწლავის სისხლდენის ან თანმხლები დაავადებების ანამნეზი.

კორტიკოსტეროიდები

- შესაძლებელია როგორც სახსარშიდა ინექციის სახით მონოართრიტული მწვავე პოდაგრის დროს, ასევე პარენტერალურად ოლიგოართრიტული ან პოლიართრიტული შემთხვევებისას.
- კორტიკოსტეროიდების (off label) სახსარშიდა და ინტრამუსკულარული ინექციები განიხილება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ NSAID-ები და კოლხიცინი უკუნაჩვენებია.¹¹¹

- სავარაუდოდ, კორტიკოსტეროიდები უფრო ეფექტურია, ვიდრე კოლხიცინი, თუმცა პირდაპირი შედარებითი კვლევები არ არსებობს.¹⁵¹
- კორტიკოსტეროიდები ასოცირებულია პოტენციურად სერიოზულ გვერდით ეფექტებთან.
- **Cochrane მიმოხილვამ** საშუალო ხარისხის მტკიცებულებებით აჩვენა, რომ კორტიკოსტეროიდებს აქვთ მსგავსი ეფექტურობა ტკივილის, ანთების, ფუნქციისა და მკურნალობის წარმატების მხრივ, როგორც NSAID-ებს პოდაგრის მქონე პაციენტებში.¹⁵²

კოლხიცინი

- მისი გამოყენება დასაშვებია მხოლოდ მინიმალური ეფექტური დოზით, რადგან პრეპარატს აქვს ვიწრო თერაპიული ფანჯარა და სარგებელი–რისკის შეზღუდული ბალანსი.¹⁴³
- **Cochrane-ის მიმოხილვის** (დაბალი ხარისხის მტკიცებულება) დასკვნით, დაბალი დოზით კოლხიცინი შესაძლოა ეფექტური იყოს პოდაგრის მკურნალობაში პლაცებოსთან შედარებით და ეფექტურობის დონე NSAID-ის ეფექტურობასთან მიახლოებულია.¹⁵³
- ხშირი არასასურველი მოვლენებია: დიარეა, გულისრევა, ლებინება.¹⁵⁴
- იშვიათ შემთხვევებში კოლხიცინი ასოცირებულია ნაყოფში ქრომოსომული აბერაციების რისკთან.¹⁵⁵

ინტერლეიკინ-1 ინჰიბიტორები

- ანაკინრა და კანაკინუმაბი განიხილება როგორც მეორე რიგის თერაპია.
- პირობითად რეკომენდებულია იმ პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ პოდაგრის მწვავე შეტევა და რომლებიც:
 - არ ემორჩილებიან პირველი რიგის თერაპიას
 - ვერ იტანენ ან აქვთ უკუჩვენება სხვა ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებზე.¹¹¹

ანაკინრა

- რეკომინანტული IL-1 რეცეპტორის ანტაგონისტი.

- დადგენილია, რომ არ ჩამოუვარდება სტანდარტულ თერაპიას (კოლხიციანი, ნაპროქსენი ან პრედნიზოლონი) მწვავე შეტევის მართვაში.¹⁵⁶
- იმ პაციენტებში, ვისთანაც NSAID-ები და კოლხიციანი არაეფექტური ან უკუნაჩვენები იყო, ანაკინრამ და კორტიკოსტეროიდმა (ტრიაამცინოლონი) ერთნაირად შეამცირა ტკივილი 72 საათში.¹⁵⁷
- აქვს Off-label სტატუსი აშშ-სა და ევროპაში პოდაგრის სამკურნალოდ.

კანაკინუმები

- IL-1β ინჰიბიტორი მონოკლონური ანტისხეული.
- ორი რანდომიზებული, ორმაგად ბრმა კვლევის გაერთიანებულმა შედეგებმა აჩვენა, რომ პაციენტებში, რომლებმაც მიიღეს ერთი დოზა კანაკინუმები, მწვავე შეტევისას აღინიშნებოდა:
 - ტკივილის უფრო სწრაფი და ეფექტური შემსუბუქება ტრიაამცინოლონთან შედარებით (ტკივილის ვიზუალური ანალოგიის სკალაზე 72 საათში: 25.0 მმ vs 35.7 მმ; P <0.0001)
 - ახალი შეტევების რისკის შემცირება 56%-ით 24-კვირიან პერიოდში (HR 0.44; P ≤0.0001).¹⁵⁸
- ევროპის წამლის სააგენტომ დაამტკიცა კანაკინუმები სიმპტომური მკურნალობისთვის მოზრდილ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ხშირი პოდაგრული ართრიტის შეტევები (წლის განმავლობაში ≥3 შეტევა) და რომლებსაც:
 - აქვთ უკუჩვენება NSAID-ები და კოლხიციანის მიმართ ან ვერ იტანენ ამ მედიკამენტებს ან არ აქვთ ადეკვატური პასუხი,
 - და რომლებისთვისაც განმეორებითი კორტიკოსტეროიდული კურსების ჩატარება გამართლებული არ არის.

7.2. პოდაგრის გრძელვადიანი მართვა: დიეტური მოდიფიკაციები

პოდაგრის გრძელვადიანი მართვის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი კომპონენტია დიეტური მოდიფიკაციები და წონის დაკლება (თუ ეს კლინიკურად საჭიროა).¹¹¹

ცხოვრების სტილის რეკომენდებული ცვლილებები მოიცავს (რეკომენდაცია 23)

- ალკოჰოლის, პურინებით მდიდარი საკვების და მაღალი ფრუქტოზის შემცველი პროდუქტების შეზღუდვას

- წონის დაკლებას, როდესაც არსებობს ჭარბი წონის პრობლემა

ეს ჩარევები რეკომენდებულია პოდაგრის მქონე პაციენტებში, როგორც გრძელვადიანი პრევენციის ნაწილი.¹⁴³

თუმცა, აღსანიშნავია, რომ მაღალი ხარისხის მტკიცებულება მწირია და არც დიეტური მოდიფიკაციებისა და საკვები დანამატების გამოყენების ეფექტურობაა საკმარისად დამტკიცებული ქრონიკული პოდაგრის შედეგების გასაუმჯობესებლად.^{159,160}

7.3. ურატდამწევი პრეპარატების ინიცირება

პოდაგრის გრძელვადიანი მართვისთვის ურატდამწევი მკურნალობის დაწყების გადაწყვეტილება უნდა ემყარებოდეს რისკისა და სარგებლის ანალიზს და პაციენტის არჩევანს.¹⁴³

ჩვეულებრივ, ურატდამწევი პრეპარატები ინიშნება იმისათვის, რომ შრატში შარდმჟავას დონე იყოს <360 $\mu\text{მოლ/ლ}$ (<6 მგ/დლ), რათა თავიდან აიცილოს ჭარბი გაჯერება და კრისტალების წარმოქმნა (რეკომენდაცია 24).^{111,143}

უფრო დაბალი სამიზნე დონე <300 $\mu\text{მოლ/ლ}$ (<5 მგ/დლ) რეკომენდებულია (რეკომენდაცია 25) შემდეგი პაციენტებისთვის:¹¹¹

- ტოფუსების ან ქრონიკული პოდაგრული ართრიტის არსებობისას
- ხშირი შეტევების გაგრძელებისას, მიუხედავად იმისა, რომ შარდმჟავას დონე უკვე <360 $\mu\text{მოლ/ლ}$ (<6 მგ/დლ)

ერთმა ორმაგად ბრმა რანდომიზებულმა კონტროლირებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ უფრო ინტენსიურმა შარდმჟავას დონის დაქვეითებამ არ გააუმჯობესა ძვლოვანი ეროზიის მაჩვენებლები ეროზიული პოდაგრის მქონე პაციენტებში 2 წლის შემდეგ.¹⁶¹

ფარმაკოლოგიური ანთების საწინააღმდეგო პროფილაქტიკური თერაპია რეკომენდებულია ყველა პოდაგრის მქონე პაციენტისთვის ურატდამწევი პრეპარატის ინიცირების და დოზის ტიტრაციის პერიოდში (რეკომენდაცია 26).^{111,143}

ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებიდან რეკომენდებულია კოლხიცინი (დაბალი დოზა), ხოლო NSAID-ები ან პერორალური კორტიკოსტეროიდები (დაბალი დოზა) – მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ კოლხიცინი უკუნაჩვენებია, პაციენტს აქვს აუტანლობა ან არაეფექტურია (რეკომენდაცია 27).¹¹¹

ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებით პროფილაქტიკური მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს მინიმუმ 3–6 თვის განმავლობაში, მას შემდეგ რაც მიღწეულია შარდმჟავას სამიზნე დონე (რეკომენდაცია 28).¹⁴³

