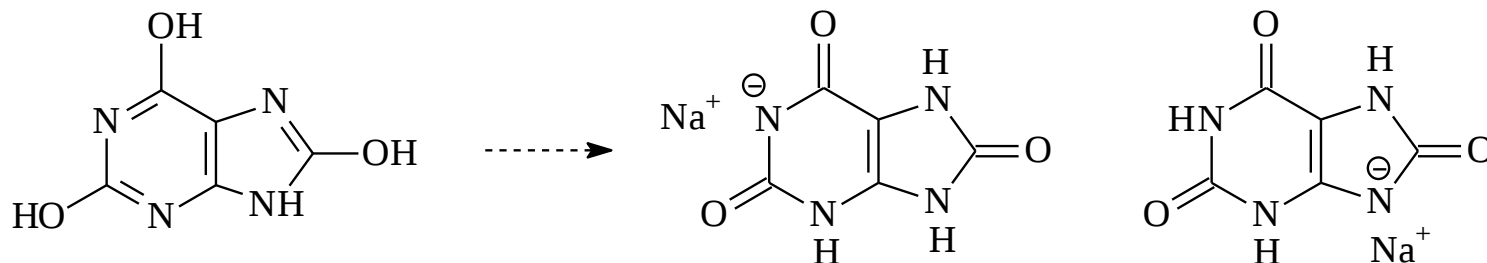


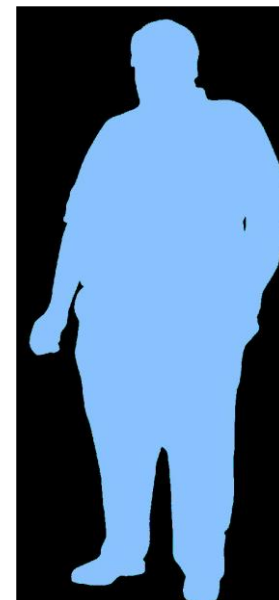
ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

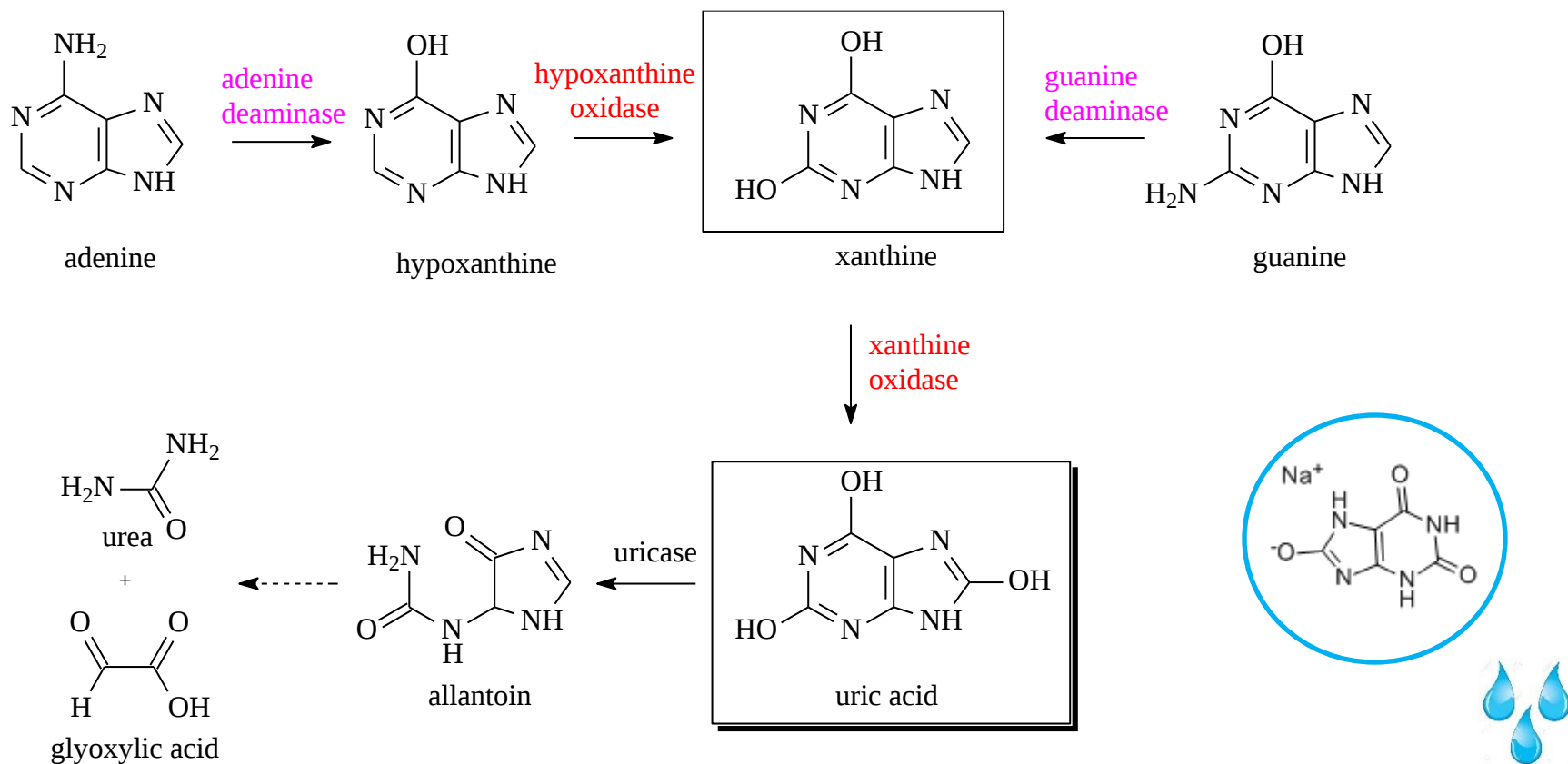
Οξεία κρίση ουρικής αρθρίτιδας: η συσσώρευση κρυστάλλων ένυδρου ουρικού Na στους συνδέσμους, το αρθρικό υγρό και τους περιαρθρικούς ιστούς πυροδοτεί τη φλεγμονή και την εμφάνιση έντονων επεισοδίων επώδυνου πρηξίματος σε μεμονωμένες αρθρώσεις, συχνά στο μεγάλο δάκτυλο του ποδιού (ποδάγρα). Εμφανίζεται «απροειδοποίητα». Πυροδοτείται σε συνθήκες stress ή από κατανάλωση φαρμάκων.



Χρόνια ουρική αρθρίτιδα: η **υπερουριχαιμία** (= αύξηση των επιπέδων ουρικού οξέος στο πλάσμα αίματος) χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό κριτήριο για την εναπόθεση αλάτων και την πυροδότηση φλεγμονής.

- Κίνδυνος νεφροπάθειας, νεφρολιθίασης
- Σχετίζεται με παχυσαρκία, υπέρταση, καρδιαγγειακές παθήσεις, διαβήτη τύπου II
- Συνδυάζεται με μεταβολικό σύνδρομο.





Φυσιολογικά επίπεδα στον ορό: 7.0 mg/ dL

Τα 2/3 του ουρικού οξέος παράγονται ενδογενώς, το υπόλοιπο από τον μεταβολισμό των πουρινών της τροφής.

Το ουρικό οξύ, ασθενές οξύ ($\text{pK}_a = 5.7 / 10.3$) με μικρή υδατοδιαλυτότητα απαντάται κυρίως ως **ένυδρο μονονάτριο άλας**.

Οι πρόδρομες ενώσεις **xanthine** και **hypoxanthine** έχουν σημαντικά υψηλότερη υδατοδιαλυτότητα.

Για τον άνθρωπο το ουρικό οξύ είναι τελικό μεταβολικό προϊόν ενώ τα περισσότερα θηλαστικά, το οξειδώνουν προς την ευδιάλυτη στο νερό αλλαντοΐνη με τη δράση **ειδικής οξειδάσης του ουρικού οξέος (Urate oxidase)**.

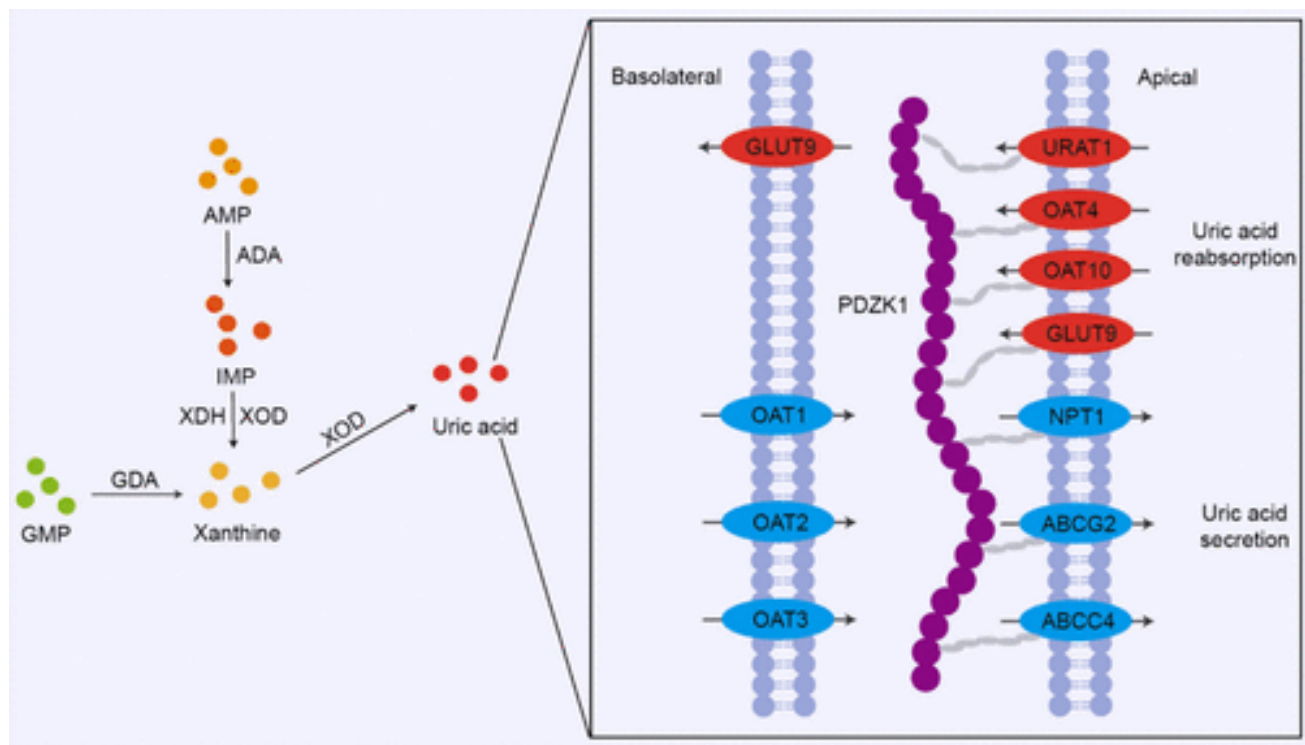
Οι σκύλοι Δαλματίας δεν το μεταβολίζουν περαιτέρω, λόγω μετάλλαξης, αλλά το αποβάλλουν ικανοποιητικά, επειδή διαθέτουν μεταφορέα URAT1 αποτελεσματικότερο του ανθρώπου. Δεν προσβάλλονται από ουρική αρθρίτιδα, όμως κινδυνεύουν από χολολιθίαση και νεφρολιθίαση.



