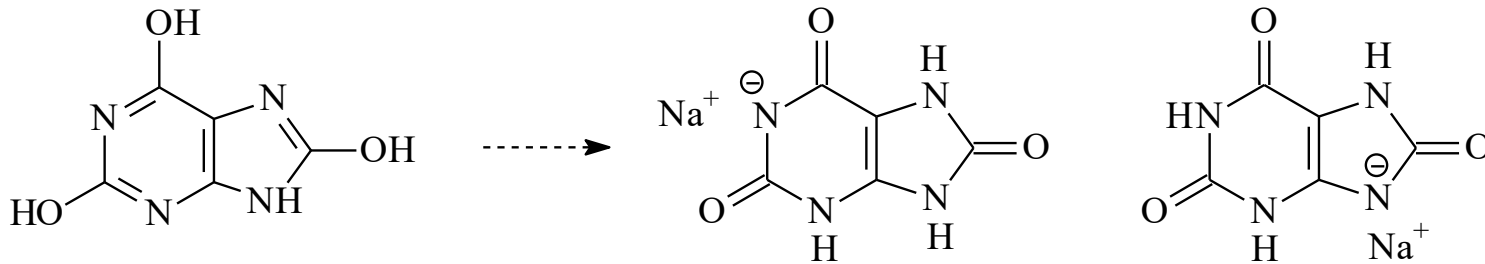


# ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

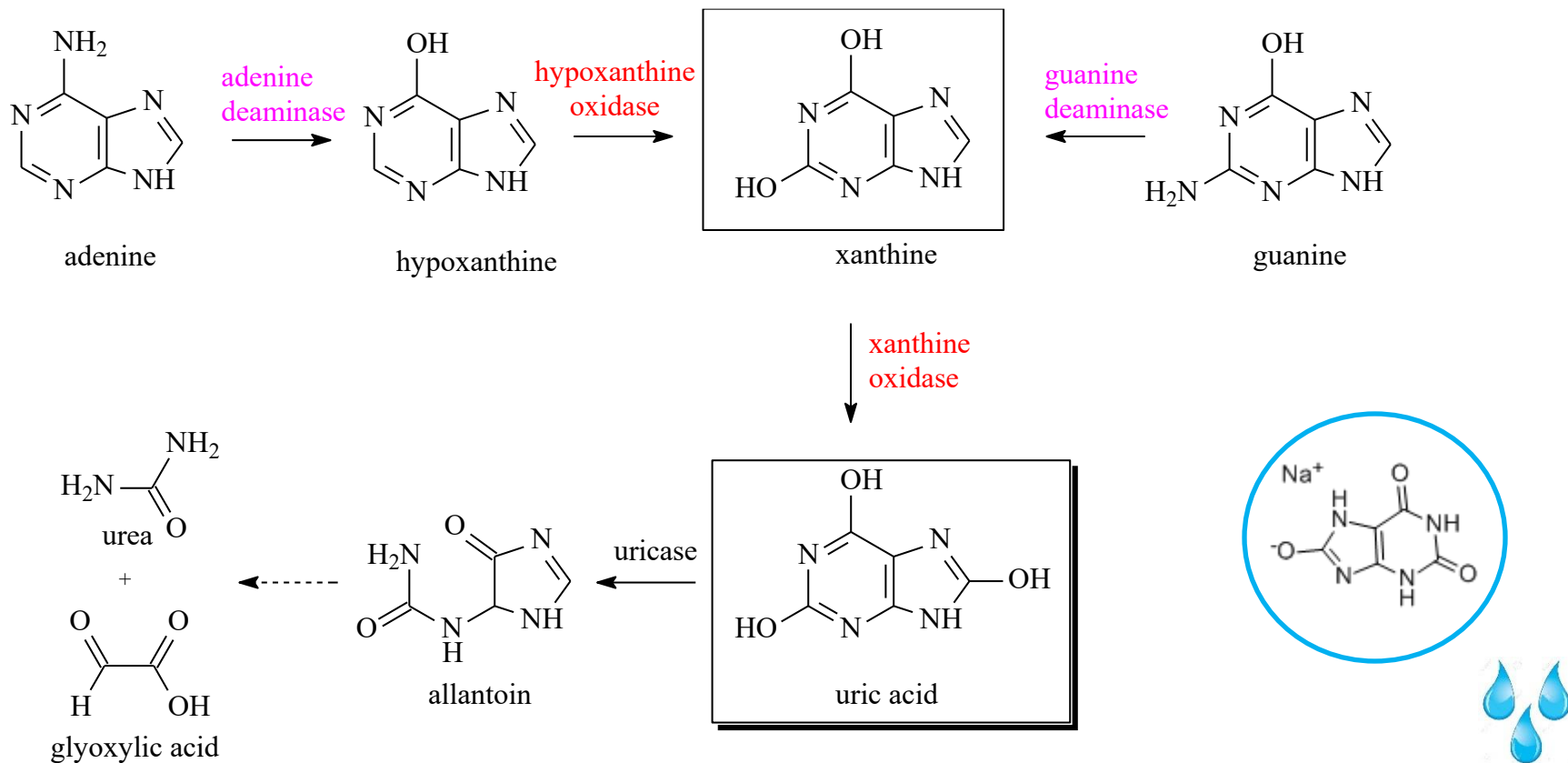
**Οξεία κρίση ουρικής αρθρίτιδας:** η συσσώρευση κρυστάλλων ένυδρου ουρικού Na στους συνδέσμους, το αρθρικό υγρό και τους περιαρθρικούς ιστούς πυροδοτεί τη φλεγμονή και την εμφάνιση έντονων επεισοδίων επώδυνου πρηξίματος σε μεμονωμένες αρθρώσεις, συχνά στο μεγάλο δάκτυλο του ποδιού (ποδάγρα). Εμφανίζεται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



**Χρόνια ουρική αρθρίτιδα:** χρόνια αρθρίτιδα που συνδέεται με **υπερουριχαιμία** (= αύξηση των επιπέδων ουρικού οξέος στο πλάσμα αίματος) και **εναπόθεση αλάτων** ουρικού οξέος στις αρθρώσεις που πυροδοτούν φλεγμονή. Παράγοντας κινδύνου για:

νεφροπάθεια, νεφρολιθίαση.

- 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 ( $pK_a = 5.7 / 10.3$ ) 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 **οξειδάσης του ουρικού οξέος (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:

- είναι υψηλού κόστους
- με δυσκολίες στη διακίνηση/φύλαξη/χορήγηση
- με κίνδυνο παρενεργειών από ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος.

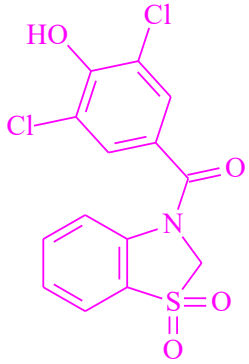
*Η ερευνητική ενασχόληση σχετικά με την παθογένεση της ασθένειας και τη μείωση της φλεγμονής δεν έχει καταλήξει ακόμη σε εγκεκριμένα φάρμακα.*



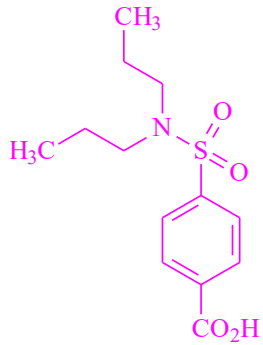
Η **υπερουριχαιμία** αποδίδεται σε αυξημένη βιοσύνθεση ή/και σε ελαττωμένη απέκκριση του ουρικού οξέος.

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. Το 90% του ουρικού οξέος του αίματος επαναπορροφάται από τον μεταφορέα **urate transporter 1 (URAT-1)** η δομή του οποίου δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί.