7.4. ურატდამწევი თერაპიის ხანგრძლივობა და დამყოლობა

დადასტურებული პოდაგრის მქონე პაციენტებმა, რომლებსაც სჭირდებათ ურატდამწევი მკურნალობა, უნდა გააგრძელონ იგი **ხანგრძლივად**, თუ არ აღინიშნება სერიოზული გვერდითი მოვლენა (რეკომენდაცია 29).^{111Error! Bookmark not defined.,143}

მკურნალობისადმი **დამყოლობაზე რეგულარული მონიტორინგი აუცილებელია**, რადგან თერაპიის შეწყვეტის შემდეგ პოდაგრის რეციდივი ხშირია (რეკომენდაცია 30).^{162,163}

7.5. ინფორმაცია პოდაგრის გრძელვადიანი მართვისთვის რეკომენდებული ურატ დამაქვეითებელი მედიკამენტების შესახებ

ქსანტინ-ოქსიდაზას ინჰიბიტორები დანიშვნის რეკომენდაციები (რეკომენდაცია 31) ალოპურინოლი წარმოადგენს ურატდამწევი თერაპიის პირველ რიგის პრეპარატს პოდაგრის მქონე ყველა პაციენტისთვის, მათ შორის მათთვისაც, ვისაც აღინიშნება **ზომიერი ან მძიმე ხარისხის ქრონიკული თირკმლის დაავადება (≥3 სტადია)**.^{143,164}

დოზირების დაწყება და ტიტრაცია: ალოპურინოლით თერაპია შეიძლება დაიწყოს **დაბალი დოზით (≤100 მგ/დღე, ხოლო ≥3 სტადიის თირკმლის ქრონიკული დაავადების შემთხვევაში – უფრო დაბალი დოზით)**.

მკურნალობა შეიძლება დაიწყოს როგორც **პოდაგრის მწვავე შეტევის ეპიზოდის დროს**, ისევე მისი კუპირების შემდეგ, პაციენტის არჩევანიდან და საჭიროებიდან გამომდინარე.¹⁴³

დოზა თანდათან უნდა გაიზარდოს **რამდენიმე კვირის ან თვის განმავლობაში**, რათა მიღწეულ იქნას **შრატში შარდმჟავას სამიზნე დონე <360 μმოლ/ლ (<6 მგ/დღე)**.¹⁴³

თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში **ალოპურინოლის დაწყება რეკომენდებულია დაბალი დოზით**, ჰიპერსენსიტიურობის რისკის გამო.¹⁴³

შესაძლებელია **დოზის ნელ-ნელა მომატება** თირკმლისა და ღვიძლის ფუნქციის მონიტორინგთან ერთად.¹⁶⁵

პროსპექტული კოჰორტული კვლევები მიუთითებს, რომ ალოპურინოლი შეიძლება იყოს ასოცირებული **თირკმლის დაავადების განვითარების შემცირებულ რისკთან**.^{166,167}

მტკიცებულებები: ერთი რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევის საფუძველზე, ალოპურინოლის ხანგრძლივმა თერაპიამ, შრატში შარდმჟავას სამიზნე დონის (<360 μმოლ/ლ) შენარჩუნების გზით, არა მხოლოდ შეამცირა მონოსოდიუმური ურატის კრისტალების დაგროვება, არამედ შეაფერხა **ძვლოვანი ეროზიის პროგრესირება**.¹⁶⁸

ალტერნატივა და გადასვლა ფეზუსოსტატზე: იმ შემთხვევაში თუ სამიზნე შარდმჟავას დონე ვერ მიიღწევა ან პაციენტი ვერ იტანს ალოპურინოლს, განიხილება **ფეზუსოსტატზე გადასვლა**, თანმხლები დაავადებებისა და პაციენტის პრეფერენციების გათვალისწინებით.¹¹¹ (რეკომენდაცია 32)

გენეტიკური რისკი: პაციენტებში, სადაც **HLA-B*5801** ალელის მატარებლობა მაღალია (მაგ., კორეელები თირკმლის უკმარისობით, ჰან-ჩინური ან ტაილანდური წარმოშობის პირები), უნდა განიხილულ იქნას **გენეტიკური სკრინინგი** ალოპურინოლის დაწყებამდე.¹⁴³ ტაივანში ჩატარებულმა დიდმა რეტროსპექტიულმა კვლევამ აჩვენა, რომ ალოპურინოლის ახალ მომხმარებლებში ჰიპერსენსიტიურობის წლიური ინციდენტობა იყო **4.68/1000**, ხოლო სიკვდილიანობა – **0.39/1000**.¹⁶⁹ რისკი მნიშვნელოვნად იზრდებოდა იმ პაციენტებში, რომლებსაც ჰქონდათ **თირკმლის ან გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები** და ალოპურინოლი ჰქონდათ დანიშნული **ასიმპტომური ჰიპერურიკემიისთვის**. შემდგომმა ტაივანურმა კოჰორტულმა კვლევამ აჩვენა, რომ ალოპურინოლი ასოცირდება **კანის გვერდითი რეაქციების 5.5-ჯერ გაზრდილ რისკთან** ფეზუსოსტატთან შედარებით.¹⁷⁰

ფეზუსოსტატის დანიშვნის რეკომენდაციები (რეკომენდაცია 33)

- **ფეზუსოსტატი წარმოადგენს არაპურინულ, სელექტიურ ქსანტინ-ოქსიდაზას ინჰიბიტორს**, რომელიც ამცირებს შარდმჟავას წარმოებას.
- **ფეზუსოსტატი უნდა დაინიშნოს მხოლოდ იმ პაციენტებში**, რომლებმაც:¹⁷¹
 - ვერ მიიღეს შედეგი ალოპურინოლის თერაპიით ან აქვთ აუტანლობა, და
 - ინფორმირებულნი არიან პრეპარატთან ასოცირებული **გულ-სისხლძარღვთა რისკების შესახებ**.
- **პოდაგრის მქონე პაციენტები**, რომლებიც იღებენ ფეზუსოსტატს და აქვთ **გულ-სისხლძარღვთა დაავადების წარსული ან მიმდინარე ისტორია**, მიზანშეწონილია, შესაძლებლობის ფარგლებში, გადავიდნენ ურატშემამცირებელ ალტერნატიულ თერაპიაზე.¹⁴³
- **პაციენტებში**, რომელთაც აქვთ **მნიშვნელოვანი გულ-სისხლძარღვთა დაავადება** (მაგ., მიოკარდიუმის ინფარქტი, ინსულტი ან არასტაბილური სტენოკარდია), ფეზუსოსტატის გამოყენება უნდა იქნას თავიდან აცილებული, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც სხვა თერაპიული ალტერნატივა არ არსებობს.¹⁷²

- ფებუქსოსტატი განიხილება ალოპურინოლთან ერთად როგორც პირველი რიგის თერაპია, პაციენტის თანმხლები დაავადებებისა და პრეფერენციების გათვალისწინებით.¹¹¹
 - იმ შემთხვევაში, თუ შრატში შარდმჟავას სამიზნე დონე ვერ მიიღწევა, ან პაციენტი ალოპურინოლით პირველი რიგის მკურნალობას ვერ აიტანს, განხილული უნდა იქნას ფებუქსოსტატზე გადასვლა.
- იმ შემთხვევაში, თუ ფებუქსოსტატის პირველი რიგის თერაპია ვერ გადაიტანება, მეორე რიგის მკურნალობად უნდა განიხილოს ალოპურინოლი, თანმხლები დაავადებებისა და პაციენტის უპირატესი არჩევანის გათვალისწინებით.¹¹¹
- რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევების მიხედვით, ჰიპერურიკემიით ან პოდაგრით დაავადებულ პაციენტებში, ფებუქსოსტატი უფრო ეფექტურად ამცირებდა შარდმჟავას დონეს, ვიდრე ალოპურინოლი.^{173,174} ღია ეტიკეტის კვლევების მონაცემები მიუთითებს, რომ ეს სარგებელი შენარჩუნებულია 40 თვემდე.¹⁷⁵ თუმცა აღნიშნულ კვლევებში ალოპურინოლი გამოიყენებოდა დოზებით, რომლებიც ნაკლები იყო მისი მაქსიმალურად ნებადართული დოზისგან.