Τρία ενέσιμα σκευάσματα Urate oxidase (**uricozyme, fasturtec, krystexxa**) εφαρμόζονται ως **ουρικολυτικά**, σε περιπτώσεις αποτυχίας άλλων φαρμάκων ή για αύξηση του ουρικού οξέος από τη δράση αντικαρκινικών φαρμάκων.

Παρά την υψηλή αποτελεσματικότητά τους, υπάρχει κίνδυνος ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος.





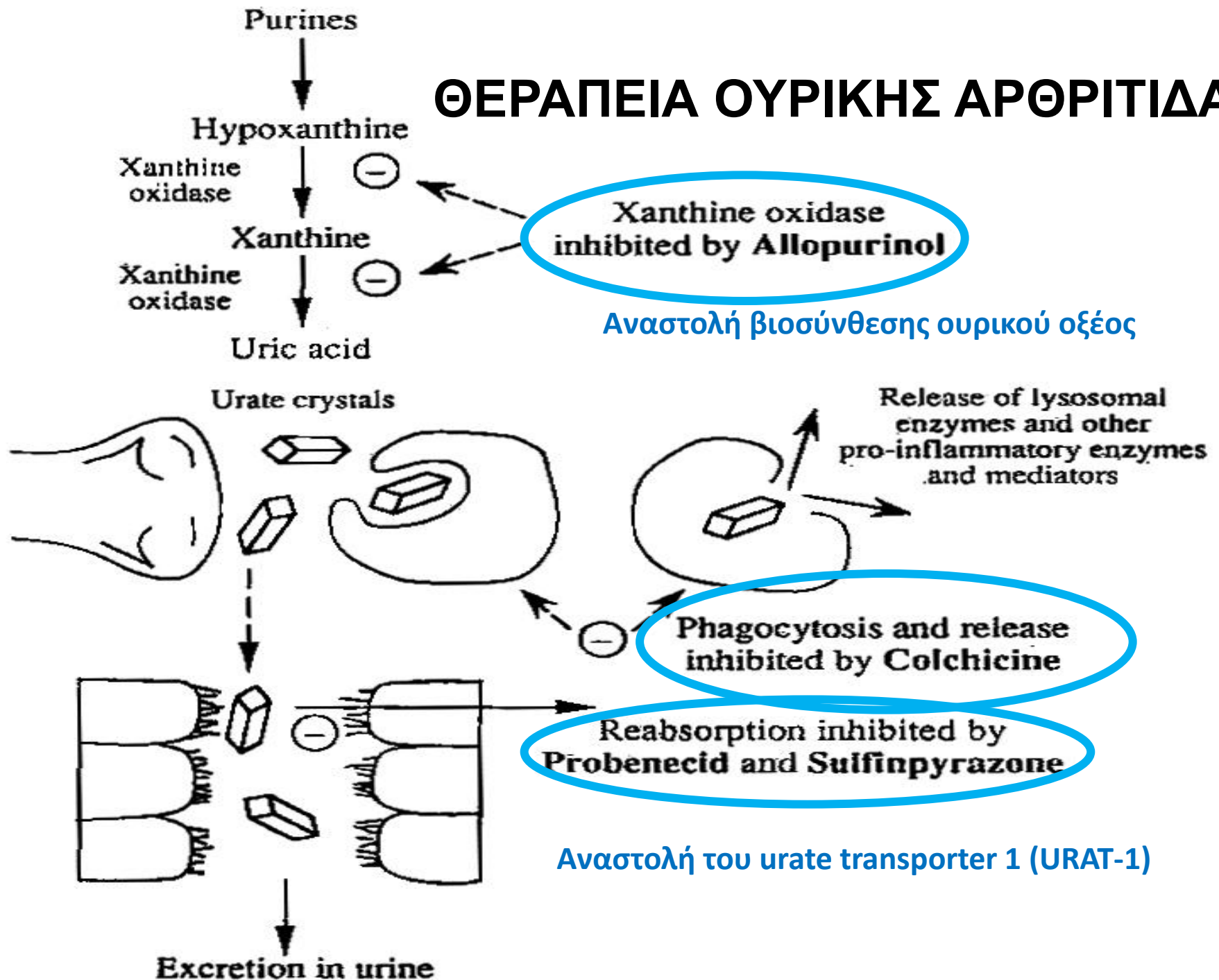
J. Med. Chem. 2024, 67, 22, 19966-19987

Η **υπερουριχαιμία** αποδίδεται σε αυξημένη βιοσύνθεση ουρικού οξέος ή/και σε ελαττωμένη απέκκριση.

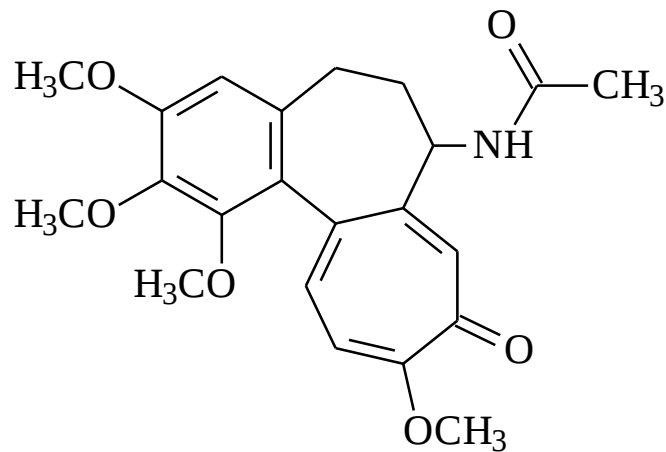
Οι πουρίνες διαπερνούν τις μεμβράνες με τη βοήθεια ειδικών μεταφορέων (νουκλεοζιτών) που παίζουν ρόλο στην απορρόφηση και την απέκκριση τους, η οποία γίνεται από τους νεφρούς (90%) και το έντερο.

Η επαναπορρόφηση του ουρικού οξέος γίνεται κυρίως από τον **urate transporter 1 (URAT-1)**.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