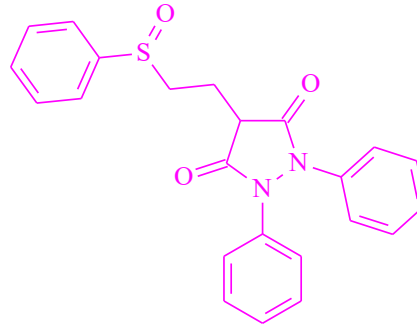
## Αντιμετώπιση κρίσεων



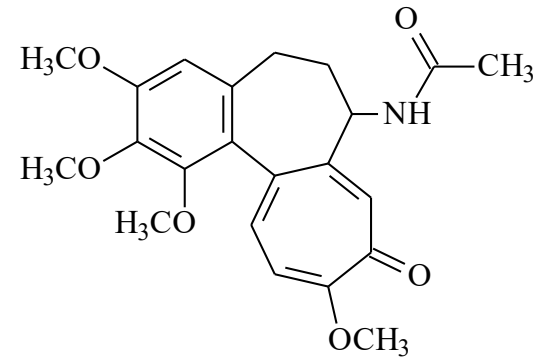
dotinurad



probenecid



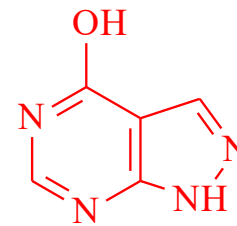
sulfinpyrazone



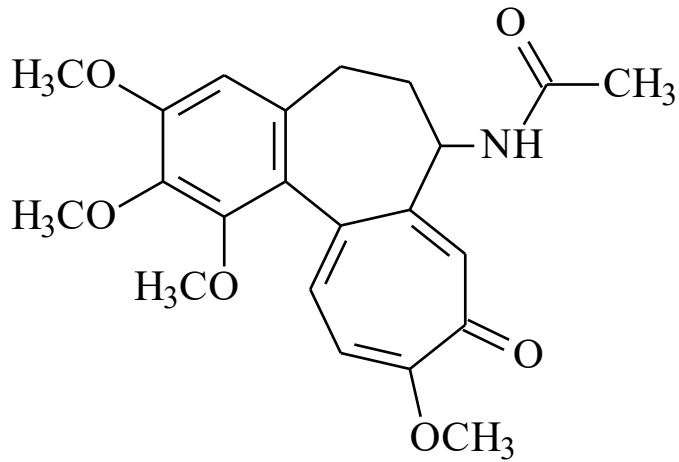
colchicine

## Ουρικοαπτεκκριτικά

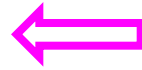
## Αναστολή βιοσύνθεσης ουρικού οξέος



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.**

**Επιβοηθητικά για την ανακούφιση του πόνου ΣΑΦ και ΜΣΑΦ**

*\*Χρησιμοποιήθηκε σαν δηλητήριο από τη Μήδεια, κόρη του βασιλιά της Κολχίδας.*

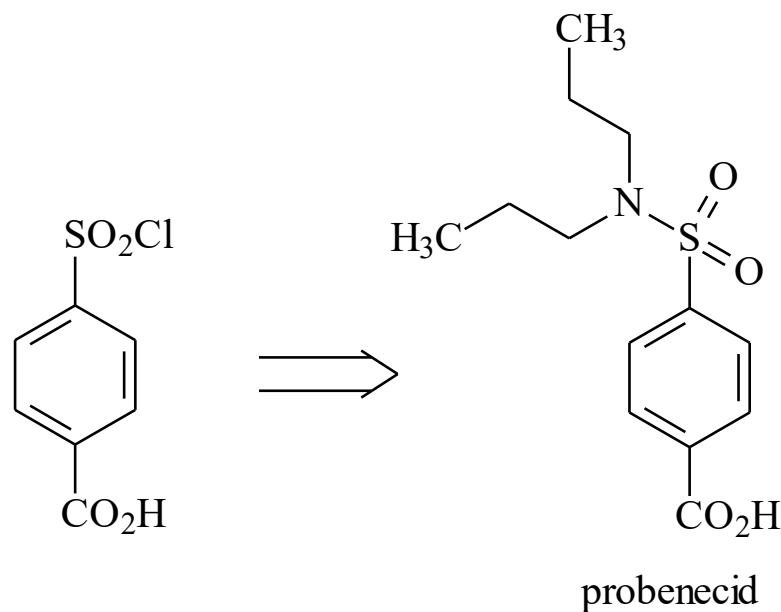
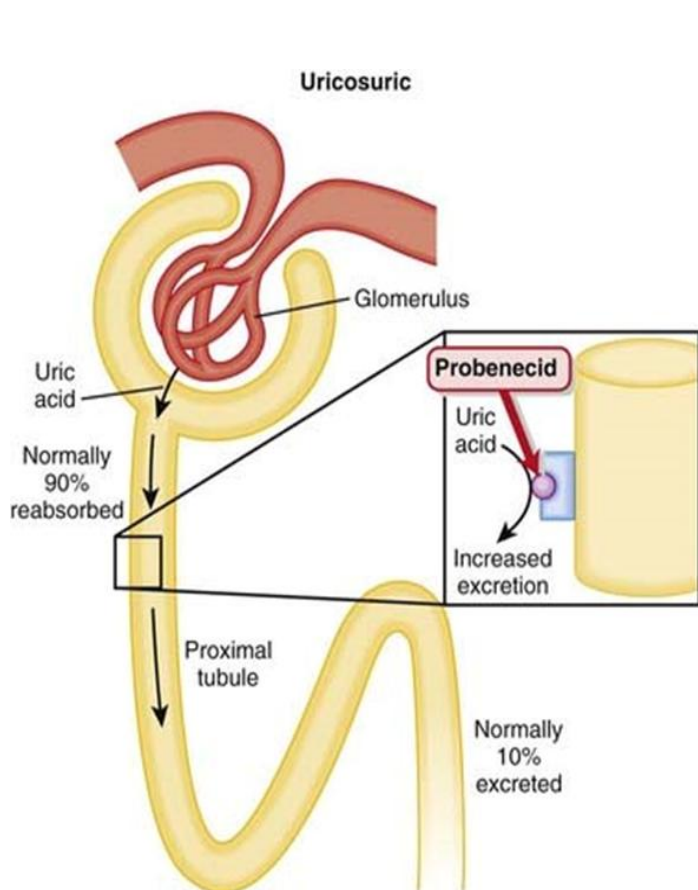
**Μειώνει την εναπόθεση κρυστάλλων και τη φλεγμονή, αναστέλλοντας:**

- τον πολυμερισμό της τουμπουλίνης
- τη φαγοκύττωση των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων
- την έκλυση λυσοσωμικών ενζύμων

# ΟΥΡΙΚΟΑΠΕΚΚΡΙΤΙΚΑ

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

**Χορηγείται και ως ενισχυτικό της δράσης αντιβιοτικών.**

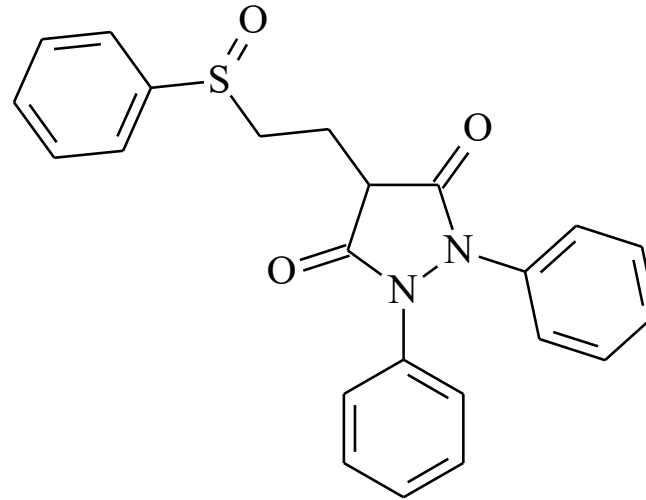


## 4-(διπροπυλοσουλφαμοϋλο)βενζοϊκό οξύ

Το καρβοξύλιο εξασφαλίζει τη πρόσδεση στον μεταφορέα ενώ οι *N*-προπυλομάδες την optimum ανασταλτική δράση.