შემდგომმა ორმაგად ბრმა ნაკლები ეფექტურობის კვლევამ (double blind noninferiority Trial) აჩვენა ფებუქსოსტატისა და ალოპურინოლის შედარებითი ეფექტიანობა შეტევების კონტროლში სტანდარტული დოზებით 72 კვირის განმავლობაში.¹⁷⁶

- ფებუქსოსტატის თერაპიის ხშირი არასასურველი ეფექტებია: ღვიძლის ფუნქციური ტესტების მაჩვენებლების მატება, თავის ტკივილი, ჰიპერტენზია, დიარეა და ართრალგია/სახსრების შეშუპება.¹⁷⁷
- ერთ მრავალცენტრულ ნაკლები ეფექტურობის კვლევაში, რომელიც ჩატარდა პაციენტებში პოდაგრით და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებით, ფებუქსოსტატით მკურნალობისას დაფიქსირდა:
 - გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილიანობის უფრო მაღალი მაჩვენებელი, ალოპურინოლთან შედარებით (4.3% vs 3.2%; HR 1.34 [95% CI 1.03–1.73]);
 - ყველა მიზეზით სიკვდილიანობის ზრდა (7.8% vs 6.4%; HR 1.22 [95% CI 1.01–1.47]).¹⁷⁸
 - მიუხედავად ამისა, ფებუქსოსტატი ალოპურინოლს არ ჩამოუვარდებოდა ძირითადი კომპოზიტური გულ-სისხლძარღვთა შედეგის (MACE) მაჩვენებლით.
- შემდგომმა სისტემატურმა მიმოხილვებმა უჩვენა, რომ არც ფებუქსოსტატი და არც ალოპურინოლი არ იყო მნიშვნელოვანად ასოცირებული არტერიული ჰიპერტენზიის, ყველა მიზეზით სიკვდილიანობის, მიოკარდიუმის ინფარქტის ან ინსულტის გაზრდილ რისკთან. ასევე, მკვეთრი განსხვავება არ გამოვლენილა ფებუქსოსტატსა და ალოპურინოლს შორის გულ-სისხლძარღვთა ძირითადი არასასურველი მოვლენების (MACE) კომპოზიტური მაჩვენებლის მიხედვით

(რომელიც მოიცავს გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილს, არალეტალურ მიოკარდიუმის ინფარქტს, არალეტალურ ინსულტს და არასტაბილურ სტენოკარდიას გადაუდებელი კორონარული რევასკულარიზაციით).^{179,180}

ურიკოზურიული აგენტების გამოყენების რეკომენდაციები (რეკომენდაცია 34)

- იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტი ვერ იტანს ალოპურინოლს ან ფებუქსოსტატს, შეიძლება განხილულ იქნას პრობენეციდის ან სულფინპირაზონის დაბალი დოზით დაწყება.¹⁴³
- ურიკოზურიული აგენტები ზრდიან შარდმჟავას რენალურ ექსკრეციას. ისინი უკუნაჩვენებია პაციენტებში შარდმჟავას გადამეტებული პროდუქციით.
- პრობენეციდის ან სულფინპირაზონის დანიშვნამდე აუცილებელია შარდმჟავას განსაზღვრა 24-საათიანი შარდის ნიმუშში.
 - თუ შარდმჟავას ექსკრეცია აღემატება 800 მგ/24 საათში, პრობენეციდი და სულფინპირაზონი უკუნაჩვენებია, ვინაიდან ისინი ზრდიან ურატული ნეფროლითიაზის რისკს.
- პრობენეციდი და სულფინპირაზონი არაეფექტურია თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში.
 - ასეთ შემთხვევაში, რეკომენდებულია ალოპურინოლი ან ფებუქსოსტატი, განსაკუთრებით ზომიერი ან მძიმე ქრონიკული თირკმლის დაავადების (≥3 სტადია) შემთხვევაში.¹⁴³

პეგლოტიკაზას როლი პოდაგრის მართვაში (რეკომენდაცია 35)

- ინტრავენური პეგლოტიკაზა (პეგილირებული რეკომბინანტული ძუძუმწოვრების ურიკაზა) წარმოადგენს ვარიანტს იმ პაციენტებისთვის, რომელთაც:
 - ვერ აღწევნ შრატში შარდმჟავას დონეს <360 მიკრომოლი/ლ (<6 მგ/დლ), და
 - კვლავ აღენიშნებათ ხშირი პოდაგრული შეტევები (≥2 შეტევა წელიწადში), ან
 - აქვთ არადამაკმაყოფილებლად მიმდინარე კანქვეშა ტოფუსები, მიუხედავად სტანდარტული ურატდამწევი პრეპარატების გამოყენებისა.^{143,181,182}
- რისკები და უსაფრთხოების ზომები:
 - პეგლოტიკაზა ასოცირებულია ანაფილაქსიასთან და სერიოზულ ჰიპერმგრძობლობის რეაქციებთან.

- პრეპარატის ადმინისტრირება დასაშვებია მხოლოდ **სპეციალიზებულ სამედიცინო დაწესებულებაში**, კლინიციისტის ზედამხედველობით, რომელსაც აქვს გამოცდილება ინფუზიური რეაქციებისა და ანაფილაქსიის მართვაში.
- **მონიტორინგი:**
 - თითოეული ინფუზიის წინ საჭიროა **შარდმჟავას დონის კონტროლი**.
 - მკურნალობა უნდა შეწყდეს, თუ შარდმჟავას დონე აღემატება 360 მიკრომოლ/ლ (>6 მგ/დლ), განსაკუთრებით თუ ორი თანმიმდევრული გაზომვა აჩვენებს ასეთ მაჩვენებელს.
 - თერაპიული ეფექტის დაკარგვის შემთხვევაში იზრდება **ინფუზიური რეაქციებისა და ანაფილაქსიის რისკი**.
- **დამატებითი რეკომენდაციები:**
 - პაციენტს პარალელურად არ უნდა მიეცეს სხვა ურატდამწევი პრეპარატები, რადგან ისინი გავლენას ახდენენ შარდმჟავას დონეზე.
 - ინფუზიამდე საჭიროა პრემედიკაცია ანტიჰისტამინური საშუალებით და კორტიკოსტეროიდით.
 - პაციენტი უნდა იმყოფებოდეს **მჭიდრო დაკვირვების ქვეშ** ინფუზიის დროს და მის დასრულების შემდეგაც.

8. მონიტორინგი

პოდაგრის მქონე პაციენტების მონიტორინგი ითვალისწინებს შემდეგს (რეკომენდაცია 36):

- **კლინიკური მონიტორინგი**
 - პაციენტებში აუცილებელია **განმეორებითი შეტევების, ტოფუსების განვითარებისა და რადიოგრაფიული ცვლილებების კონტროლი**.
 - ურატდამწევი პრეპარატების მიმღებ პაციენტებში შარდმჟავას დონე უნდა შეფასდეს შემდეგი პერიოდულობით:
 - პირველ ეტაპზე ყოველ 1–3 თვეში ერთხელ,
 - შემდგომში – ყოველ 6–12 თვეში (სამიზნე დონე: <360 მიკრომოლ/ლ [<6 მგ/დლ]).
 - რეკომენდებულია **წლიური მონიტორინგი** იმ პაციენტებში, რომლებიც ურატდამწევ თერაპიას აგრძელებენ სამიზნე დონის მიღწევის შემდეგაც.¹¹¹
- **მედიკამენტების გვერდითი ეფექტების კონტროლი**

- პაციენტები, რომლებიც ხანგრძლივად იღებენ არასტეროიდულ ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებს (NSAIDs) ან კოლხიცინს, ესაჭიროებათ ხანგრძლივი მონიტორინგი
- სრული სისხლის ანალიზი, თირკმლისა და ღვიძლის ფუნქციის ტესტები რეკომენდებულია ყოველ 3–6 თვეში ერთხელ NSAIDs, კოლხიცინისა და ალოპურინოლის მიღებისას.
- ალოპურინოლის დაწყებისას განსაკუთრებული ყურადღება უნდა მიექცეს მედიკამენტით ინდუცირებულ ჰიპერმგრძობელობის სინდრომს, რომელიც შეიძლება გამოვლინდეს ცხელებით, ეოზინოფილით, გავრცელებული გამონაყარით, სახის შეშუპებით და პოლისისტემური დაზიანებით.¹⁸³
- კოლხიცინის გრძელვადიანი გამოყენება შესაძლოა ასოცირებული იყოს ნეირომიოპათიასთან.
- პრობენეციდი ზრდის ნეფროლითიაზის რისკს.¹¹⁴
- მედიკამენტური ურთიერთქმედებები
 - ზემოაღნიშნული მედიკამენტების მიღებისას საყურადღებოა მედიკამენტური ურთიერთქმედების მაღალი ალბათობა, რაც საჭიროებს დოზირების ინდივიდუალურ კორექციას.

9. პროგნოზი

ზოგადი მიმდინარეობა: პოდაგრის შეტევები მტკივნეულია და ზღუდავს ყოველდღიური ფუნქციონირების უნარს, თუმცა თვითლიმიტირებულია. ურატდამწევი პრეპარატებით მკურნალობის არმიღების შემთხვევაში განმეორებითი შეტევის რისკი შეადგენს: **62%** – პირველი წლის განმავლობაში, **78%** – მეორე წლის განმავლობაში, **84%** – მესამე წლის განმავლობაში.¹⁸⁴

არანამკურნალები პოდაგრის დრომ¹⁸⁵ დაახლოებით **2%** პაციენტებში ვითარდება მძიმე ართრიტი, რომელმაც შესაძლოა უნარების შეზღუდვა გამოიწვიოს (ჩვეულებრივ, პირველი შეტევიდან 20 წლის შემდეგ).