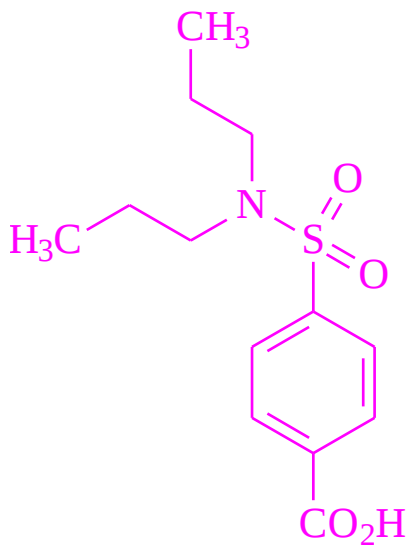


Αντιμετώπιση οξείας φάσης

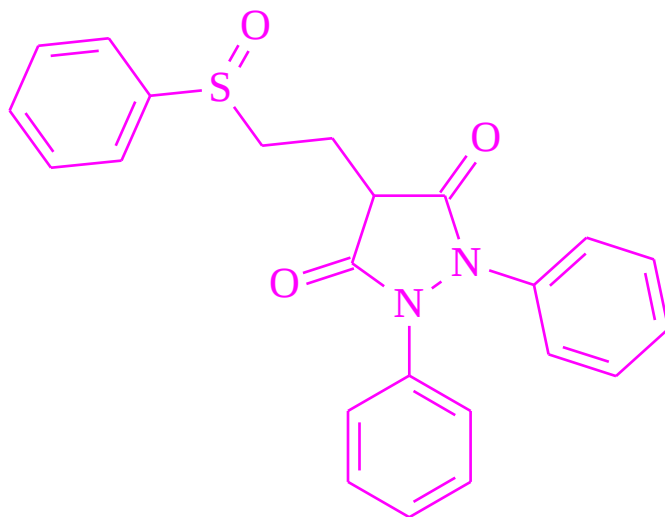


colchicine

Ουρικοαπτεκκριτικά

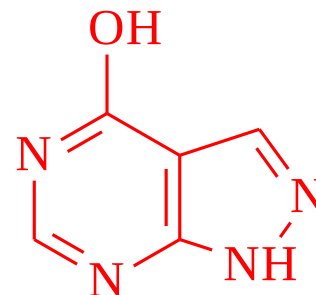


probenecid

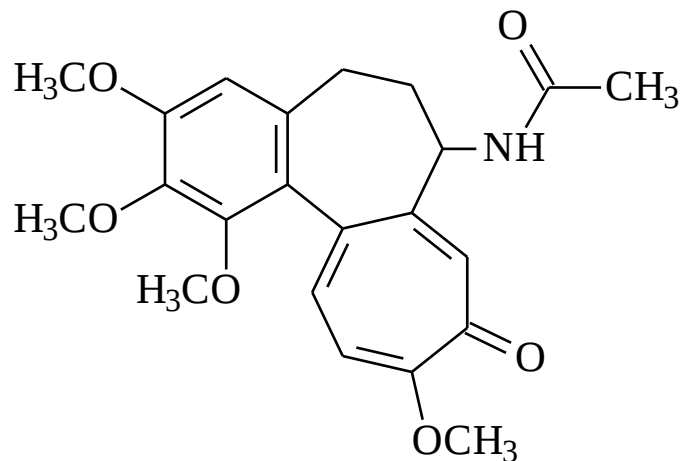


sulfinpyrazone

Αναστολή βιοσύνθεσης ουρικού οξέος



allopurinol



colchicine

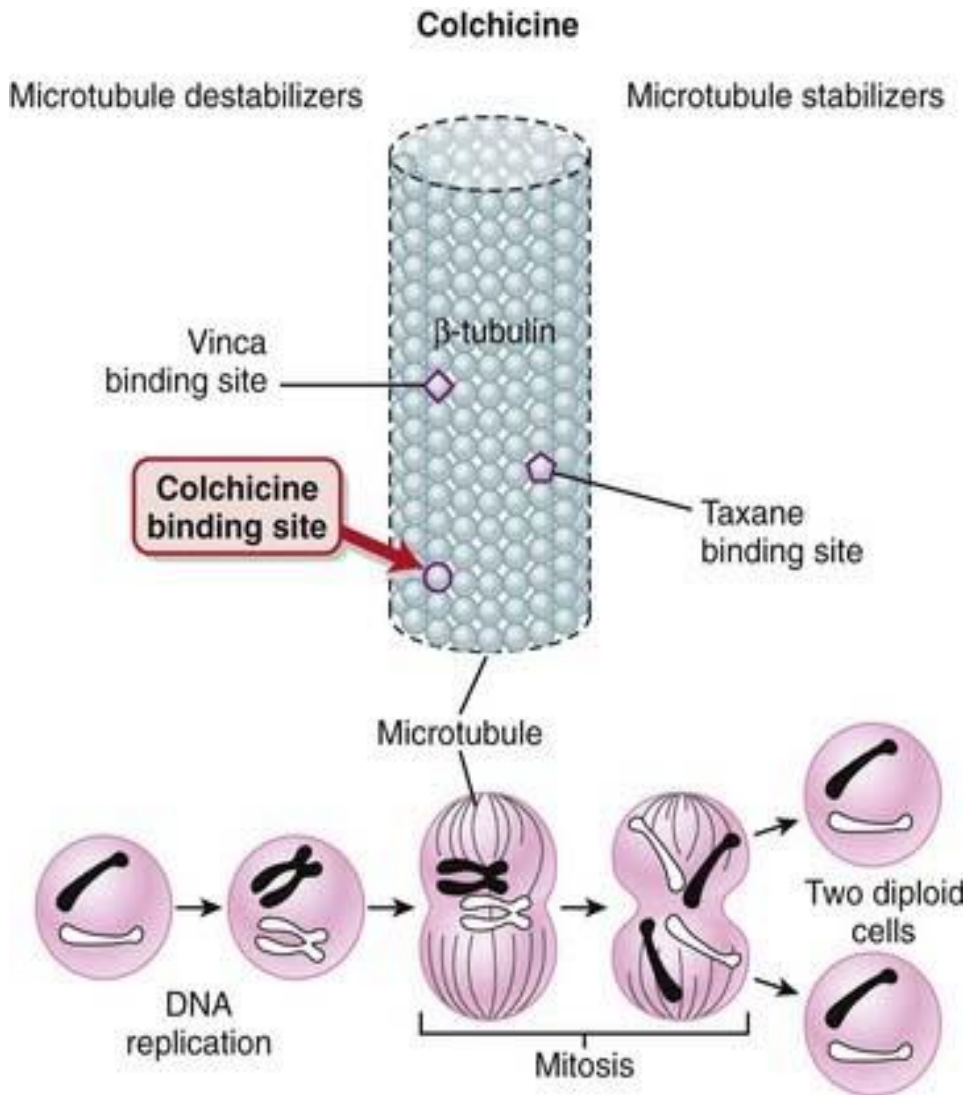


Colchicum autumnale, Liliaceae

Δεν επηρεάζει τη συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό.

Καθυστερεί την εναπόθεση κρυστάλλων ουρικών αλάτων.

**Μυελοτοξικό φάρμακο, συγχορηγείται με ουρικοαπεκκριτικά.
Προτάθηκε η προφυλακτική χρόνια χορήγηση πολύ μικρών δόσεων.**



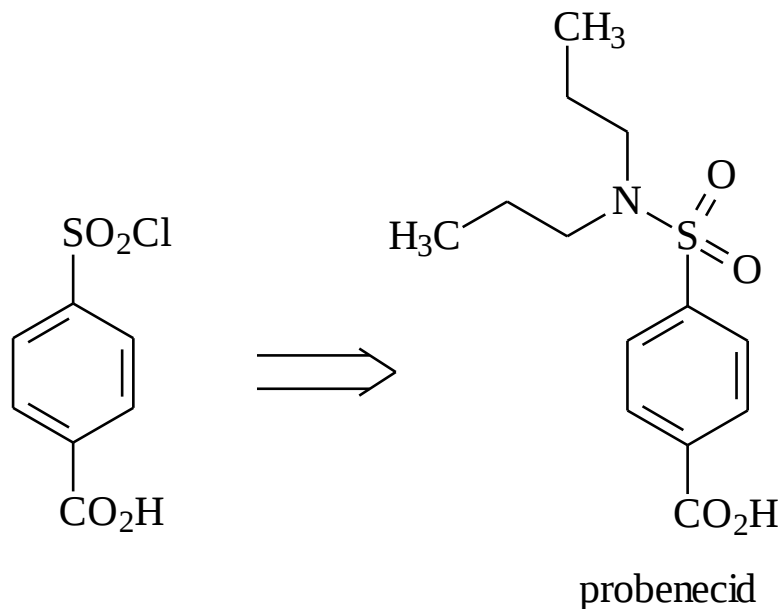
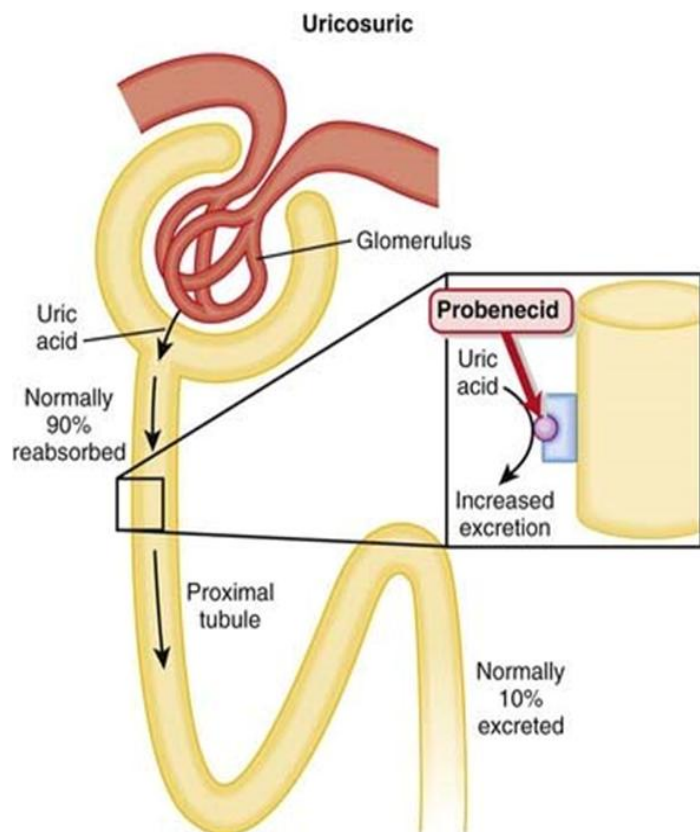
Μειώνει την εναπόθεση κρυστάλλων και τη φλεγμονή, με ποικιλία μηχανισμών αναστολής:

- του πολυμερισμού της τουμπουλίνης
- της φαγοκύττωσης των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων
- της έκλυσης λυσοσωμικών ενζύμων
- της παραγωγής γαλακτικού οξέος (=> αύξηση του pH + μείωση της καθίζησης ουρικών αλάτων)

ΟΥΡΙΚΟΑΠΕΚΚΡΙΤΙΚΑ

Probenesid: μείωση επαναπορρόφησης του ουρικού οξέος από τα νεφρικά σωληνάρια (αναστολή του μεταφορέα **URAT1**).

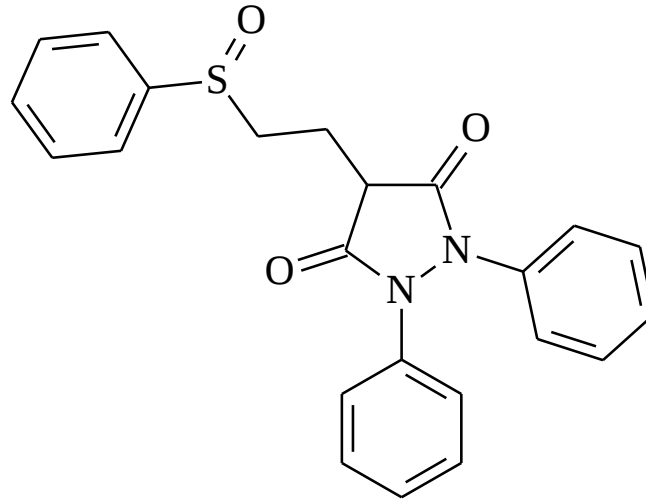
Χορηγείται και ως ενισχυτικό της δράσης αντιβιοτικών.