**Κίνδυνος νεφρολιθίασης.**

# ΟΥΡΙΚΟΑΠΕΚΚΡΙΤΙΚΑ



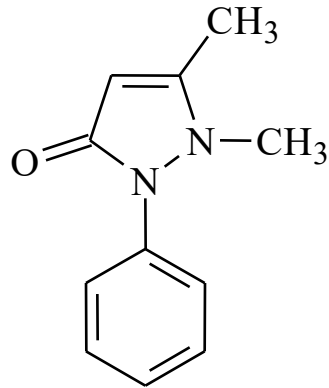
sulfinpyrazone



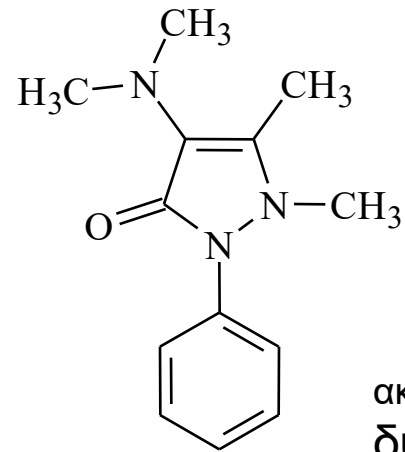
- Μηχανισμός ανάλογος του probenecid (αναστολή του **URAT1** χωρίς εκλεκτικότητα).
- Ισχυρότερη δράση (35 mg sulfinpyrazone έχουν ισοδύναμη ουρικοαπεκκριτική δράση με 100 mg probenecid).
- Αναστέλλει τη σύνθεση προσταγλανδινών στα αιμοπετάλια, χωρίς όμως να παρουσιάζει αναλγητική ή αντιφλεγμονώδη δράση. ΑΝΤΙΘΕΤΑ είναι δυνατό να προκαλέσει βλάβη το γ/ε βλεννογόνο.

## 3-πυραζολόνες & 3,5-πυραζολιδινοδιόνες

Σοβαρή  
ακοκκιοκυτταραιμία

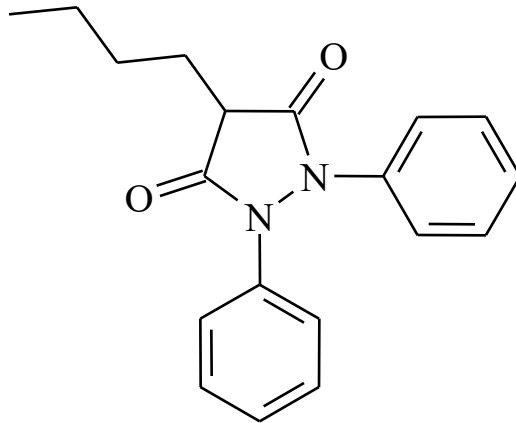


antipyrine



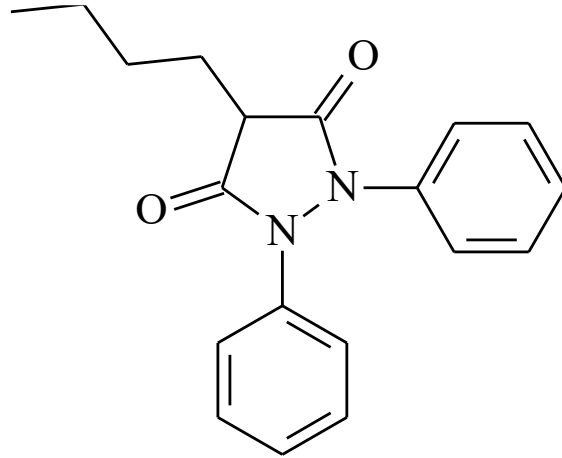
aminopyrine

ακοκκιοκυτταραιμία ↓  
δυσδιάλυτη



phenylbutazone

## Αναστολέας βιοσύνθεσης προσταγλανδινών



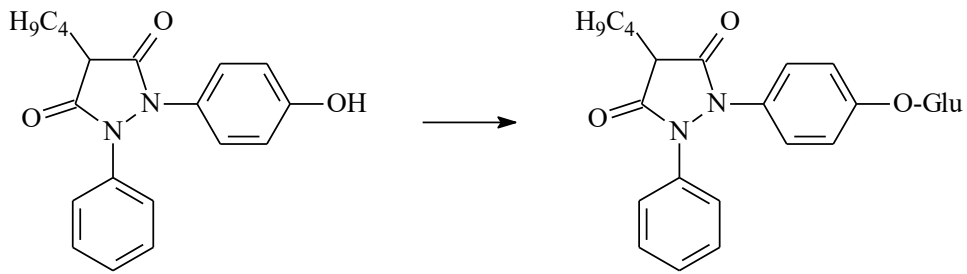
**Δράση** phenylbutazone

- **Αντιφλεγμονώδης**
- Αναλγητική (χαμηλότερη των σαλικυλικών)
- Ουρικοαπεκκριτική (σε υψηλές δόσεις, ~600 mg)

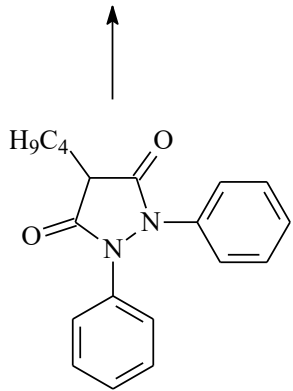
Προκαλεί κατακράτηση Na

Ηπατοτοξική, κυρίως σε συνδυασμό με παρακεταμόλη

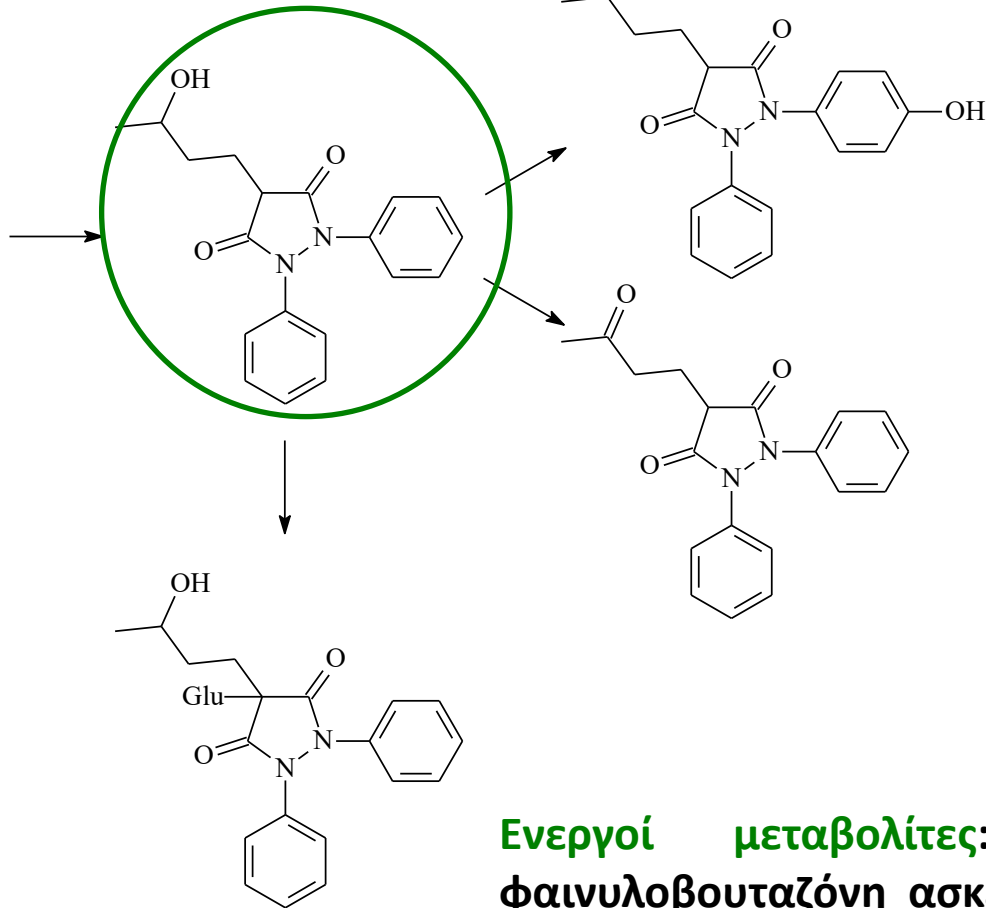
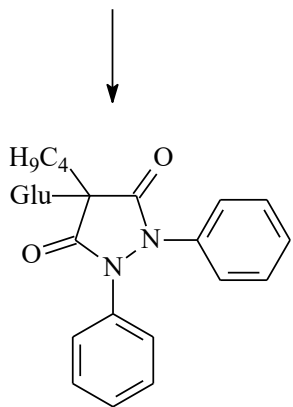
**Χρησιμοποιείται ΜΟΝΟ ως κτηνιατρικό φάρμακο**