ტოფუსები ვითარდება პაციენტების დაახლოებით **50%-ში** – 10 წლის შემდეგ, **72%-ში** – 20 წლის შემდეგ.

მკურნალობის ეფექტი: ადეკვატური თერაპია ეფექტურად თრგუნავს შეტევებსა და მათ რეციდივს, ასევე ხელს უშლის დაავადების გრძელვადიან გართულებებს. ბიუხედავად

ამისა, ურატდამწევი პრეპარატების არჩევანი ამჟამად შეზღუდულია, რაც პრობლემას წარმოადგენს მედიკამენტის აუტანლობისა ან არაეფექტურობის შემთხვევაში. როგორც მწვავე, ისე ქრონიკული პოდაგრის სამკურნალო საშუალებებს ახასიათებთ მნიშვნელოვანი რისკები და გვერდითი მოვლენები.

გავლენა სიკვდილიანობასა და თანმხლებ დაავადებებზე: ზოგადი მოსახლეობის კოჰორტული კვლევის მონაცემებით, ალოპურინოლის დაწყება ზომიერად ამცირებს სიკვდილიანობის რისკს ჰიპერურეიკემიას და პოდაგრის მქონე პაციენტებში.¹⁸⁶ როსპექტული კოჰორტული კვლევები მიუთითებს, რომ ალოპურინოლით თერაპია ასოცირდება თირკმლის დაავადებების ინციდენტობის შემცირებასთან.^{166,167}

10. ოჯახის ექიმის კომპეტენციები და სპეციალისტთან რეფერალის კრიტერიუმები

სპეციალისტთან (რევმატოლოგი, ნეფროლოგი) მიმართვის ჩვენებები მოიცავს შემდეგ მდგომარეობებს:¹⁸⁷

- პოდაგრის დიაგნოზის დადასტურება, განსაკუთრებით, ატიპურად გამოვლენის შემთხვევაში.
- რეფრაქტორული შემთხვევების მართვა, როდესაც:
 - გამწვანებულია მიიღწეს შარდმჟავა მარილების თერაპიული სამიზნე დონე (შრატის შარდმჟავა < 300 მკმოლ/ლ ან 6.0 მგ/დლ–ზე ქვევით).
 - ადექვატური მკურნალობის მიუხედავად, ადგილი აქვს ხშირი, მორეციდივე შეტევების განვითარებას.
 - პაციენტს აღენიშნება პერსისტიული ფორმა და/ან ექსტენსიური პოდაგრული ტოფუსი.
- პაციენტები ნეფროლითიაზით;
- კომპლექსური მკურნალობის ვარიანტების განხილვის მიზნით.

11. ეთიკურ-სამართლებრივი რეკომენდაციები

სიმპტომური და ასიმპტომური ჰიპერურეიკემიის მქონე პაციენტთა გამოვლენისა და სამედიცინო მეთვალყურეობის პროცესში არსებითი მნიშვნელობა აქვს ბაზისური ეთიკური პრინციპების დაცვას. განსაკუთრებით, პაციენტის ავტონომიის პატივისცემას და კლინიკური გადაწყვეტილების პროცესში მისი მონაწილეობის უზრუნველყოფას, ინფორმირებულ თანხმობასა და კონფიდენციალობას. აუცილებელია პაციენტს დეტალურად განემარტოს იმ გამოკვლევების სარგებელი და რისკი, რომლებსაც ვთავაზობთ ჰიპერურეიკემიის დიაგნოსტიკის მიზნით. ასევე, პირადად ეცნობოს გამოკვლევათა შედეგები და მასთან ერთად შემუშავდეს მომდევნო მოქმედების გეგმა. პაციენტის ოჯახის წევრებისა ან ნებისმიერი სხვა პირისთვის გამოკვლევათა პროცედურებისა და მათი შედეგების შესახებ ინფორმაციის

გადაცემა პაციენტის თანხმობის გარეშე (თუ პაციენტს შენარჩუნებული აქვს გაცნობიერებული გადაწყვეტილების უნარი) დაუშვებელია.¹⁸⁸

12. პრაქტიკაში ადაპტაციის და პროტოკოლების შემუშავების რეკომენდაციები

გაიდლაინის პრაქტიკაში ადაპტაციისთვის მნიშვნელოვანია შემდეგი ღონისძიებების განხორციელება:

1. გაიდლაინის დაბეჭდვა და გავრცელება საქართველოს პირველადი ჯანდაცვის ქსელში;
2. გაიდლაინის ელექტრონული ვერსიის განთავსება შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროსა და საოჯახო მედიცინის პროფესიონალთა კავშირის ვებ-გვერდებზე.
3. გაიდლაინის საფუძველზე უწყვეტი სამედიცინო განათლების პროგრამის შემუშავება და სამედიცინო პერსონალისთვის ტრენინგების ორგანიზება;
4. გაიდლაინის პრაქტიკაში დანერგვის შეფასება კლინიკური აუდიტების საშუალებით.

13. ასიმპტომური ჰიპერურიკემიის მართვის პრაქტიკის შეფასებისთვის აუდიტის კრიტერიუმები

სტრუქტურა

- ხელმისაწვდომია შარდმჟავას ლაბორატორიული განსაზღვრა
- ხელმისაწვდომია eGFR-ის განსაზღვრა
- არსებობს გულ-სისხლძარღვთა რისკის შეფასების ინსტრუმენტი (SCORE2 ან სხვა)
- ოჯახის ექიმი ფლობს ალოპურინოლის დოზირების და ტიტრაციის პროტოკოლს
- ხელმისაწვდომია სპეციალისტთან კონსულტაცია (ნეფროლოგი/რევმატოლოგი)

პროცესი

- ჰიპერურიკემია სწორად დადასტურებულია (≥ 7 მგ/დლ მამაკაცებში; ≥ 6 მგ/დლ ქალებში)
- შესრულებულია რისკ-ფაქტორების შეფასება
- განხორციელებულია მედიკამენტური რეჟიმის გადახედვა (თიაზიდები, დიურეტიკები და სხვ.)
- გაცემულია და დოკუმენტირებული არაფარმაკოლოგიური რეკომენდაციები (დიეტა, ალკოჰოლი, წონა)
- ფარმაკოთერაპია დანიშნულია მხოლოდ დასაბუთებული ჩვენების შემთხვევაში (მაღალი CV რისკი, CKD, სპეციალისტის შეთანხმება)
- ალოპურინოლის დოზა კორექტირებულია eGFR-ის მიხედვით
- მონიტორინგი ტარდება მინიმუმ წელიწადში 2-ჯერ

გამოსავალი

- პაციენტების %, რომელთაგანაც მიღწეულია შარდმჟავას <6 მგ/დლ
- მაღალი კარდიო ვასკულური რისკის პაციენტების %, რომელთაგანაც მიღწეულია <5 მგ/დლ

14. პოდაგრის მართვის პრაქტიკის შეფასებისთვის აუდიტის კრიტერიუმები

სტრუქტურა

- დაწესებულებაში ხელმისაწვდომია პოდაგრის დიაგნოსტიკისთვის აუცილებელი ლაბორატორიული კვლევები, მათ შორის შარდმჟავა, კრეატინინი და eGFR, რაც უზრუნველყოფს როგორც დიაგნოზის დადასტურებას, ისე ურატდამწევი თერაპიის უსაფრთხო მართვას.
- უზრუნველყოფილია პოდაგრის მწვავე შეტევის სამკურნალო და ურატდამწევი პრეპარატების (NSAID, კოლხიცინი, გლუკოკორტიკოსტეროიდი, ალოპურინოლი) უწყვეტი ხელმისაწვდომობა პირველადი ჯანდაცვის დონეზე.
- დაწესებულებაში არსებობს და კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგილია პოდაგრის მართვის წერილობითი პროტოკოლი, რომელიც მოიცავს მწვავე შეტევის მართვას, ურატდამწევი თერაპიის ინიცირებისა და ტიტრაციის ალგორითმს, ასევე სპეციალისტთან დროული რეფერალის მექანიზმს.