4-(διπροπυλοσουλφαμοϋλο)βενζοϊκό οξύ

Το καρβοξύλιο εξασφαλίζει τη σύνδεση με τον μεταφορέα ενώ οι N-προπυλομάδες την optimum ανασταλτική δράση.

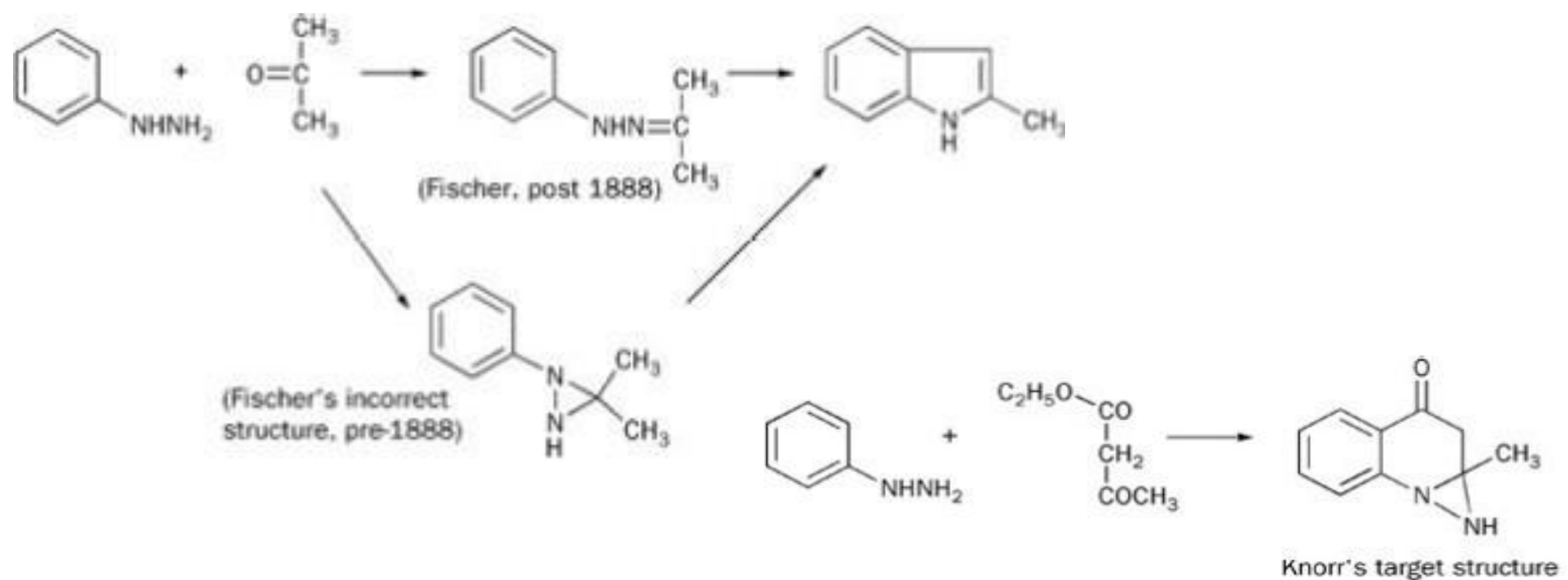
ΟΥΡΙΚΟΑΠΕΚΚΡΙΤΙΚΑ



sulfinpyrazone



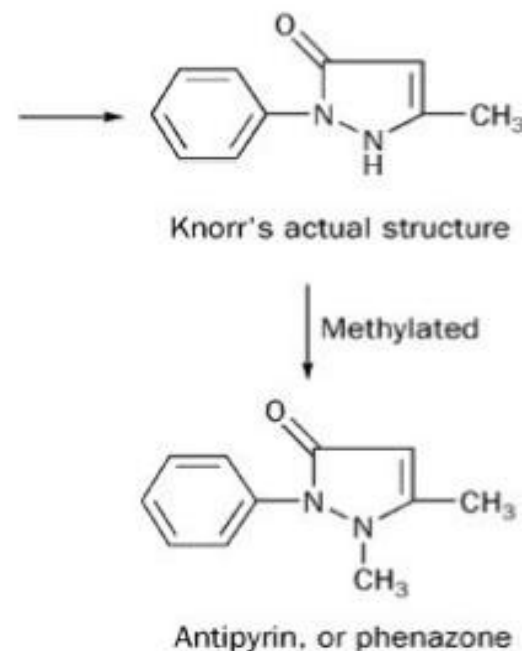
- Μηχανισμός δράσης ανάλογος του probenecid, πιο ισχυρή δράση.
(35 mg sulfinpyrazone έχουν ουρικοαπεκκριτική δράση ισοδύναμη προς 100 mg probenecid).
- Αναστέλλει τη σύνθεση προσταγλανδινών στα αιμοπετάλια, χωρίς να παρουσιάζει αναλγητική ή αντιφλεγμονώδη δράση.



3-πυραζολόνες & 3,5-πυραζολιδινοδιόνες

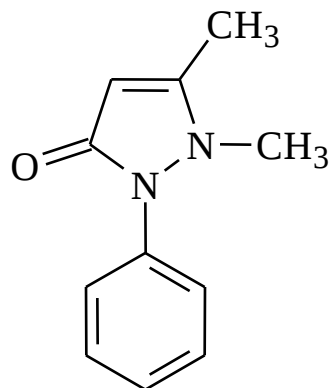
Ανακαλύφθηκαν στο πλαίσιο των προσπαθειών σύνθεσης αναλόγων της κινίνης.

Ισχυρό αντιπυρετικό
ακοκκιοκυταραιμία

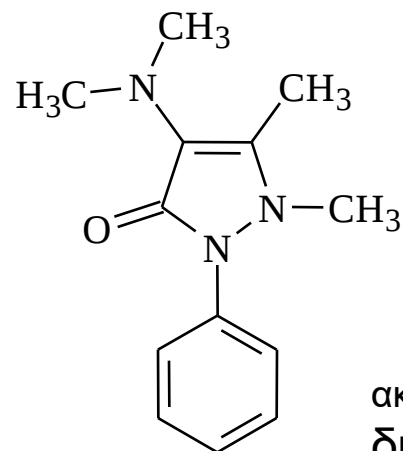


3-πυραζολόνες & 3,5-πυραζολιδινοδιόνες

Σοβαρή
ακοκκιοκυτταραιμία



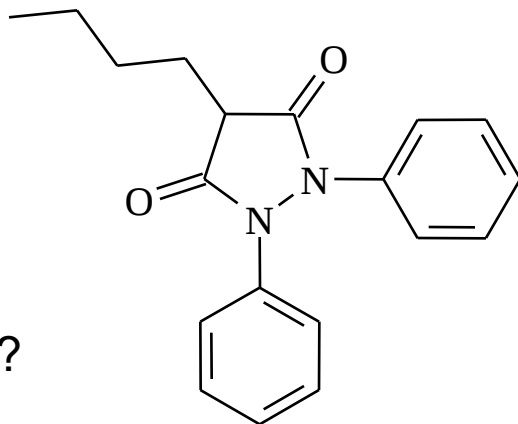
antipyrine



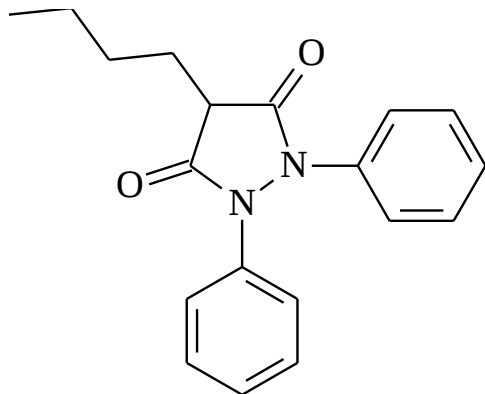
aminopyrine

ακοκκιοκυτταραιμία ↓
δυσδιάλυτη

Άλας??



phenylbutazone



phenylbutazone

Αναστέλλει τη βιοσύνθεση προσταγλανδινών

Δράση

Αντιφλεγμονώδης

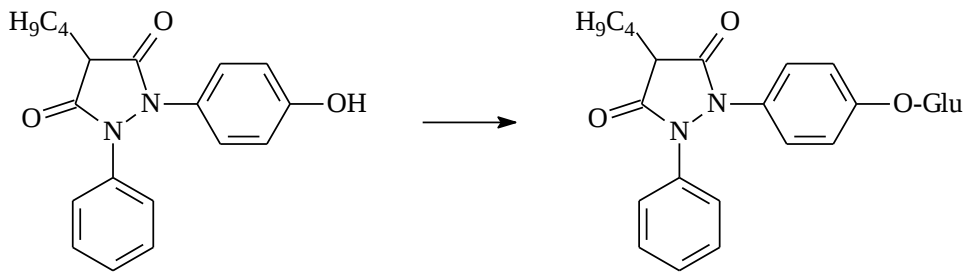
Αναλγητική (χαμηλότερη των σαλικυλικών, δεν συνιστάται στον άνθρωπο)

Ουρικοαπεκκριτική (σε υψηλές δόσεις, ~600 mg)