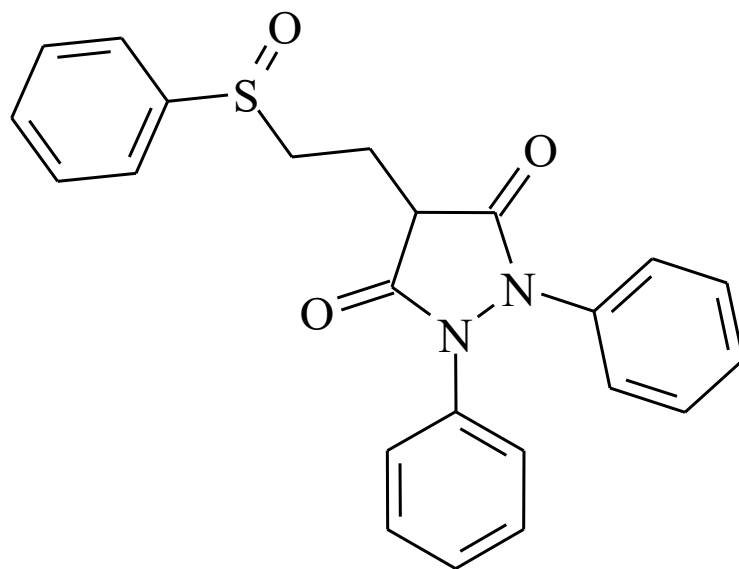
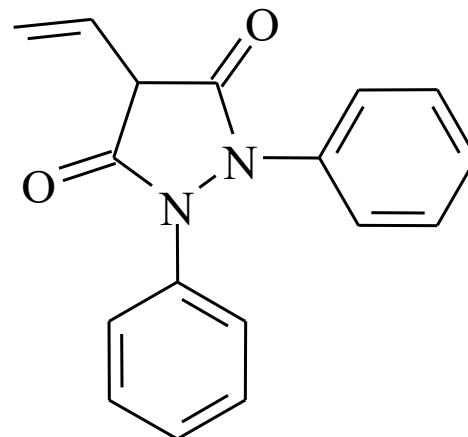
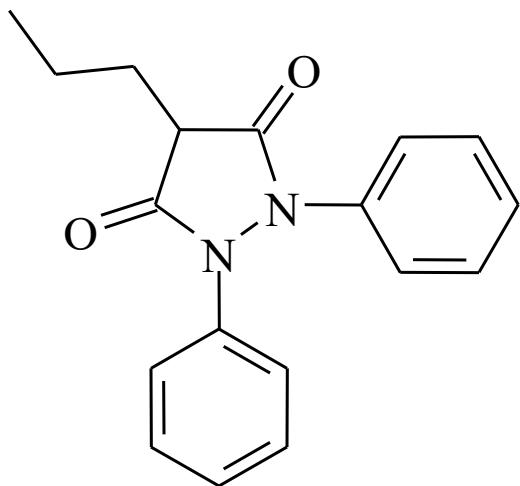
oxyphenbutazone



phenylbutazone



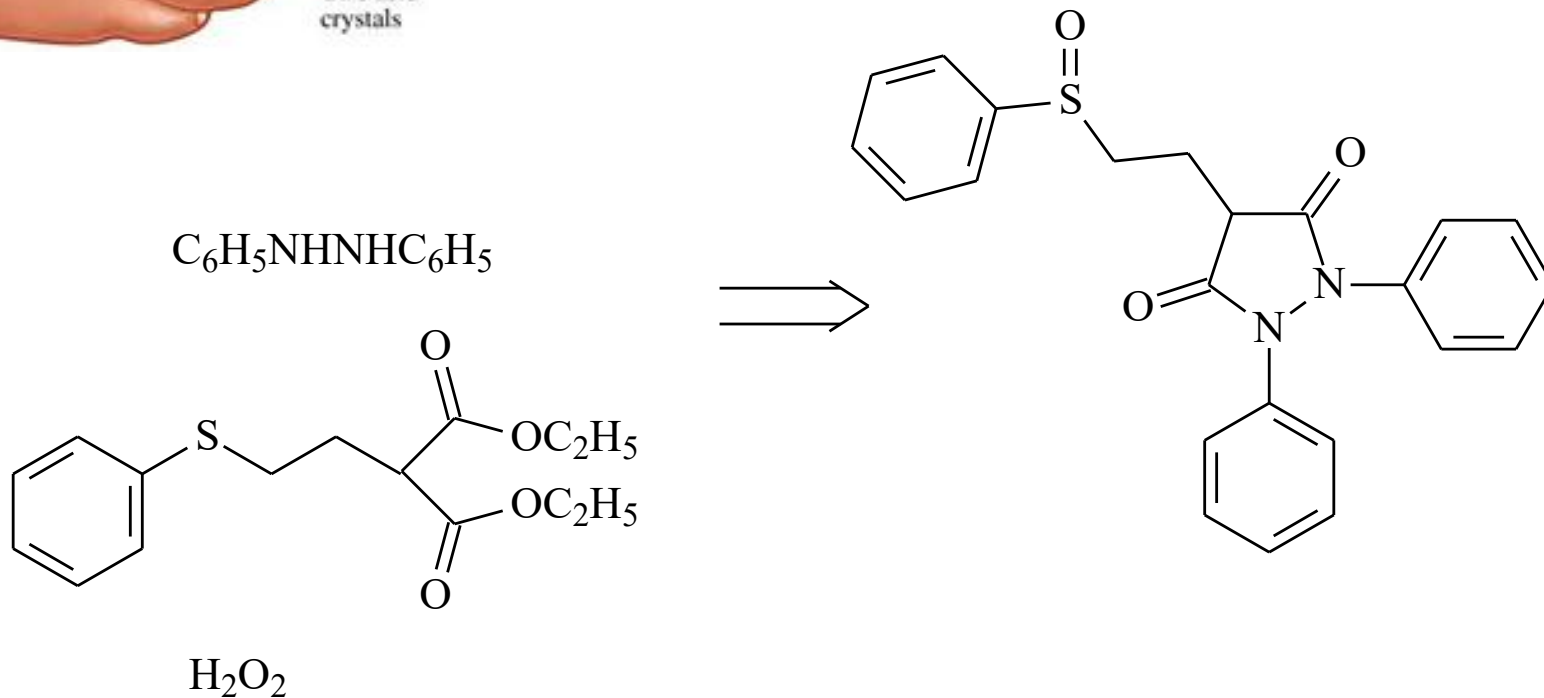
**Ενεργοί μεταβολίτες:** η γ-υδροξυ-φαινυλοβουταζόνη ασκεί ισχυρή ουρικο-απεκκριτική δράση