პროცესი

- პოდაგრის გამო პაციენტების რა პროცენტი გაიგზავნა სპეციალისტთან კონსულტაციაზე
- პოდაგრით პაციენტების რა პროცენტში მოხდა ცხოვრების სტილის მოდიფიკაცია
- პოდაგრით პაციენტების რა პროცენტში მოხდა კომორბიდული დარღვევების შეფასება და მკურნალობა (შაქრიანი დიაბეტი, ჰიპერტენზია და კარდიოვასკულური რისკ-ფაქტორები)
- პოდაგრის გამო პაციენტების რა პროცენტს დაუნიშნა ოჯახის ექიმმა პრევენციული მკურნალობა
- პოდაგრის გამო პაციენტების რა პროცენტს დაუნიშნა ოჯახის ექიმმა შერჩევის პირველი რიგის მკურნალობა
- პოდაგრის გამო პაციენტების რა პროცენტს დაუნიშნა ოჯახის ექიმმა შერჩევის მეორე რიგის მკურნალობა
- პოდაგრის გამო პაციენტების რა პროცენტს უტარდება მიმდინარე მეთვალყურეობა

გამოსავალი

- პაციენტების რა პროცენტს დასჭირდა პოდაგრული შეტევის გამო ჰოსპიტალიზაცია

- პაციენტების პროცენტი, რომელიც აგრძელებს ურატების დამაქვეითებელ თერაპიას 12 თვე და მეტის განმავლობაში
- პაციენტების პროცენტი, რომელთანაც შრატის შარდმჟავას მაჩვენებელი ნაკლებია 6 მგ/დლ

15. გაიდლაინის გადასინჯვის და განახლების ვადა

გაიდლაინის გადახედვა მოხდება 2028 წელს, ან მანამდე განახლებული მტკიცებულებების გამოქვეყნების შემთხვევაში.

16. გაიდლაინის მიღების ხერხი/წყარო

გაიდლაინი მომზადდა შემდეგი წყაროების საფუძველზე. ასიმპტომური ჰიპერურიკემიის მედიკამენტური მკურნალობის თაობაზე რეკომენდაციები გადმოტანილია უცვლელად იაპონიის პოდაგრის და შარდმჟავას და ნუკლეინის მჟავას საზოგადოების 2019 წლის გაიდლაინიდან. ძირითადი გაიდლაინების და პუბლიკაციების ჩამონათვალი შემდეგია:

1. Japanese Society of Gout and Uric & Nucleic Acids 2019 Guidelines for Management of Hyperuricemia and Gout 3rd edition
https://www.jstage.jst.go.jp/article/gnamtsunyo/44/Supplement/44_sp-1/article
2. 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.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3683400/>
3. Li, Q. et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open* 9, e026677 (2019).
<https://bmjopen.bmj.com/content/9/8/e026677.long>
4. Valsaraj, R. et al. Management of asymptomatic hyperuricemia: Integrated Diabetes & Endocrine Academy (IDEA) consensus statement. *Diabetes Metab. Syndr.: Clin. Res. Rev.* 14, 93–100 (2020). <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402120300084?via%3Dihub>
5. Borghi C, Domienik-Karłowicz J, Tykarski A, Filipiak KJ, Jaguszewski MJ, Narkiewicz K, Barylski M, Mamcarz A, Wolf J, Mancina G. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2023 update. *Cardiol J.* 2024;31(1):1-14. doi: 10.5603/cj.98254. Epub 2023 Dec 29. PMID: 38155566; PMCID: PMC10919576.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10919576/>
6. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med.* 2020; 80: 1–11, doi: 10.1016/j.ejim.2020.07.006, indexed in Pubmed: 32739239.

7. British Medical Journal, Best Practice, Gout, Updated in November 2022
<https://www.bmj.com/company/georgia/>

8. Ahn EY, So MW. The pathogenesis of gout. J Rheum Dis 2025;32:8-16.
<https://doi.org/10.4078/jrd.2024.0054>

17. ალტერნატიული გაიდლაინი

ალტერნატიული გაიდლაინი არ არსებობს.

18. ავტორთა ჯგუფი

გაიდლაინი მოამზადა ააიპ საქართველოს საოჯახო მედიცინის ასოციაციამ ააიპ საქართველოს ჰიპერტენზიის საზოგადოებასთან თანამშრომლობით.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Du, L., Zong, Y., Li, H. et al. Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy. *Sig Transduct Target Ther* 9, 212 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01916-y>
2. Japanese Society of Gout and Uric & Nucleic Acids 2019 Guidelines for Management of Hyperuricemia and Gout 3rd edition, Gout and Uric & Nucleic Acids Vol.44 Supplement (2020)
3. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987; 82:421.
4. Langford HG, Blafox MD, Borhani NO, et al. Is thiazide-produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Arch Intern Med* 1987; 147:645.
5. Johnson RJ, Feig DI, Herrera-Acosta J, Kang DH. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45:18.
6. 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.
7. 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.
8. Yamanaka H, Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2011; 30:1018.
9. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:29.
10. Lin KC, Lin HY, Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J Rheumatol* 2000; 27:1045.
11. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2018; 71:851
12. Bannasch D, Safra N, Young A, et al. Mutations in the SLC2A9 gene cause hyperuricosuria and hyperuricemia in the dog. *PLoS Genet.* 2008; 4(11): e1000246, doi: [10.1371/journal.pgen.1000246](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000246), indexed in Pubmed: [18989453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18989453/).
13. Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012; 19(6): 358–371, doi: [10.1053/j.ackd.2012.07.009](https://doi.org/10.1053/j.ackd.2012.07.009), indexed in Pubmed: [23089270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23089270/).
14. 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(10): 3136–3141, doi: [10.1002/art.30520](https://doi.org/10.1002/art.30520), indexed in Pubmed: [21800283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21800283/).
15. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the united states and decadal trends: the national health and nutrition examination survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(6): 991–999, doi: [10.1002/art.40807](https://doi.org/10.1002/art.40807), indexed in Pubmed: [30618180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30618180/).
16. Centola M, Maloberti A, Castini D, et al. Impact of admission serum acid uric levels on in-hospital outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Eur J Intern Med.* 2020; 82: 62–67, doi: [10.1016/j.ejim.2020.07.013](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.07.013), indexed in Pubmed: [32709548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32709548/).
17. Maloberti A, Bossi I, Tassistro E, et al. Uric acid in chronic coronary syndromes: Relationship with coronary artery disease severity and left ventricular diastolic parameter. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021; 31(5): 1501–1508, doi: [10.1016/j.numecd.2021.01.023](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.01.023), indexed in Pubmed: [33810962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33810962/).
18. Maloberti A, Qualliu E, Occhi L, et al. Hyperuricemia prevalence in healthy subjects and its relationship with cardiovascular target organ damage. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021; 31(1): 178–185, doi: [10.1016/j.numecd.2020.08.015](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.08.015), indexed in Pubmed: [32994122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32994122/).
19. Piao W, Zhao L, Yang Y, et al. The prevalence of hyperuricemia and its correlates among adults in China: results from CNHS 2015–2017. *Nutrients.* 2022; 14(19), doi: [10.3390/nu14194095](https://doi.org/10.3390/nu14194095), indexed in Pubmed: [36235748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36235748/).
20. Kumar AUA, Browne LD, Li X, et al. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish health system from 2006-2014: A cohort study. *PLoS One.* 2018; 13(5): e0198197, doi: [10.1371/journal.pone.0198197](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198197), indexed in Pubmed: [29852506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29852506/).

