

“Υπερουριχαιμία: Δια βίου αντιμετώπιση”

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Κ. ΒΟΣΒΟΤΕΚΑΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

Υπεύθυνος Ρευματολογικού Τμήματος
EUROMEDICA – Γενική Κλινική, Θεσ /νίκης
Πανεπιστημιακός Υπότροφος
Α΄ Παθ. Κλινική Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ



Σύγκρουση συμφερόντων “Conflict of interest”

Κανένα για αυτήν την παρουσίαση

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:
Roche, UCB, MSD, Pfizer, , Novartis, Abbvie

Διάρκεια: 25'
Σκοπός: Σοβαρότητα της μεταβολικής διαταραχής
Νέες θεραπευτικές δυνατότητες

Οφέλη: Ρόλος των υποουριχαιμικών θεραπειών

Θεματικές ενότητες:

- Παθοφυσιολογία της υπερουριχαιμίας
- Συννοσηρότητες & πιθανό κοινό μοριακό υπόβαθρο
- Φαρμακευτική αντιμετώπιση της μεταβολικής διαταραχής
- Τι νεότερο στην αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας

Ο κύκλος του αζώτου



Μορφές αποβαλλόμενου αζώτου

Χημική μορφή αποβαλλόμενου αζώτου.

(Εξαρτάται από είδος του ζώου και από το περιβάλλον όπου συνήθως ζει)

Ουρικοτελικοί

*Ερπετά, Πτηνά, Έντομα
Ξηρό άνυδρο περιβάλλον*

- Αποβολή αζώτου αποκλειστικά με τη μορφή ουρικού οξέος, (αλλαντοΐνη)
- Έντονα ενεργοβόρος διαδικασία, απαιτεί ελάχιστο νερό

Ουριοτελικοί

Άνθρωπος, Θηλαστικά

- Ένα τμήμα του αζώτου αποβάλλεται με τη μορφή ουρίας και ένα άλλο σαν ουρικό οξύ
- Δεν είναι ιδιαίτερα ενεργοβόρος και δεν απαιτείται πολύ νερό

Αμμωνιοτελικοί

Ψάρια, Υγρό περιβάλλον

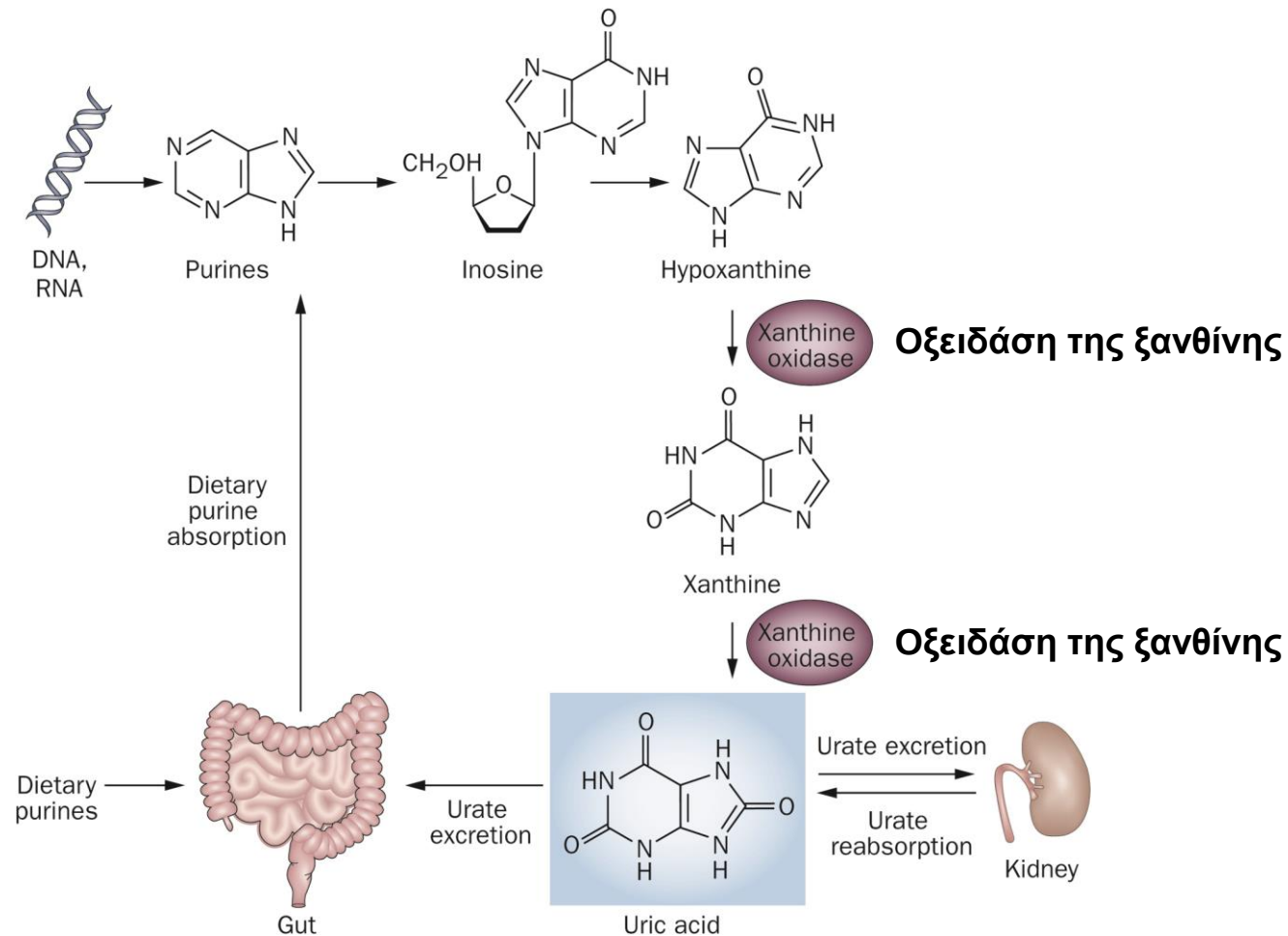
- Αποβολή περισσευούμενου N με τη μορφή αμμωνίας (NH_3)
- Ελάχιστα ενεργοβόρος διαδικασία, απαιτεί αφθονία νερού