sulfinpyrazone

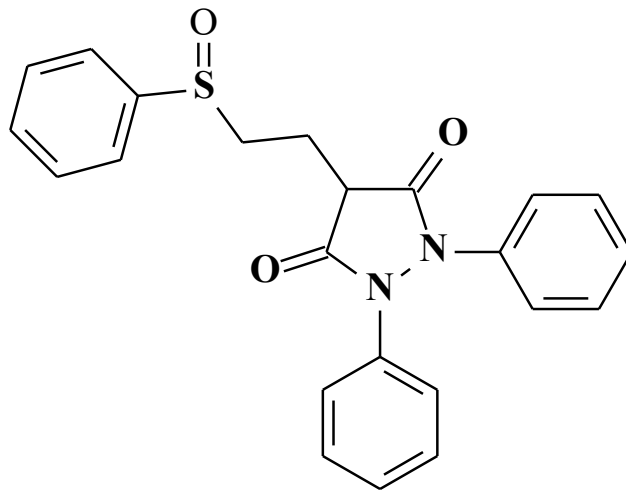
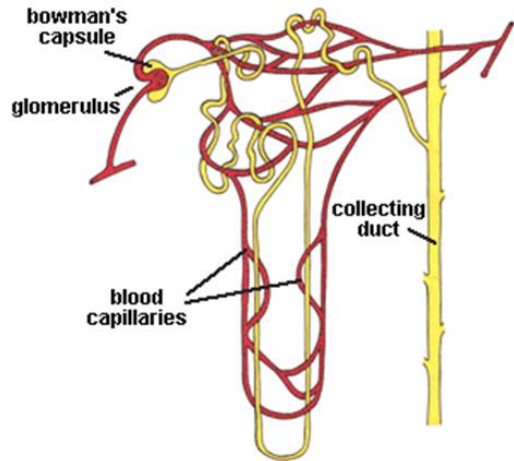
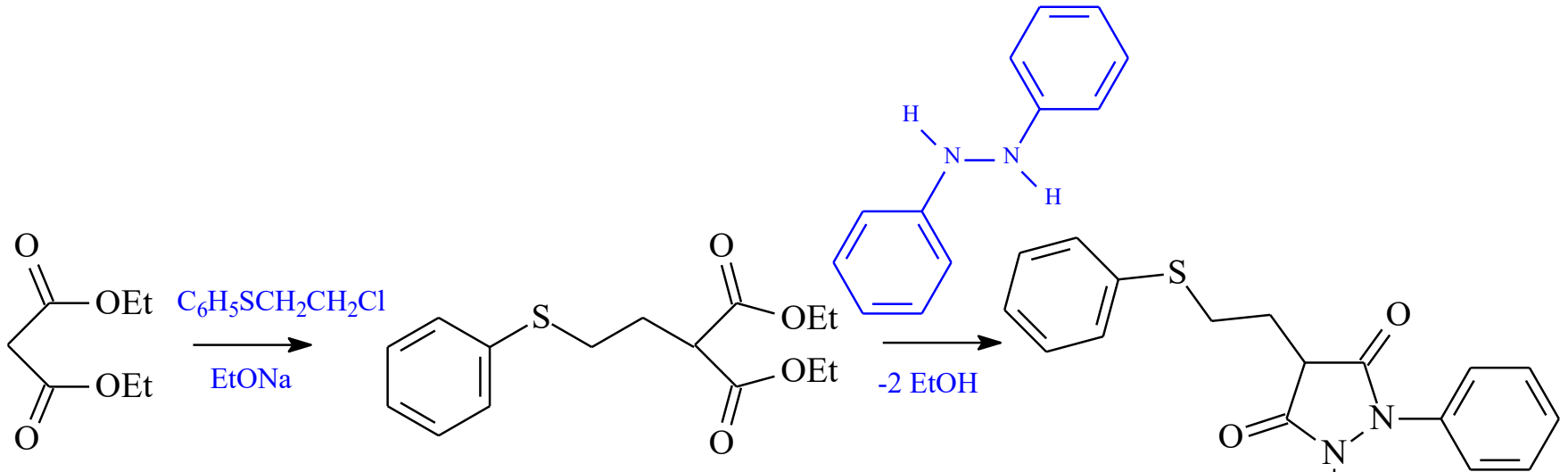
pKa= 2.8

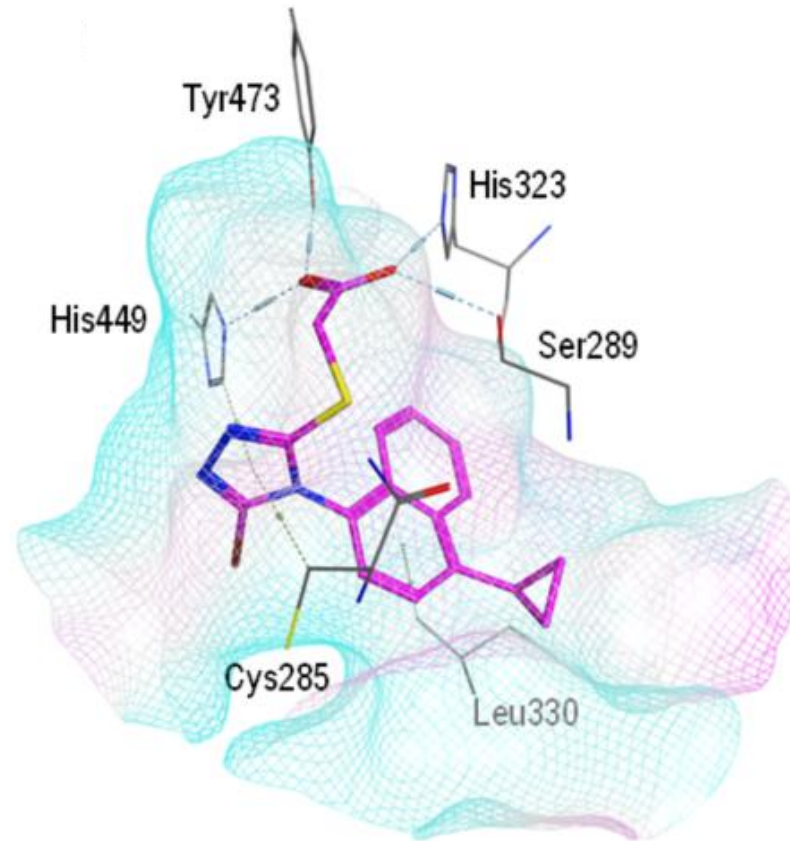
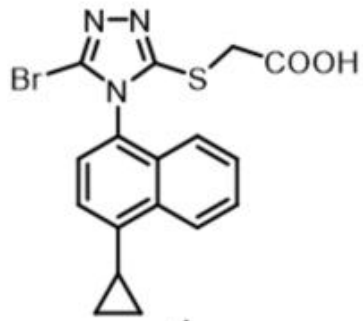
Η **ουρικοαπεκκριτική δράση** σχετίζεται με την αύξηση της οξύτητας, 'που προκαλεί η εισαγωγή της 3-υποκατάστασης στην πλευρική αλυσίδα