-
21. Tsai CW, Lin SY, Kuo CC, et al. Serum uric acid and progression of kidney disease: a longitudinal analysis and mini-review. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0170393, doi: [10.1371/journal.pone.0170393](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170393), indexed in Pubmed: [28107415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28107415/).
22. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Kardiol Pol*. 2019; 77(2): 71–159, doi: [10.5603/KP.2019.0018](https://doi.org/10.5603/KP.2019.0018), indexed in Pubmed: [30816983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30816983/).
23. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA): Erratum. *J Hypertens*. 2024; 41(12): 1874–2071, doi: [10.1097/HJH.0000000000003621](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003621), indexed in Pubmed: [38033262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38033262/).
24. 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.
25. Borghi C, Domienik-Karłowicz J, Tykarski A, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. *Cardiol J*. 2021;28(1):1–14. doi: [10.1097/HJH.000000000000161](https://doi.org/10.1097/HJH.000000000000161).
26. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens*. 2014;32(6):1237–1244. doi: [10.1097/HJH.000000000000161](https://doi.org/10.1097/HJH.000000000000161).
27. Virdis A, Masi S, Casiglia E, et al. Identification of the uric acid thresholds predicting an increased total and cardiovascular mortality over 20 years. *Hypertension*. 2020;75(2):302–308. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643)
28. Muiesan ML, Agabiti Rosei C, Paini A, et al. Serum uric acid and left ventricular mass index independently predict cardiovascular mortality: The uric acid right for heart health (URRAH) project. *Eur J Intern Med*. 2023; 114: 58–65, doi: [10.1016/j.ejim.2023.04.010](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.04.010), indexed in Pubmed: [37098447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37098447/).
29. Masulli M, D'Elia L, Angeli F, et al. Serum uric acid levels threshold for mortality in diabetic individuals: The URic acid Right for heArt Health (URRAH) project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022; 32(5): 1245–1252, doi: [10.1016/j.numecd.2022.01.028](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.01.028), indexed in Pubmed: [35282979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35282979/).
30. Ungar A, Rivasi G, Di Bari M, et al. The association of uric acid with mortality modifies at old age: data from the uric acid right for heart health (URRAH) study. *J Hypertens*. 2022; 40(4): 704–711, doi: [10.1097/HJH.0000000000003068](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003068), indexed in Pubmed: [34939996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34939996/).
31. Muiesan ML, Salvetti M, Virdis A, et al. Serum uric acid, predicts heart failure in a large Italian cohort: search for a cut-off value the URic acid Right for heArt Health study. *J Hypertens*. 2021; 39(1): 62–69, doi: [10.1097/HJH.0000000000002589](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002589), indexed in Pubmed: [32694342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694342/).
32. Virdis A, Masi S, Casiglia E, et al. Identification of the uric acid thresholds predicting an increased total and cardiovascular mortality over 20 years. *Hypertension*. 2020; 75(2): 302–308, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643), indexed in Pubmed: [31813345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813345/).
33. Mengozzi A, Pugliese NR, Desideri G, et al. Serum uric acid predicts all-cause and cardiovascular mortality independently of hypertriglyceridemia in cardiometabolic patients without established CV disease: a sub-analysis of the URic acid Right for heArt Health (URRAH) study. *Metabolites*. 2023; 13(2), doi: [10.3390/metabo13020244](https://doi.org/10.3390/metabo13020244), indexed in Pubmed: [36837863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36837863/).
34. Casiglia E, Tikhonoff V, Virdis A, et al. Serum uric acid and fatal myocardial infarction: detection of prognostic cut-off values: The URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) study. *J Hypertens*. 2020; 38(3): 412–419, doi: [10.1097/HJH.0000000000002287](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002287), indexed in Pubmed: [31644519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31644519/).
35. Tikhonoff V, Casiglia E, Spinella P, et al. Identification of a plausible serum uric acid cut-off value as prognostic marker of stroke: the Uric Acid Right for Heart Health (URRAH) study. *J Hum Hypertens*. 2022; 36(11): 976–982, doi: [10.1038/s41371-021-00613-5](https://doi.org/10.1038/s41371-021-00613-5), indexed in Pubmed: [34588603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34588603/).
36. Muszyński P, Dąbrowski EJ, Paślawska M, et al. Hyperuricemia as a risk factor in hypertension among patients with very high cardiovascular risk. *Healthcare (Basel)*. 2023; 11(17), doi: [10.3390/healthcare11172460](https://doi.org/10.3390/healthcare11172460), indexed in Pubmed: [37685494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37685494/).
37. Saito Y, Tanaka A, Node K, et al. Uric acid and cardiovascular disease: a clinical review. *J Cardiol*. 2021; 78(1): 51–57, doi: [10.1016/j.jjcc.2020.12.013](https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.12.013), indexed in Pubmed: [33388217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33388217/).
38. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med*. 2020; 80: 1–11, doi: [10.1016/j.ejim.2020.07.006](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.07.006), indexed in Pubmed: [32739239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32739239/).
39. Moshkovits Y, Tiosano S, Kaplan A, et al. Serum uric acid significantly improves the accuracy of cardiovascular risk score models. *Eur J Prev Cardiol*. 2023; 30(7): 524–532, doi: [10.1093/eurjpc/zwac275](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac275), indexed in Pubmed: [36378558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36378558/).

-
40. Obrycki Ł, Feber J, Brzezińska G, et al. Evolution of isolated systolic hypertension with normal central blood pressure in adolescents-prospective study. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36(2): 361–371, doi: [10.1007/s00467-020-04731-z](https://doi.org/10.1007/s00467-020-04731-z), indexed in Pubmed: [32880746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32880746/).
41. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA): Erratum. *J Hypertens*. 2024; 41(12): 1874–2071, doi: [10.1097/HJH.0000000000003621](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003621), indexed in Pubmed: [38033262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38033262/).
42. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2016; 375(10): 919–931, doi: [10.1056/NEJMoa1606599](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606599), indexed in Pubmed: [27571048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27571048/).
43. Kanbay A, Inonu H, Solak Y, et al. Uric acid as a potential mediator of cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur J Intern Med*. 2014; 25(5): 471–476, doi: [10.1016/j.ejim.2014.04.005](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.04.005), indexed in Pubmed: [24793835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24793835/).
44. Chen Q, Lin G, Chen L, et al. Does continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea improves uric acid? A meta-analysis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 4584936, doi: [10.1155/2019/4584936](https://doi.org/10.1155/2019/4584936), indexed in Pubmed: [31636804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31636804/).
45. Wang A, Tian X, Wu S, et al. Metabolic factors mediate the association between serum uric acid to serum creatinine ratio and cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(23):e023054. doi: 10.1161/JAHA.121.023054.
46. Maloberti A, Biolcati M, Ruzzenenti G, et al. The role of uric acid in acute and chronic coronary syndromes. *J Clin Med*. 2021;10(20) doi: 10.3390/jcm10204750
47. Mackenzie I, Hawkey C, Ford I, et al. Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-end-point trial. *Lancet*. 2022;400(10359):1195–1205. doi: 10.1016/s0140-6736(22)01657-9.
48. Mackenzie IS, Ford I, Walker A, et al. Multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded end point trial of the efficacy of allopurinol therapy in improving cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease: protocol of the ALL-HEART study. *BMJ Open*. 2016;6(9):e013774. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013774
49. Akashi N, Kuwabara M, Matoba T, et al. Hyperuricemia predicts increased cardiovascular events in patients with chronic coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: A nationwide cohort study from Japan. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1062894. doi: 10.3389/fcvm.2022.1062894.
50. Okura T, Higaki J, Kurata M, et al. Elevated serum uric acid is an independent predictor for cardiovascular events in patients with severe coronary artery stenosis: subanalysis of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study. *Circ J*. 2009;73(5):885–891. doi: 10.1253/circj.cj-08-0828
51. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens*. 2014;32(6):1237–1244. doi: 10.1097/HJH.000000000000161
52. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(1):102–110. doi: 10.1002/acr.20344.
53. Bombelli M, Toso E, Peronio M, Fodri D, Volpe M, Brambilla G, Facchetti R, Sega R, Grassi G, Mancia G. The Pamela study: main findings and perspectives. *Curr Hypertens Rep*. 2013 Jun;15(3):238-43. doi: 10.1007/s11906-013-0348-1. PMID: 23609611.
54. Masanari Kuwabara, Koichiro Niwa, Ichiro Hisatome, Takahiko Nakagawa, Carlos A. Roncal-Jimenez, Ana Andres-Hernando, Petter Bjornstad, and Richard J. Johnson, Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases: Five-Year Japanese Cohort Study, *Hypertension*, Volume 69, Number 6
55. Borghi C, Domienik-Karłowicz J, Tykarski A, Filipiak KJ, Jaguszewski MJ, Narkiewicz K, Baryliski M, Mamcarz A, Wolf J, Mancia G. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2023 update. *Cardiol J*. 2024;31(1):1-14. doi: 10.5603/cj.98254. Epub 2023 Dec 29. PMID: 38155566; PMCID: PMC10919576.
56. Paul, B. J., Anoopkumar, K. & Krishnan, V. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? *Clin. Rheumatol*. **36**, 2637–2644 (2017)
57. Valsaraj, R. et al. Management of asymptomatic hyperuricemia: Integrated Diabetes & Endocrine Academy (IDEA) consensus statement. *Diabetes Metab. Syndr.: Clin. Res. Rev*. **14**, 93–100 (2020).
58. Mitnala, S. et al. Clinical and genetic features of diuretic-associated gout: a case-control study. *Rheumatology* **55**, 1172–1176 (2016).
59. Levy, G. & Cheetham, T. C. Is It Time to Start Treating Asymptomatic Hyperuricemia? *Am. J. Kidney Dis*. **66**, 933–935 (2015).