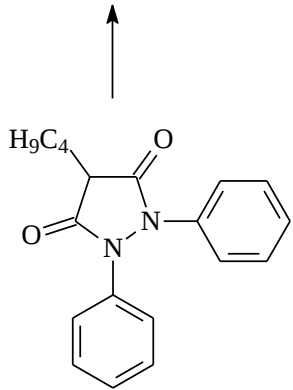
Προκαλεί κατακράτηση Na

Ηπατοτοξική, κυρίως σε συνδυασμό με παρακεταμόλη

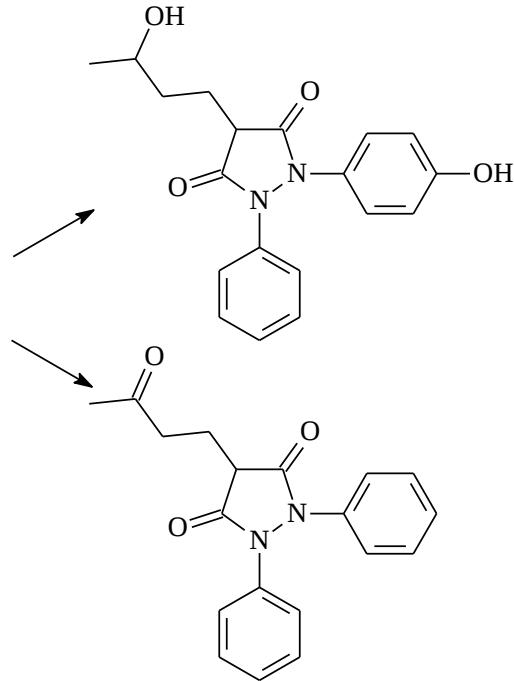
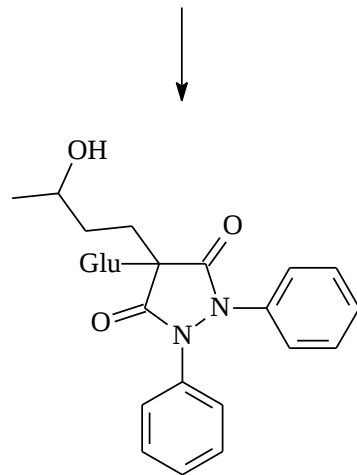
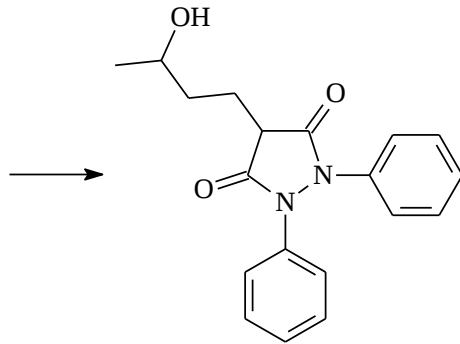
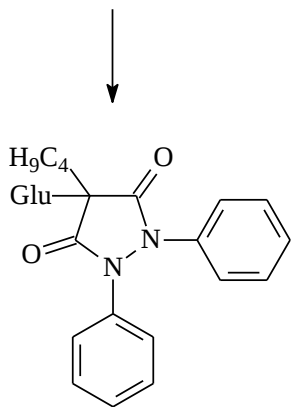
Χρησιμοποιείται ΜΟΝΟ ως κτηνιατρικό φάρμακο



oxyphenbutazone



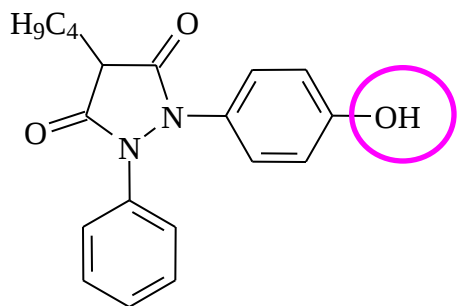
phenylbutazone



Μεταβολίτες:
φαινυλοβουταζόνη
απεκκριτική δράση

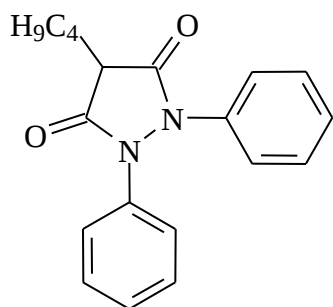
η
ασκεί

γ-υδροξυ-
ουρικο-



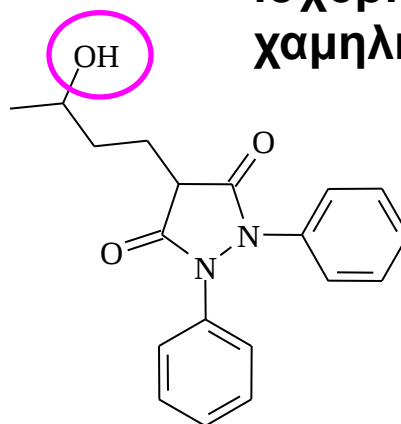
αντιφλεγμονώδης δράση παρόμοια του phenylbutazone

oxyphenbutazone

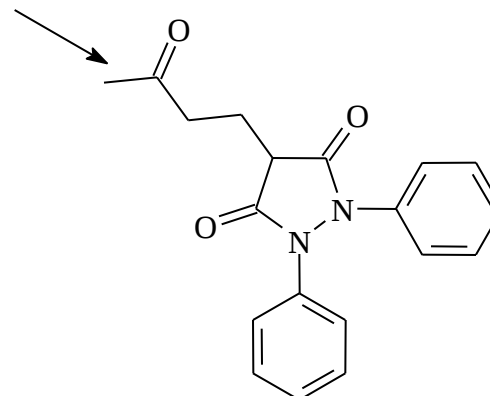


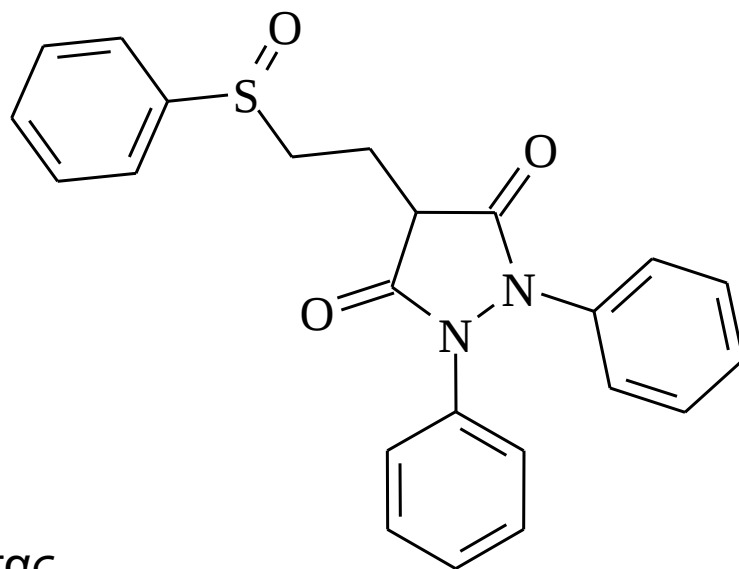
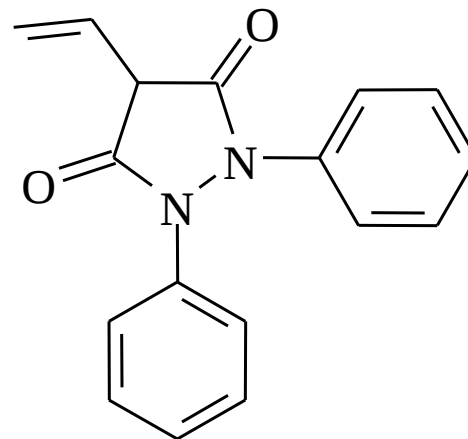
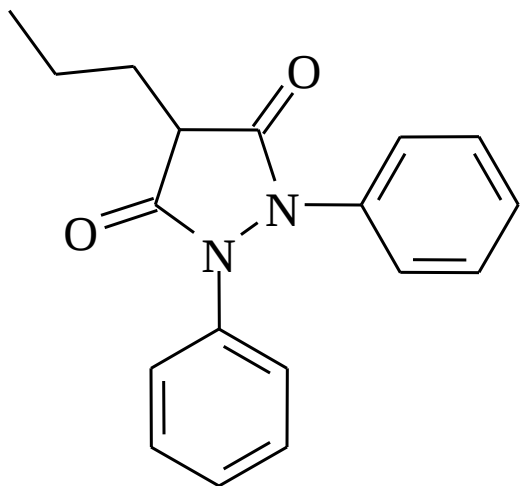
phenylbutazone