Ουρικό οξύ

- Ετεροκυκλική ένωση ($C_5H_4N_4O_4$)
- Άχρωμη
- Κρυσταλλική
- Χωρίς οσμή και γεύση
- Πρακτικά αδιάλυτη στο νερό

Κυκλοφορεί στο αίμα σε ποσοστό περίπου 98% σαν ανιόν ουρικού μονονατρίου, συνδεδεμένο ελάχιστα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και η σύνδεση αυτή εξαρτάται από το pH, τη θερμοκρασία, το ιοντικό φορτίο και τη συγκέντρωση του νατρίου στο πλάσμα.

Μεταβολισμός του Ουρικού Οξέος και ομοιόσταση



Ορισμός Υπερουριχαιμίας

“Δεν υπάρχει ένας κοινά αποδεκτός ορισμός της υπερουριχαιμίας.

Προτείνουμε ως ορισμό της, κάθε τιμή ουρικού οξέος του ορού μεγαλύτερη των 6mg/dl.

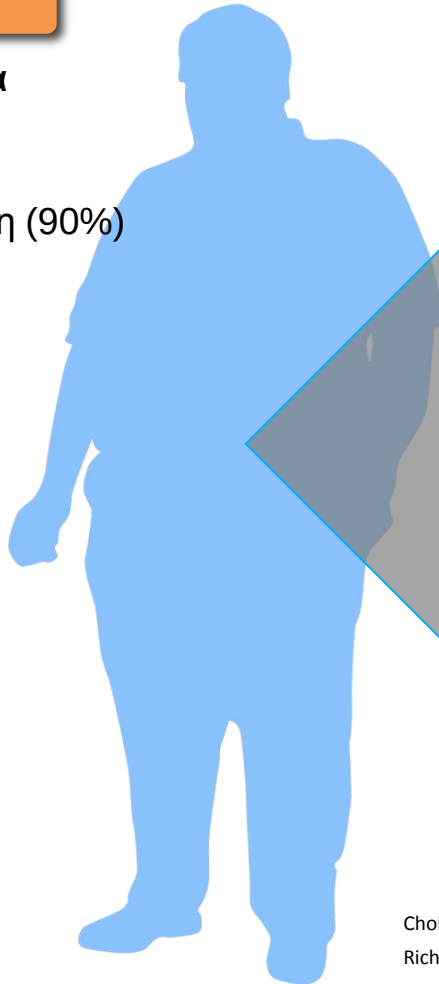
Η τιμή αυτή δείχνει να είναι το όριο πάνω από το οποίο πιθανά θα έχουμε την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων Ουρικής Αρθρίτιδας”.

Υπερουριχαιμία και Ουρική Νόσος

Οργανισμός

Αυξημένα επίπεδα Ουρικού Οξέος

- ↓ Νεφρική απέκκριση (90%)
- ↑ Παραγωγή (10%)



Ουρική Νόσος σύνολο των κλινικών, εργαστηριακών και ιστολογικών διαταραχών, που οφείλονται σε διαταραχή του μεταβολισμού η οποία έχει ως αποτέλεσμα την **υπερουριχαιμία** και την **εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου** στους ιστούς.