## Sulfinpyrazone

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



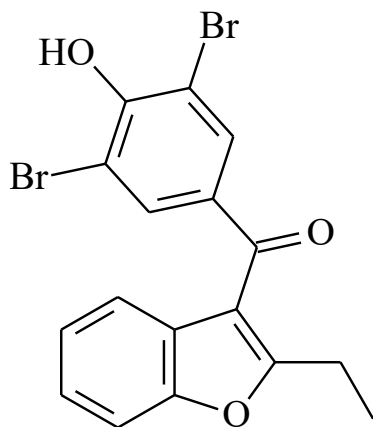


## Lesinurad

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

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

Νεφροτοξικό

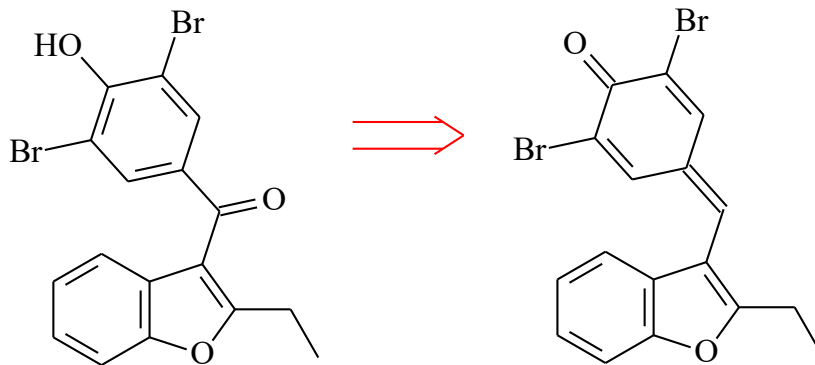


## Benzbromarone

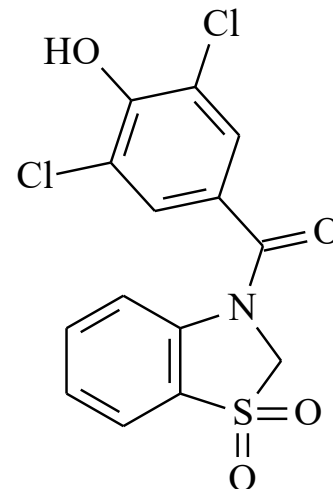
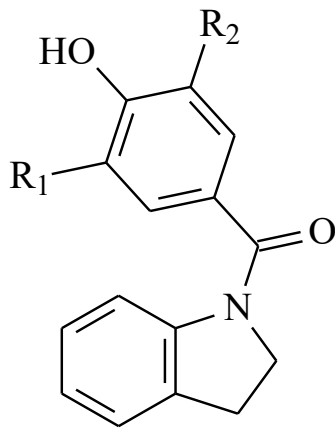
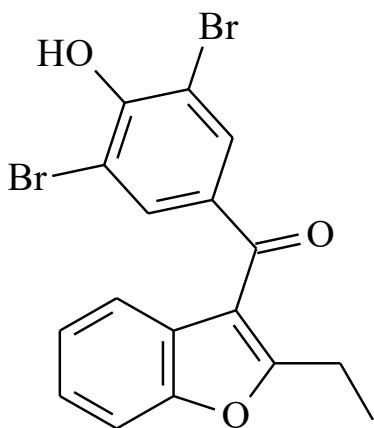
(3,5-διβρωμο-4-υδροξυφαινουλο)-(2-αιθυλο-1-βενζοφουραν-3-υλο)κετόνη

### Εκλεκτική αναστολή του URAT.

Ηπατοτοξικότητα σε μακροχρόνια χορήγηση, πιθανά συνδεόμενη με το σχηματισμό της τοξικής 2,6-διβρωμοβενζοκινόνης (I). Δεν εγκρίθηκε από τον FDA και αποσύρθηκε από την Ευρώπη. Χρησιμοποιείται ευρέως σε άλλες χώρες.



(I)



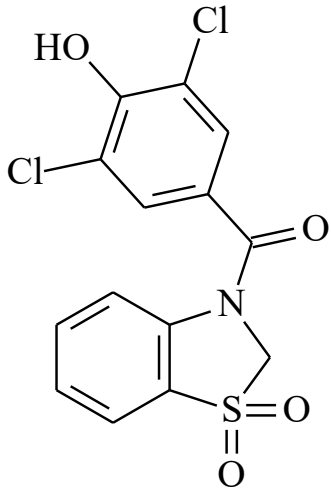
## Dotinurad

(3,5-διχλωρο-4-υδροξυφαινυλο)-(1,1-διοξο-2Η-1,3-βενζοθειαζολ-3-υλ)κετόνη.

**Σχεδιασμός** Η δομή διαρυλοκετόνης θεωρήθηκε υπεύθυνη για τοξικότητα στα μιτοχόνδρια (ΜΙΑ) και αντικαταστάθηκε από αρυλοβενζαμίδιο, χωρίς σημαντική απώλεια δραστηριότητας. Βελτίωση φ/κ συμπεριφοράς από την αντικατάσταση του λιπόφιλου βενζοφουρανικού δακτυλίου.

Αντικατάσταση βρωμίου από -Η, -αλογόνο, -CN. Σχέσεις δομής δράσης.

Το μεταβολικά ευπρόσβλητο βενζυλικό μεθυλένιο αντικαθίσταται από σουλφονυλομάδα.



## Dotinurad

Εξαιρετικά δραστικό φάρμακο και πολύ καλά ανεκτό.

Μεταβολίζεται ασφαλώς προς γλυκουρονίδια.

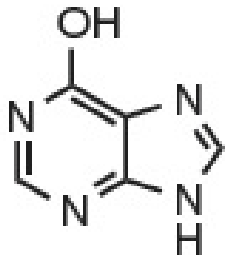
Αναστέλλει σχετικώς εκλεκτικά τον URAT1 **με δύο τρόπους:**

- Προσδένεται στο εξωκυτταρικό τμήμα του, εμποδίζοντας τη προσέγγιση του ουρικού οξέος.
- Αθροιζόμενο ενδοκυτταρικά αναστέλλει τη λειτουργία του μεταφορέα.

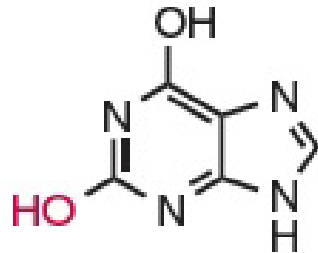
Ο διπλός μηχανισμός αναστολής, που δεν απαντάται στα **probenecid** και **benzbromanone**, συμβάλλει στην μεγάλη αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

*Appr. Japan 2020, China 2025.*

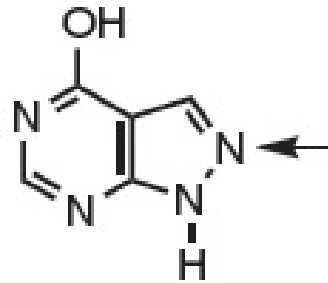
## ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗΣ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ



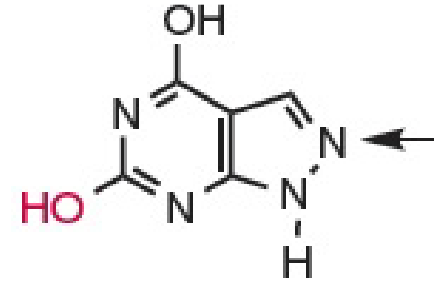
Hypoxanthine



Xanthine



Allopurinol

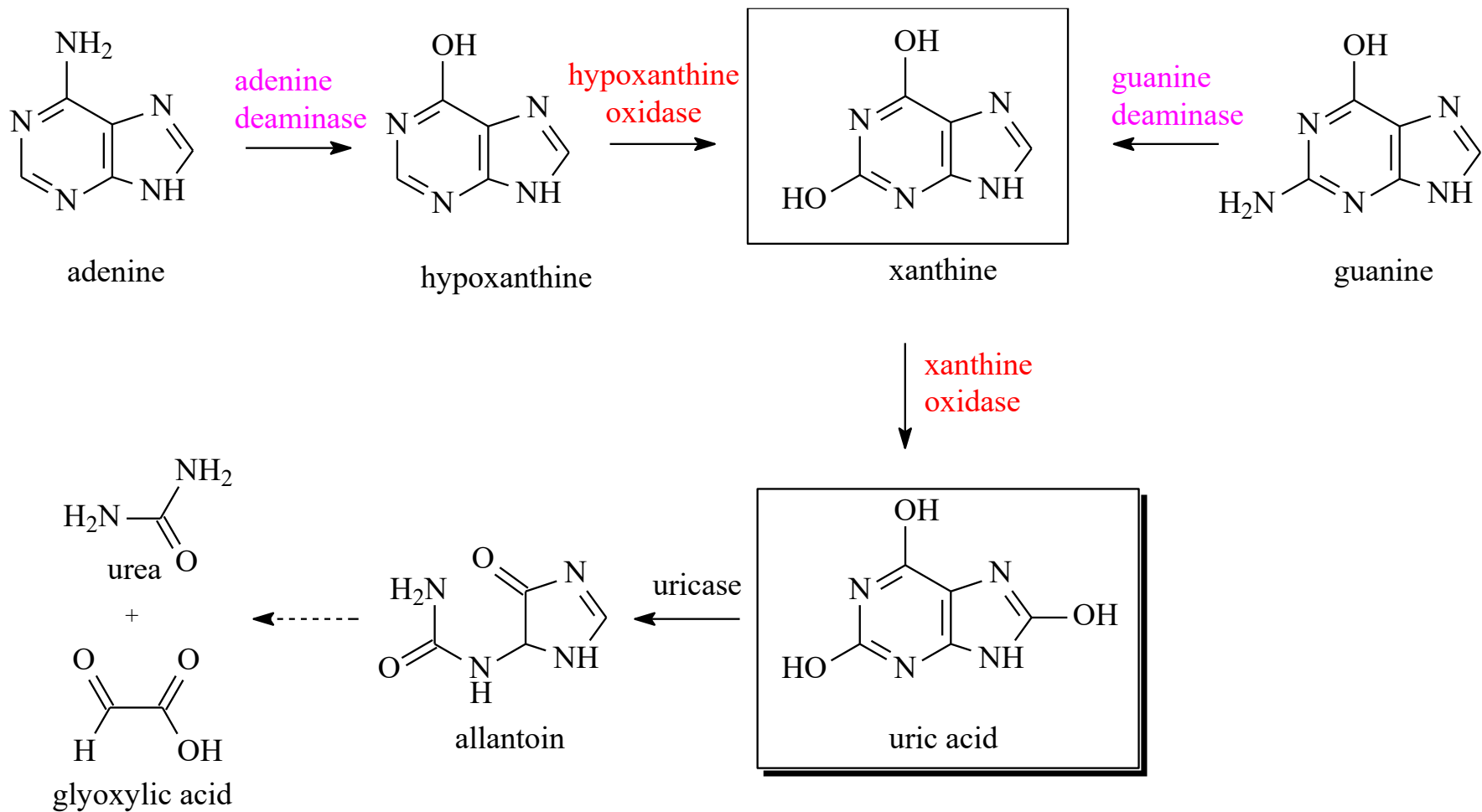


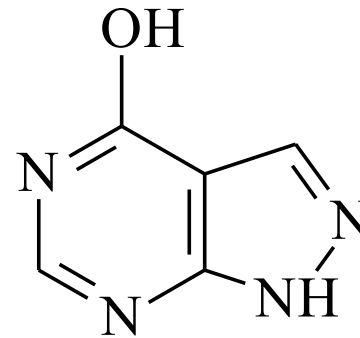
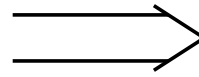
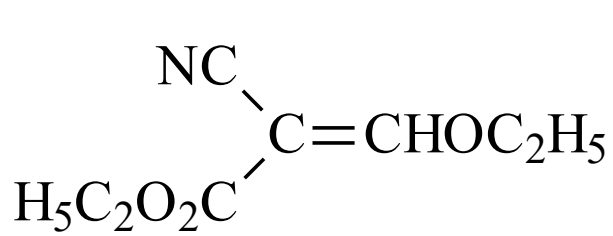
Alloxanthine

**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.

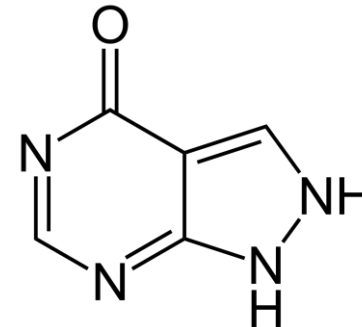
Η χρόνια χορήγηση του φαρμάκου οδηγεί σε **συσσώρευση oxypurinol (alloxanthine)** που αναστέλλει την οξειδάση της ξανθίνης, αλλά μπορεί να παρουσιάσει νεφροτοξικότητα.

Η εμφάνιση **σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας** καθιστά σημαντική τη γονοτυπική ανάλυση (δείγμα αίματος ή σιέλου) για την ανίχνευση της επικινδυνότητας πριν από τη χορήγηση.