σημαντική αντιφλεγμονώδης δράση



**ισχυρή ουρικοαπεκκριτική δράση
χαμηλή αντιφλεγμονώδης δράση**

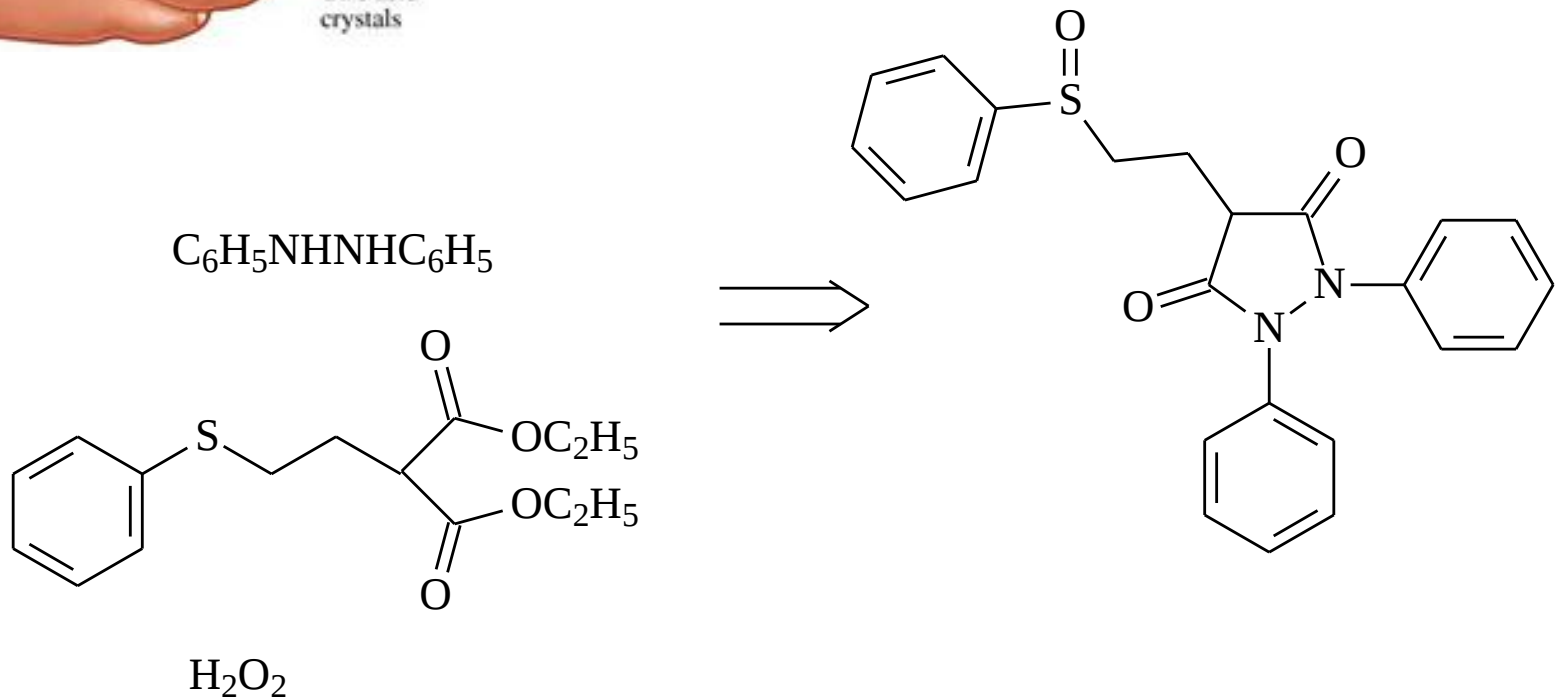




sulfinpyrazone

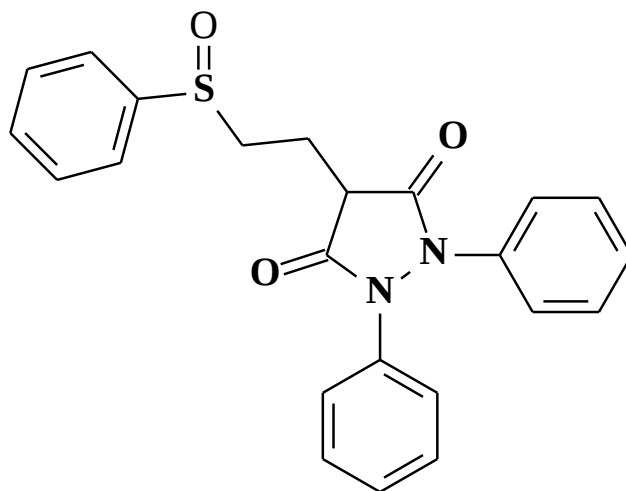
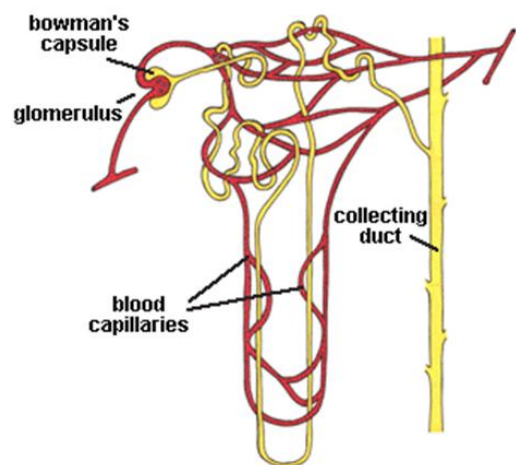
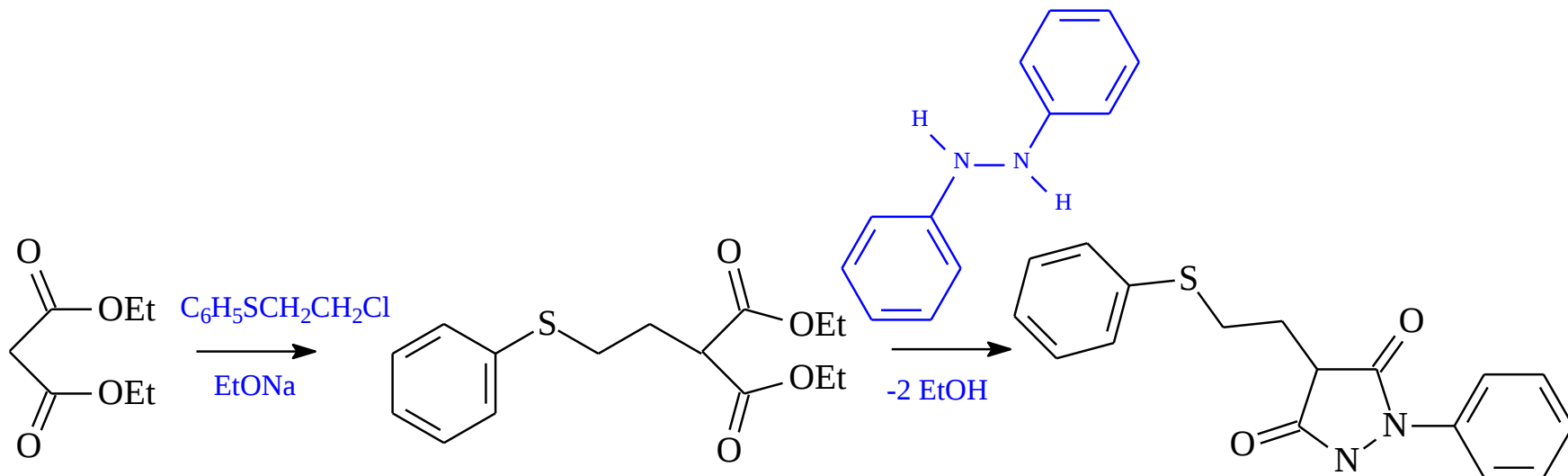
$pK_a = 2.8$

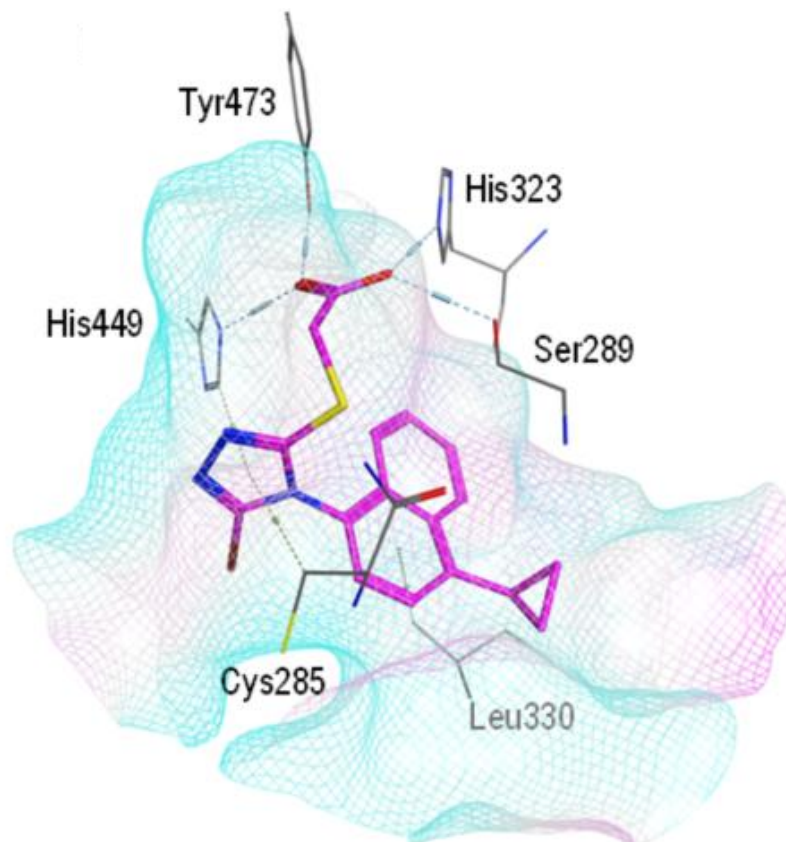
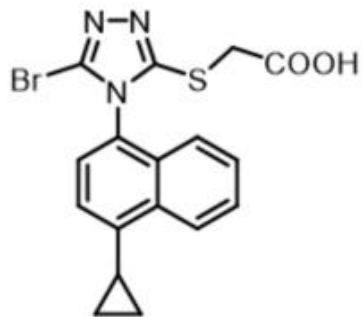
- Αύξηση της οξύτητας
 - Εισαγωγή κατάλληλης 3-υποκατάστασης **στην πλευρική αλυσίδα**
- => Ισχυρή **ουρικοαπεκκριτική δράση**



Sulfinpyrazone

1,2-διφαινυλο-4-[2-(φαινυλοσουλφινυλο)αιθυλο]πυραζολιδινο-3,5-διόνη



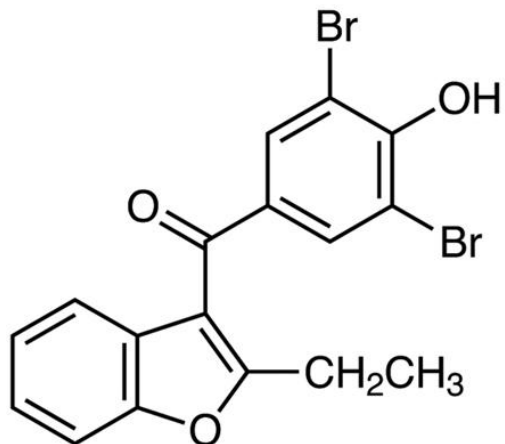


Lesinurad

2-[(5-βρωμο-4-(4-κυκλοπροπυλοναφθαλεν-1-υλο)-4*H*-1,2,4-τριαζολ-3-υλο)θειο]οξικό οξύ

Παράγωγο οξικού οξέος, ισχυρός αναστολέας του **URAT-1**.