-
60. Li, L., Zhang, Y. & Zeng, C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *Am. J. Transl. Res.* **12**, 3167–3181 (2020).
61. Weaver, V. M. et al. Associations of uric acid with polymorphisms in the delta-aminolevulinic acid dehydratase, vitamin D receptor, and nitric oxide synthase genes in Korean lead workers. *Environ. Health Perspect.* **113**, 1509–1515 (2005).
62. Zhang, Y. & Qiu, H. Folate, Vitamin B6 and Vitamin B12 Intake in Relation to Hyperuricemia. *J. Clin. Med.* **7**, 210 (2018).
63. Qin, X. et al. Folic acid therapy reduces serum uric acid in hypertensive patients: a substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT). *Am. J. Clin. Nutr.* **105**, 882–889 (2017).
64. Liu, X., Wang, X. & Cui, L. Association between Oral vitamin C supplementation and serum uric acid: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement. Ther. Med.* **60**, 102761 (2021).
65. Piani, F., Agnoletti, D. & Borghi, C. Advances in pharmacotherapies for hyperuricemia. *Expert Opin. Pharmacother.* **24**, 737–745 (2023).
66. Adomako, E. & Moe, O. W. Uric Acid and Urate in Urolithiasis: The Innocent Bystander, Instigator, and Perpetrator. *Semin. Nephrol.* **40**, 564–573 (2020).
67. Deng, H. et al. Asymptomatic hyperuricemia associated with increased risk of nephrolithiasis: a cross-sectional study. *BMC Public Health* **23**, 1525 (2023).
68. Polish Society of Hypertension 2019 Guidelines for the Management of Hypertension Part 1–7, Recommendations of the Polish Society of Hypertension
69. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(1): 29–42, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-209707](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707), indexed in Pubmed: [27457514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27457514/).
70. Kochanowska A, Rusztyn P, Szczerkowska K, et al. Sodium-Glucose cotransporter 2 inhibitors to decrease the uric acid concentration—a novel mechanism of action. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023; 10(7): 268, doi: [10.3390/jcdd10070268](https://doi.org/10.3390/jcdd10070268), indexed in Pubmed: [37504524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37504524/).
71. Deeks ED. Lesinurad: a review in hyperuricaemia of gout. *Drugs Aging.* 2017; 34(5): 401–410, doi: [10.1007/s40266-017-0461-y](https://doi.org/10.1007/s40266-017-0461-y), indexed in Pubmed: [28425024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28425024/).
72. Pérez-Ruiz F, Jansen T, Tausche AK, et al. Efficacy and safety of lesinurad for the treatment of hyperuricemia in gout. *Drugs Context.* 2019; 8: 212581, doi: [10.7573/dic.212581](https://doi.org/10.7573/dic.212581), indexed in Pubmed: [31191704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31191704/).
73. Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, et al. Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol (a us-based study). *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(1): 203–212, doi: [10.1002/art.39840](https://doi.org/10.1002/art.39840), indexed in Pubmed: [27564409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27564409/).
74. British Medical Journal, Best Practice, Gout, Updated in November 2022
75. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Jul;16(7):380-90.
76. Global, regional, and national burden of gout, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021 Cross, Marita et al. *The Lancet Rheumatology*, Volume 6, Issue 8, e507 - e517
77. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: the National Health And Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jun;71(6):991-9.
78. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, et al. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(3):237-42.
79. 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 Apr;74(4):661-7.
80. Hak AE, Curhan GC, Grodstein F, et al. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jul;69(7):1305-9.
81. Champion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med.* 1987;82:421-426.
82. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med.* 2005;143:499-516.
83. Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, et al. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford).* 2017 May 1;56(5):679-88.
84. Afridi SM, Reddy S, Raja A, et al. Gout due to tacrolimus in a liver transplant recipient. *Cureus.* 2019 Mar 13;11(3):e4247.
85. Evans PL, Prior JA, Belcher J, et al. Obesity, hypertension and diuretic use as risk factors for incident gout: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Arthritis Res Ther.* 2018 Jul

5;20(1):136.

- 86 Li R, Yu K, Li C. Dietary factors and risk of gout and hyperuricemia: a meta-analysis and systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018;27(6):1344-56.
- 87 Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004;350:1093-1103.
- 88 Major TJ, Topless RK, Dalbeth N, et al. Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population based cohorts. *BMJ*. 2018 Oct 10;363:k3951.
- 89 Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the Health Professionals Follow-up Study. *Arch Intern Med*. 2005;165:742-748.
- 90 Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, et al. Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in obesity-insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol*. 1995;142:288-294.
91. Ahn EY, So MW. **The pathogenesis of gout.** *J Rheum Dis* 2025;32:8-16. <https://doi.org/10.4078/jrd.2024.0054>
- 92 .Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440:237-241.
93. Johnson RJ, Rideout BA. Uric acid and diet - insights into the epidemic of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1071-1073.
94. Wu XW, Lee CC, Muzny DM, et al. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86:9412-9416.
95. Wu XW, Muzny DM, Lee CC, et al. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol*. 1992;34:78-84.
96. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2039-52.
97. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med*. 1987;82:421-426.
98. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum*. 2004;51:321-325.
99. Fam AG, Stein J, Rubenstein J. Gouty arthritis in nodal osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1996;23:684-689.
100. Yagnik DR, Hillyer P, Marshall D, et al. Noninflammatory phagocytosis of monosodium urate monohydrate crystals by mouse macrophages. Implications for the control of joint inflammation in gout. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1779-1789.
101. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, et al. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest*. 1995 Aug;96(2):994-1002.
102. Terkeltaub R, Zachariae C, Santoro D, et al. Monocyte-derived neutrophil chemotactic factor/interleukin-8 is a potential mediator of crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum*. 1991;34:894-903.
103. Nishimura A, Akahoshi T, Takahashi M, et al. Attenuation of monosodium urate crystal-induced arthritis in rabbits by a neutralizing antibody against interleukin-8. *J Leukoc Biol*. 1997;62:444-449.
104. Liu R, Liote F, Rose DM, et al. Proline-rich tyrosine kinase 2 and Src kinase signaling transduce monosodium urate crystal-induced nitric oxide production and matrix metalloproteinase 3 expression in chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 2004;50:247-258.
105. Bouchard L, de Medicis R, Lussier A, et al. Inflammatory microcrystals alter the functional phenotype of human osteoblast-like cells in vitro: synergism with IL-1 to overexpress cyclooxygenase-2. *J Immunol*. 2002;168:5310-5317.
- 106 Akashi A, Nakayama A, Kamatani Y, et al. A common variant of LDL receptor related protein 2 (LRP2) gene is associated with gout susceptibility: a meta-analysis in a Japanese population. *Hum Cell*. 2020 Apr;33(2):303-7.
- 107 Zhou Z, Li Z, Wang C, et al. Common variants in the SLC28A2 gene are associated with serum uric acid level and hyperuricemia and gout in Han Chinese. *Hereditas*. 2019 Jan 16;156:4.
108. Nakayama A, Nakatochi M, Kawamura Y, et al. Subtype-specific gout susceptibility loci and enrichment of selection pressure on ABCG2 and ALDH2 identified by subtype genome-wide meta-analyses of clinically defined gout patients. *Ann Rheum Dis*. 2020 May;79(5):657-65.
109. Kawaguchi M, Nakayama A, Aoyagi Y, et al. Both variants of A1CF and BAZ1B genes are associated with gout susceptibility: a replication study and meta-analysis in a Japanese population. *Hum Cell*. 2021 Mar;34(2):293-9.

-
110. Lukkunaprasit T, Rattanasiri S, Turongkaravee S, et al. The association between genetic polymorphisms in ABCG2 and SLC2A9 and urate: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2020 Oct 21;21(1):210.
- 111 National Institute for Health and Care Excellence. Gout: diagnosis and management. Jun 2022 [internet publication]. Full text (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng219>)
- 112 Qaseem A, McLean RM, Starkey M, et al. Diagnosis of acute gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Jan 3;166(1):52-7.
113. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum*. 1977;20:895-900.
114. Hainer BL, Matheson E, Wilkes RT. Diagnosis, treatment, and prevention of gout. *Am Fam Physician*. 2014 Dec 15;90(12):831-6.
115. Bădulescu M, Macovei L, Rezuş E. Acute gout attack with normal serum uric acid levels. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2014 Oct-Dec;118(4):942-5.
116. Lee YH, Song GG. Diagnostic accuracy of ultrasound in patients with gout: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Apr;47(5):703-9.
117. Zhang Q, Gao F, Sun W, et al. The diagnostic performance of musculoskeletal ultrasound in gout: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jul 6;13(7):e0199672.
118. American College of Radiology. ACR appropriateness criteria: chronic extremity joint pain - suspected inflammatory arthritis. 2016
119. Carotti M, Salaffi F, Filippucci E, et al. Clinical utility of dual energy computed tomography in gout: current concepts and applications. *Acta Biomed*. 2020 Jul 13;91(8-s):116-24.
120. Ramon A, Bohm-Sigrand A, Pottecher P, et al. Role of dual-energy CT in the diagnosis and follow-up of gout: systematic analysis of the literature. *Clin Rheumatol*. 2018 Mar;37(3):587-95.
121. Chen J, Liao M, Zhang H, et al. Diagnostic accuracy of dual-energy CT and ultrasound in gouty arthritis: a systematic review. *Z Rheumatol*. 2017 Oct;76(8):723-9.
122. Yu Z, Mao T, Xu Y, et al. Diagnostic accuracy of dual-energy CT in gout: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol*. 2018 Dec;47(12):1587-93.
123. Carotti M, Salaffi F, Filippucci E, et al. Clinical utility of dual energy computed tomography in gout: current concepts and applications. *Acta Biomed*. 2020 Jul 13;91(8-s):116-24.
124. Gamala M, Jacobs JWG, van Laar JM. The diagnostic performance of dual energy CT for diagnosing gout: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Dec 1;58(12):2117-21.
125. Sivera F, Andrés M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):328-35.
126. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1301-1311.
127. Rettenbacher T, Ennemoser S, Weirich H, et al. Diagnostic imaging of gout: comparison of high-resolution US versus conventional X-ray. *Eur Radiol*. 2008 Mar;18(3):621-30.
128. Li R, Yu K, Li C. Dietary factors and risk of gout and hyperuricemia: a meta-analysis and systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018;27(6):1344-56.
129. Major TJ, Topless RK, Dalbeth N, et al. Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population based cohorts. *BMJ*. 2018 Oct 10;363:k3951.
130. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004;350:1093-1103.
131. Abhishek A, Courtney P, Jenkins W, et al. Brief report: monosodium urate monohydrate crystal deposits are common in asymptomatic sons of patients with gout: the Sons of Gout Study. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Nov;70(11):1847-52.
132. Kuo CF, Grainge MJ, See LC, et al. Familial aggregation of gout and relative genetic and environmental contributions: a nationwide population study in Taiwan. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):369-74.
133. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004;350:1093-1103.
134. 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.
135. Evans PL, Prior JA, Belcher J, et al. Obesity, hypertension and diuretic use as risk factors for incident gout: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Arthritis Res Ther*. 2018 Jul 5;20(1):136.