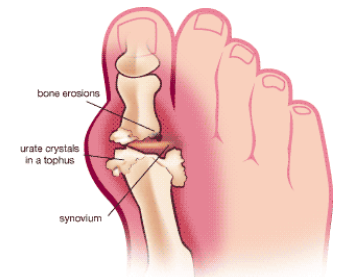


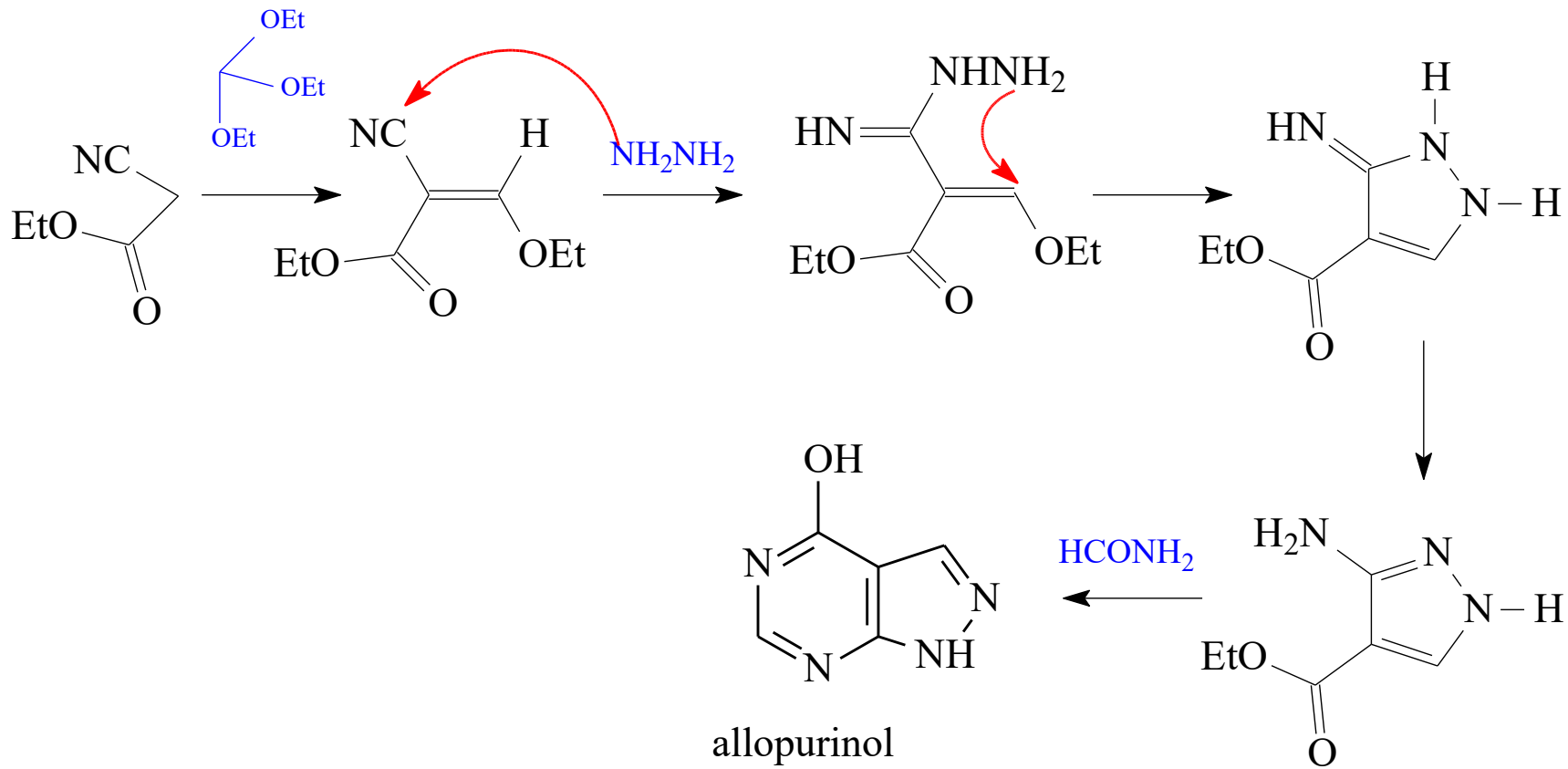


allopurinol

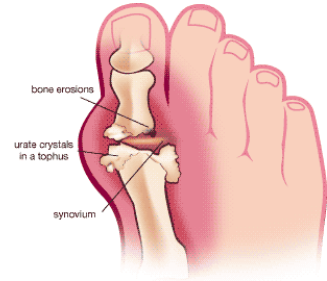


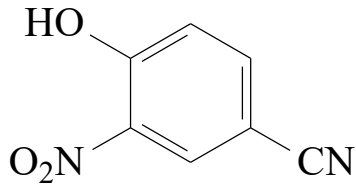
**Allopurinol: 1H-πυραζολο[3,4-d]πυριμιδιν-4-όνη**



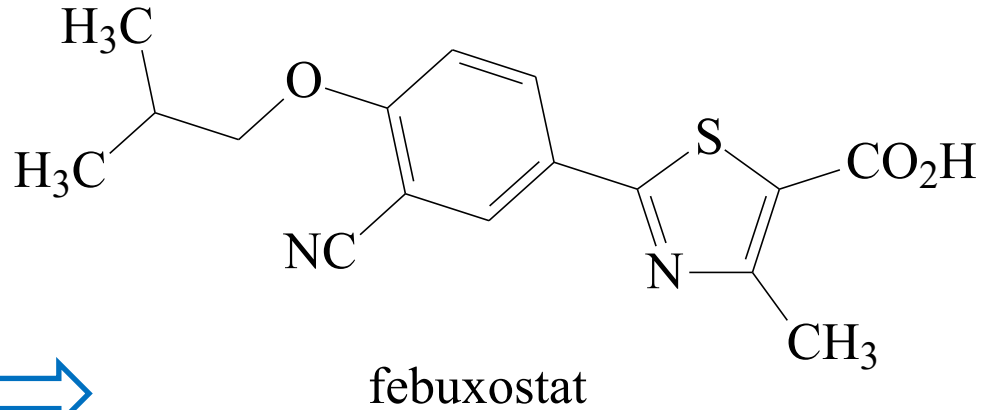
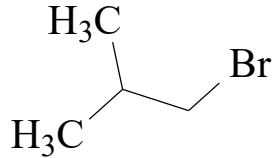
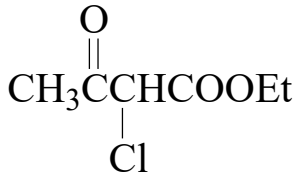


**Πολύ αποτελεσματικός ο συνδυασμός : Allopurinol + lesinurad**





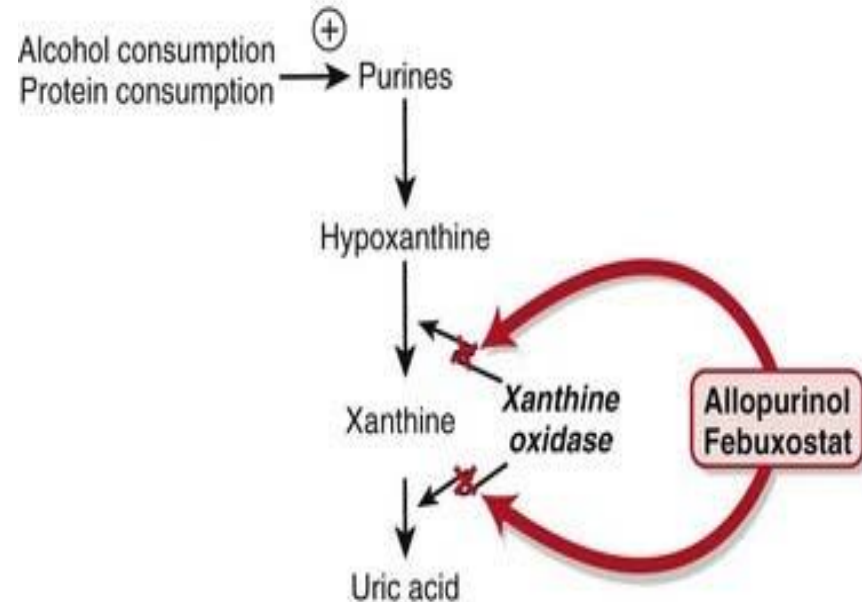
NaHS



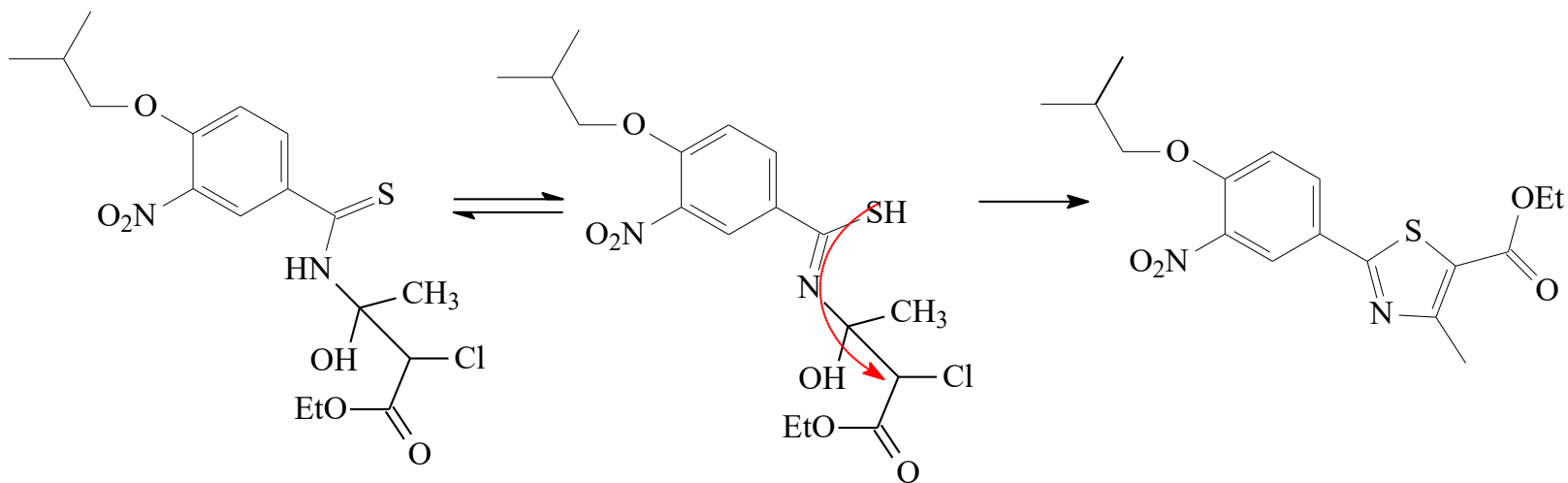
## 2-(3-κυανο-4-ισοβουτοξυφαινυλο)-4-μεθυλο-1,3-θειαζολο-5-καρβοξυλικό οξύ

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** (καρδιαγγειακή ή άλλης αιτιολογίας) με το **febuxostat** σε σύγκριση με το **allopurinol**. Ηπατοτοξικότητα.

**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”.