Νεφροτοξικό

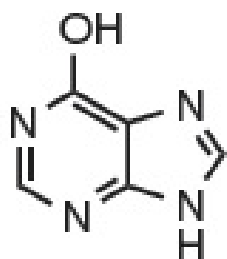


Benzbromarone

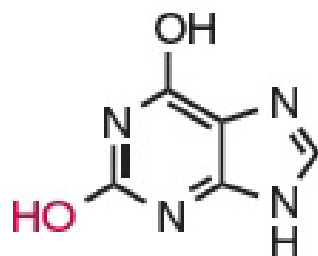
(3,5-διβρωμο-4-υδροξυφαινυλο)-(2-αιθυλο-1-βενζοφουραν-3-υλο)μεθυλοκετόνη

Ηπατοτοξικό

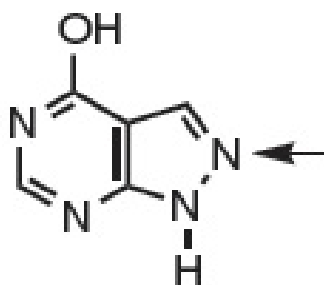
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗΣ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ



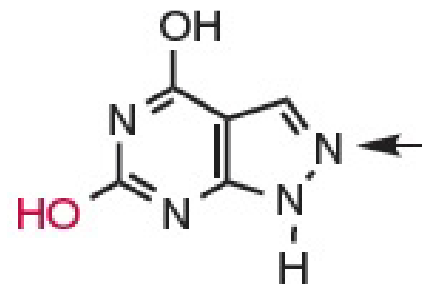
Hypoxanthine



Xanthine



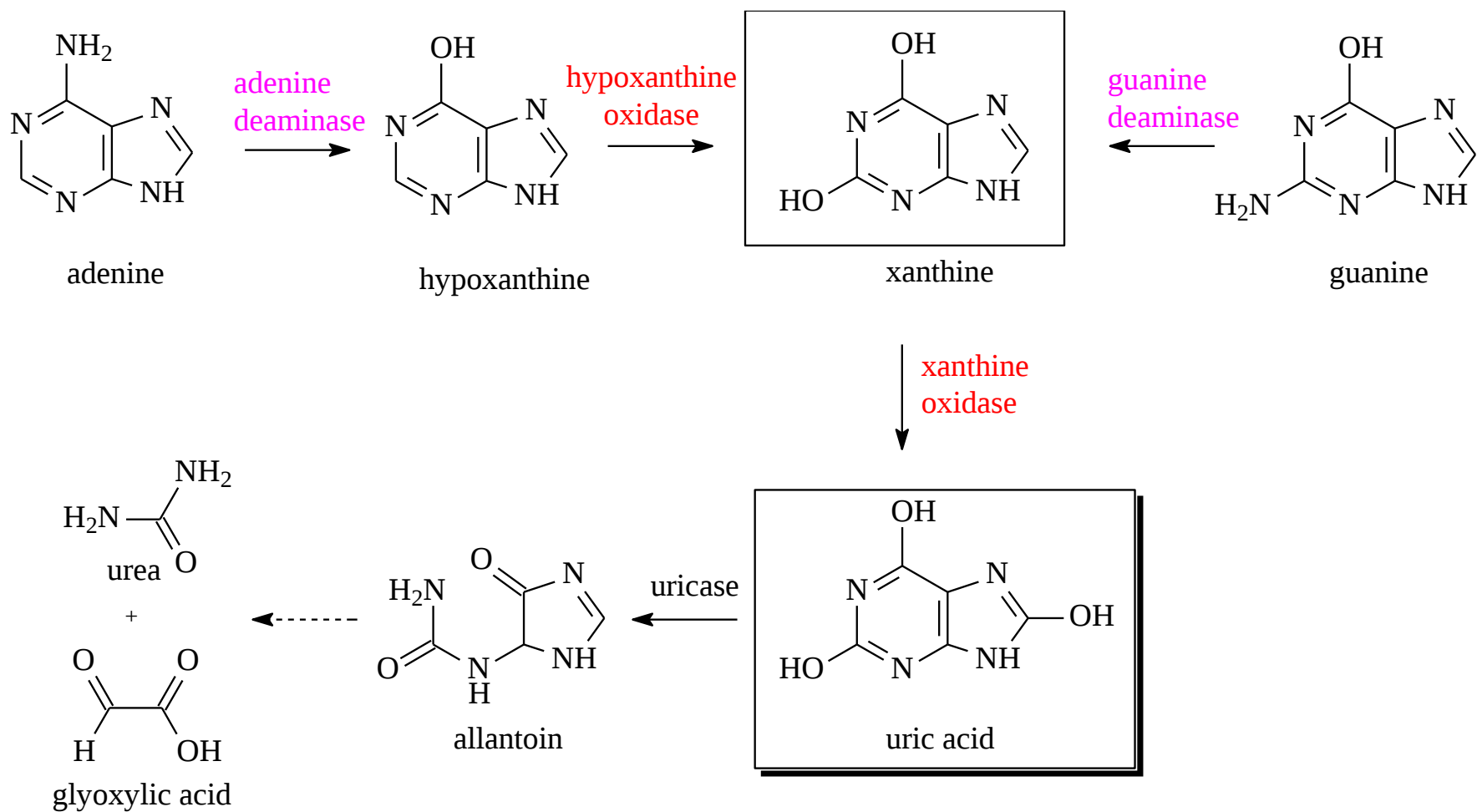
Allopurinol

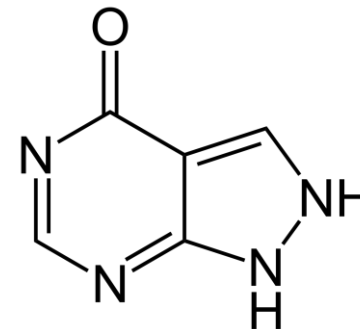
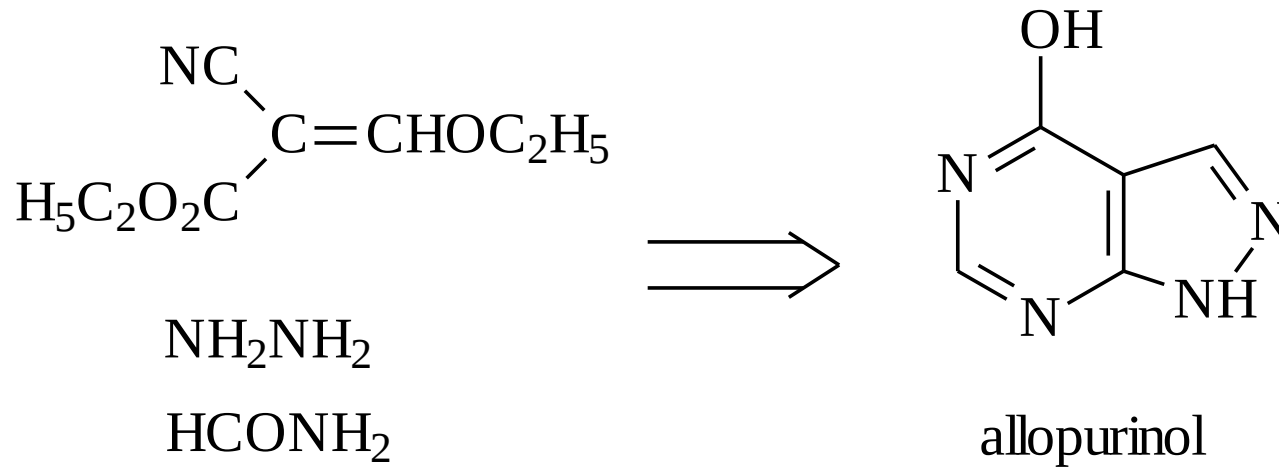


Alloxanthine

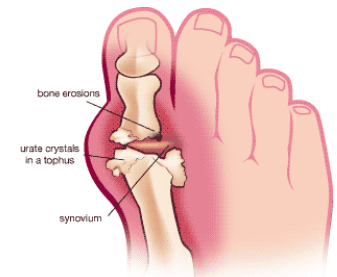
Allopurinol: Αν και σχεδιάσθηκε ως αναστολέας της οξειδάσης της υποξανθίνης δρα ως **αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης**, με 20πλάσια συγγένεια από τις φυσικές πουρίνες/υποστρώματα.

Η χρόνια χορήγηση του φαρμάκου οδηγεί σε **συσσώρευση alloxanthine** και μείωση της βιοσύνθεσης ουρικού οξέος.