-
136. Zhou Z, Li Z, Wang C, et al. Common variants in the SLC28A2 gene are associated with serum uric acid level and hyperuricemia and gout in Han Chinese. *Hereditas*. 2019 Jan 16;156:4.
 137. Nakayama A, Nakatochi M, Kawamura Y, et al. Subtype-specific gout susceptibility loci and enrichment of selection pressure on ABCG2 and ALDH2 identified by subtype genome-wide meta-analyses of clinically defined gout patients. *Ann Rheum Dis*. 2020 May;79(5):657-65.
 138. Wilson JM, Young AB, Kelley WN. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase deficiency. The molecular basis of the clinical syndromes. *N Engl J Med*. 1983 Oct 13;309(15):900-10.
 139. Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, et al. Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in obesity-insulin resistance syndrome. *The Normative Aging Study. Am J Epidemiol*. 1995;142:288-294.
 140. Ter Maaten JC, Voorburg A, Heine RJ, et al. Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinaemia in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)*. 1997;92:51-58.
 141. Prebis JW, Gruskin AB, Polinsky MS, et al. Uric acid in childhood essential hypertension. *J Pediatr*. 1981;98:702-707.
 142. Li X, Li L, Xing Y, et al. Diabetes mellitus is associated with a lower risk of gout: a meta analysis of observational studies. *J Diabetes Res*. 2020;2020:5470739.
 143. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):744-60.
 144. Billy CA, Lim RT, Ruospo M, et al. Corticosteroid or nonsteroidal antiinflammatory drugs for the treatment of acute gout: a systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2018 Jan;45(1):128-36.
 145. Zhang X, Tang Y, Wang M, et al. The clinical efficacy of urate-lowering therapy in acute gout: a meta analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2021 Feb;40(2):701-10.
 146. Hill EM, Sky K, Sit M, et al. Does starting allopurinol prolong acute treated gout? A randomized clinical trial. *J Clin Rheumatol*. 2015 Apr;21(3):120-5.
 147. 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 Nov;125(11):1126-34.
 148. Qaseem A, Harris RP, Forciea MA, et al; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Jan 3;166(1):58-68.
 149. van Durme CM, Wechalekar MD, Landewé RB, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Dec 9;12:CD010120.
 150. Li M, Yu C, Zeng X. Comparative efficacy of traditional non-selective NSAIDs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with acute gout: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020 Sep 10;10(9):e036748.
 151. Curiel RV, Guzman NJ. Challenges associated with the management of gouty arthritis in patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:166-178.
 152. van Durme CM, Wechalekar MD, Landewé RB, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Dec 9;12:CD010120.
 153. McKenzie BJ, Wechalekar MD, Johnston RV, et al. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Aug 26;8:CD006190.
 154. Stewart S, Yang KCK, Atkins K, et al. Adverse events during oral colchicine use: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2020 Feb 13;22(1):28.
 155. Singer A, Grinshpun-Cohen J, Sagi-Dain L. Colchicine treatment increases the risk for fetal chromosomal aberrations - an observational study and systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 May 14;60(5):2342-7.
 156. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, et al. Anakinra for the treatment of acute gout flares: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan 2
 157. Saag K, So A, Khanna P, et al. THU0409 a randomized, phase 2 study evaluating the efficacy and safety of anakinra in difficult-to-treat acute gouty arthritis: the anaGO study. 2020;79 (Suppl 1):442.
 158. 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;71:1839-1848.
 159. Moi JH, Sriranganathan MK, Edwards CJ, et al. Lifestyle interventions for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD010039.
 160. Andrés M, Sivera F, Buchbinder R, et al. Dietary supplements for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 12;11:CD010156.

-
161. Dalbeth N, Doyle AJ, Billington K, et al. Intensive serum urate lowering with oral urate-lowering therapy for erosive gout: a randomized double-blind controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Jun;74(6):1059-69.
 162. Yin R, Li L, Zhang G, et al. Rate of adherence to urate-lowering therapy among patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018 Apr 10;8(4):e017542.
 163. Beslon V, Moreau P, Maruani A, et al. Effects of discontinuation of urate-lowering therapy: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2018 Mar;33(3):358-66.
 164. Wei J, Choi HK, Neogi T, et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality among patients with gout and concurrent chronic kidney disease : a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2022 Apr;175(4):461-70.
 165. 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;64:2529-2536.
 166. Vargas-Santos AB, Peloquin CE, Zhang Y, et al. Association of chronic kidney disease with allopurinol use in gout treatment. *JAMA Intern Med*. 2018 Nov 1;178(11):1526-33.
 167. Krishnan E, Akhras KS, Sharma H, et al. Serum urate and incidence of kidney disease among veterans with gout. *J Rheumatol*. 2013;40:1166-1172.
 168. Dalbeth N, Billington K, Doyle A, et al. Effects of allopurinol dose escalation on bone erosion and urate volume in gout: a dual-energy computed tomography imaging study within a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Oct;71(10):1739-46.
 169. Krishnan E, Akhras KS, Sharma H, et al. Serum urate and incidence of kidney disease among veterans with gout. *J Rheumatol*. 2013;40:1166-1172.
 170. Lin CW, Huang WI, Chao PH, et al. Risk of cutaneous adverse reactions associated with allopurinol or febuxostat in real-world patients: a nationwide study. *Int J Clin Pract*. 2019 May;73(5):e13316.
 171. US Food and Drug Administration. FDA adds Boxed Warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat). Feb 2019
 172. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Febuxostat (Adenuric): increased risk of cardiovascular death and all-cause mortality in clinical trial in patients with a history of major cardiovascular disease. Jul 2019
 173. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353:2450-2461.
 174. 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;59:1540-1548.
 175. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. 2009;36:1273-1282.
 176. O'Dell JR, Brophy MT, Pillinger MH, et al. Comparative effectiveness of allopurinol and febuxostat in gout management. *NEJM Evid*. 2022 Mar;1(3):10.1056/evidoa2100028.
 177. Stevenson M, Pandor A. Febuxostat for the treatment of hyperuricaemia in people with gout: a single technology appraisal. *Health Technol Assess*. 2009;13(Suppl 3):37-42
 178. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018 Mar 12;378(13):1200-10.
 179. Barrientos-Regala M, Macabeo RA, Ramirez-Ragasa R, et al. The association of febuxostat compared with allopurinol on blood pressure and major adverse cardiac events among adult patients with hyperuricemia: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020 Oct;76(4):461-71.
 180. Zhao L, Cao L, Zhao TY, et al. Cardiovascular events in hyperuricemia population and a cardiovascular benefit-risk assessment of urate-lowering therapies: a systematic review and metaanalysis. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Apr 20;133(8):982-93.
 181. 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;306:711-720.
 182. Sriranganathan MK, Vinik O, Pardo Pardo J, et al. Interventions for tophi in gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Aug 11;8:CD010069.
 183. Hama N, Abe R, Gibson A, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinical features and pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 May;10(5):1155-67.e5.
 184. Yu TF, Gutman AB. Efficacy of colchicine prophylaxis in gout. Prevention of recurrent gouty arthritis over a mean period of five years in 208 gouty subjects. *Ann Intern Med*. 1961;55:179-192.
 185. Hench PS. The diagnosis of gout and gouty arthritis. *J Lab Clin Med*. 1936 Oct;22(1):48-55.

186 Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y, et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. Ann Rheum Dis. 2015;74:1368-1372.

187. პოდაგრისა და ჰიპერურიკემიის მართვა პირველადი ჯანდაცვის რგოლში , დამტკიცებულია საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის მინისტრის 2015 წლის 12 იანვრის N01-4/ ო ბრძანებით

188. საქართველოს კანონი პაციენტის უფლებების შესახებ, 2000. www.parliament.ge