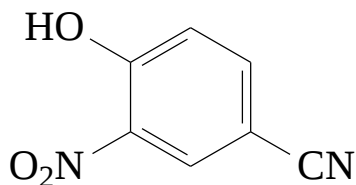




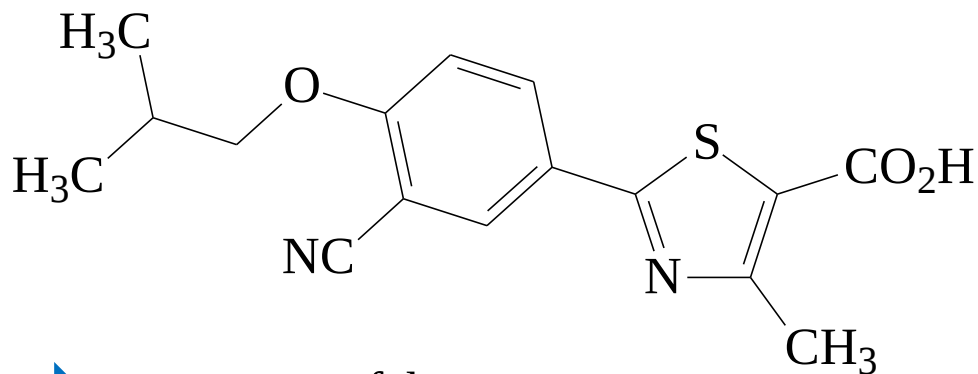
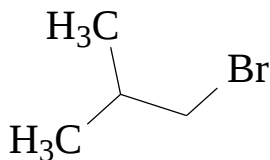
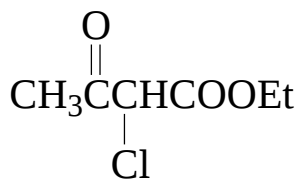
Allopurinol: 1H-πυραζολο[3,4-d]πυριμιδιν-4-όνη







NaHS

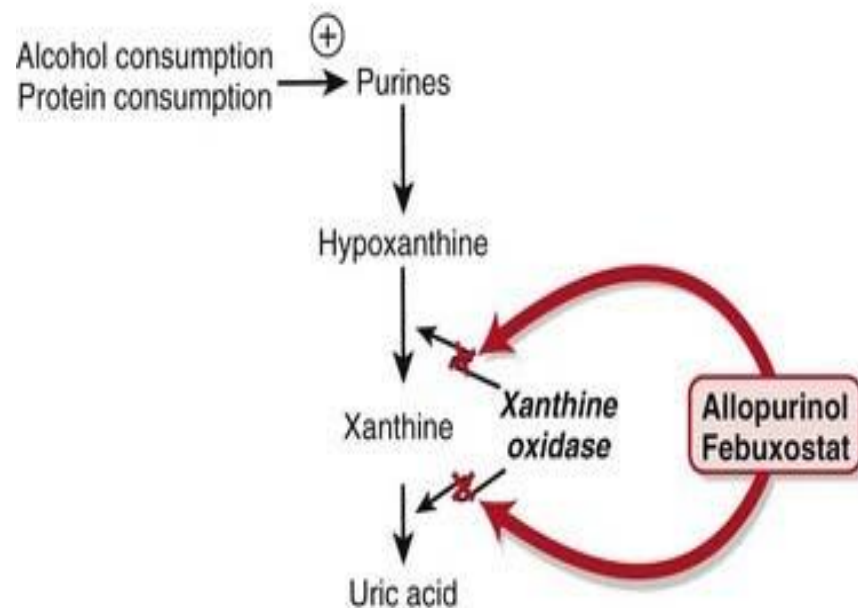


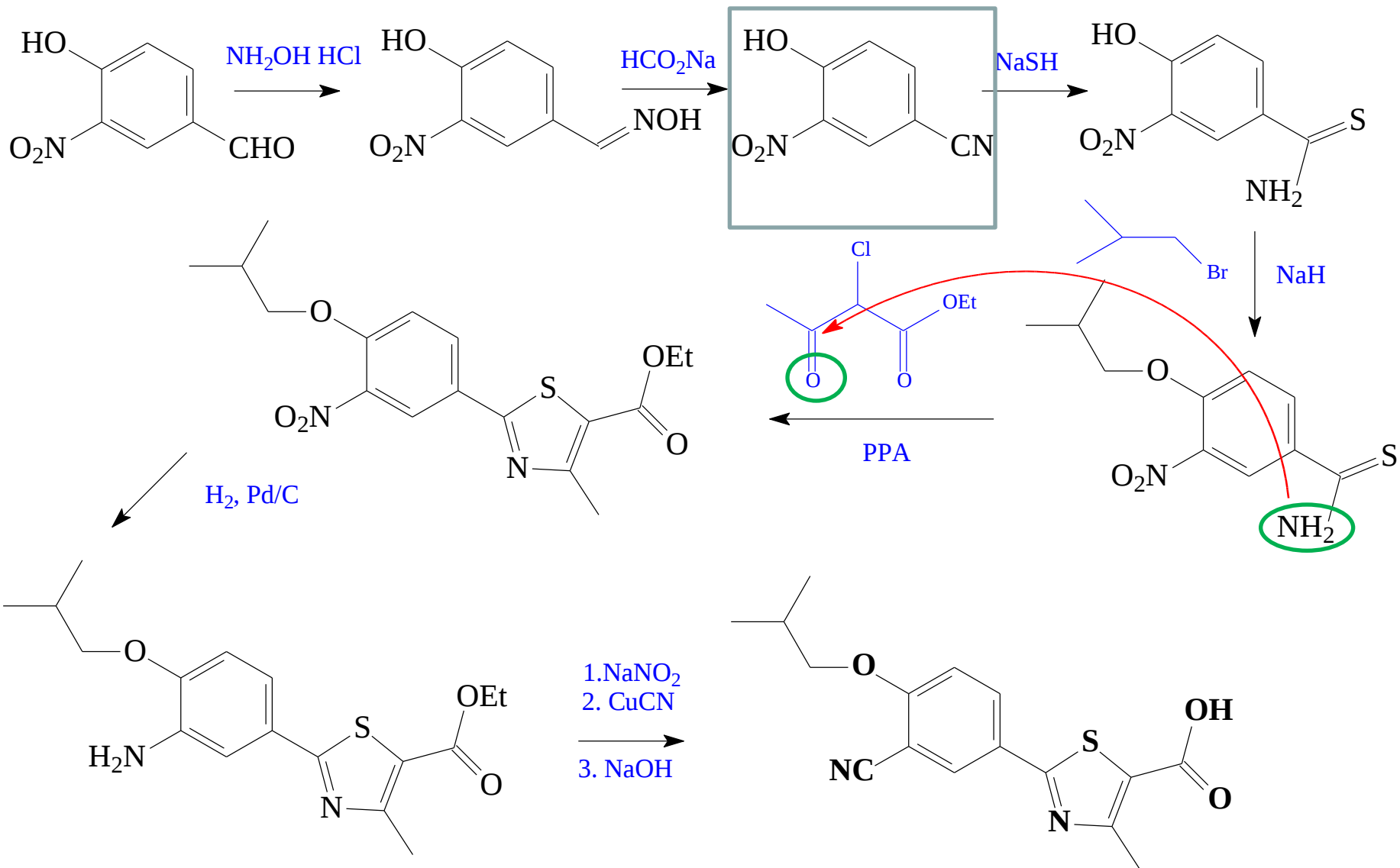
febuxostat

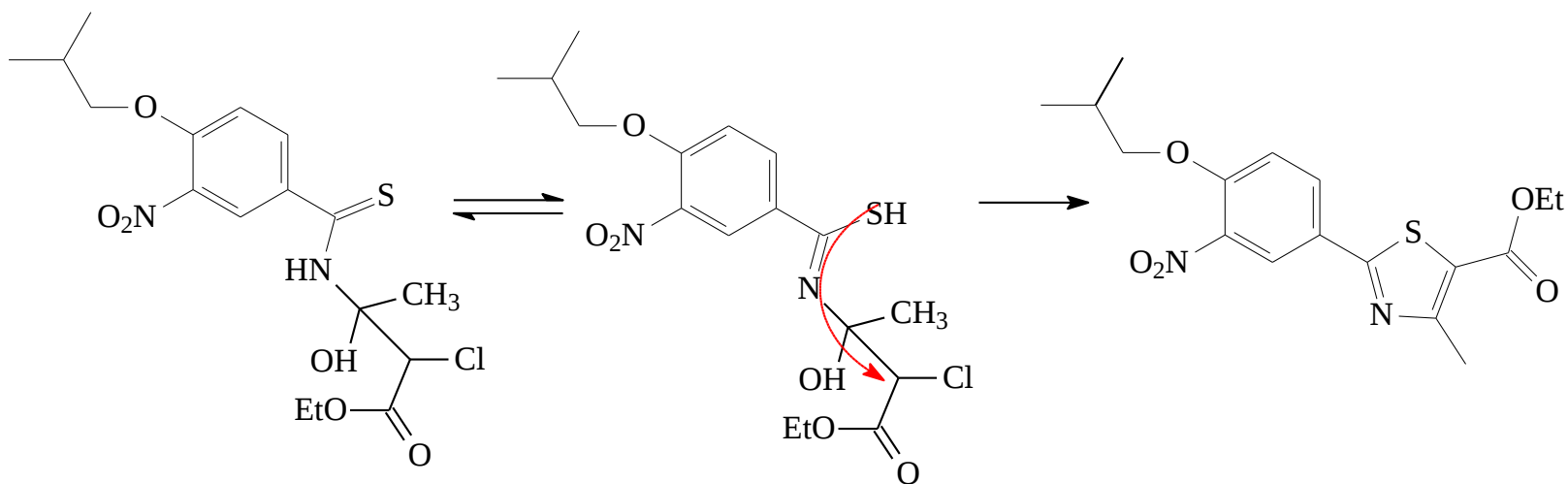
2-(3-κυανο-4-ισοβουτοξυφαινυλο)-4-μεθυλο-1,3-θειαζολο-5-καρβοξυλικό οξύ

Παρεμποδίζει την πρόσβαση των ενδογενών μεταβολιτών **hypoxanthine** και **xanthine** στο ενεργό κέντρο της οξειδάσης της ξανθίνης.

Uric acid production pathway







Σύμφωνα με πρόσφατη ευρεία μελέτη ασφάλειας του φαρμάκου, που έγινε μετά την έγκριση κυκλοφορίας, υπάρχει **αυξημένος κίνδυνος θανάτου** (καρδιακής ή άλλης αιτιολογίας) με το **febuxostat** σε σύγκριση με το **allopurinol**.

FDA “Στο εξής το φάρμακο θα χορηγείται μόνο σε ασθενείς που το *allopurinol* δεν έχει δώσει αποτελέσματα ή δεν είναι ανεκτό και εφόσον ο ασθενής έχει ενημερωθεί για τις πιθανές παρενέργειες