Μήπως θα ήταν ορθότερο να μιλάμε για ...ΟΥΡΙΚΗ ΝΟΣΟ;

Χαρακτηριστικά στάδια

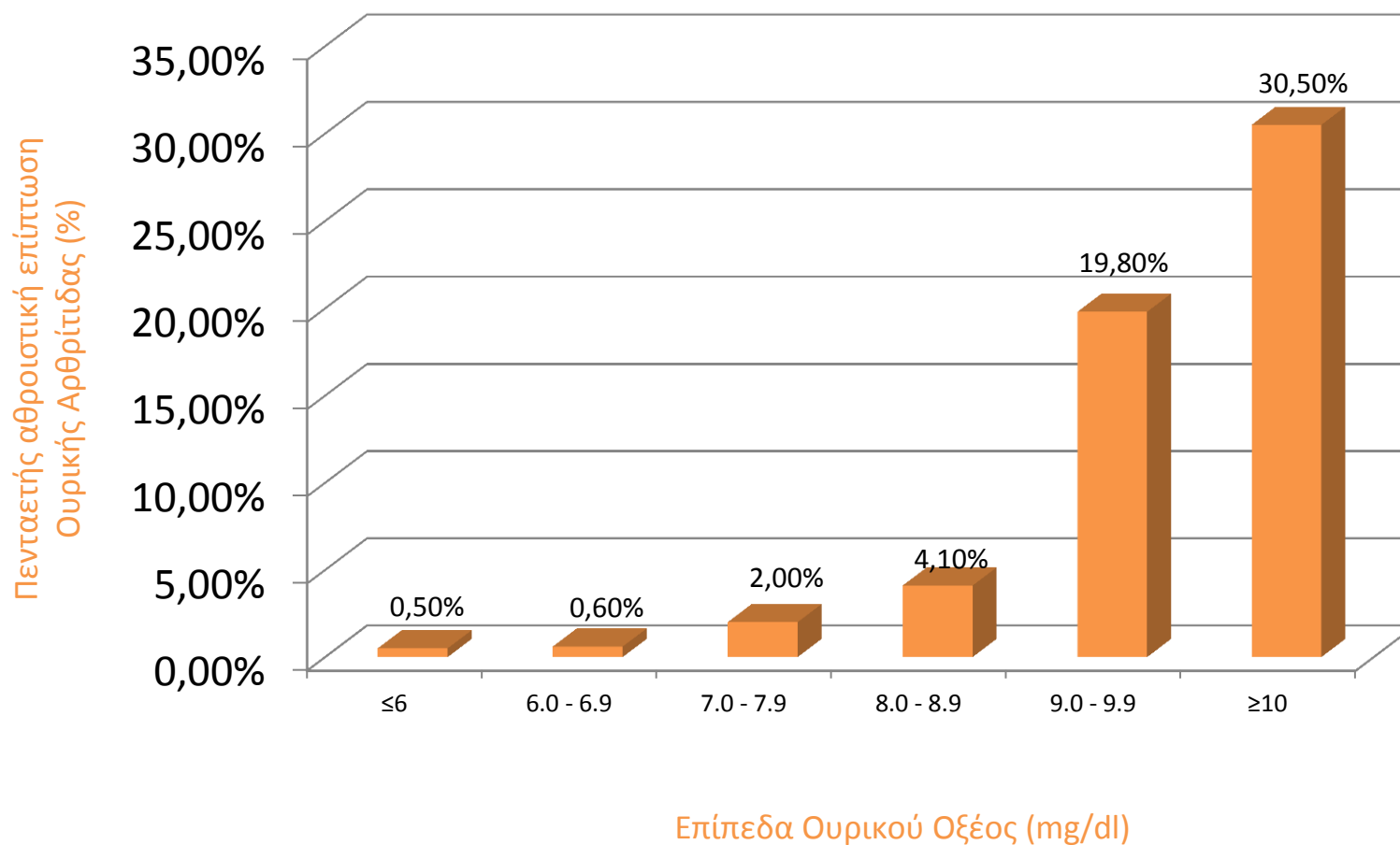
- Ασυμπτωματική υπερουριχαιμία
- Οξεία Ουρική Αρθρίτιδα
- Υποτροπιάζουσα οξεία ουρική αρθρίτιδα
- Προχωρημένη ουρική νόσος (Τοφώδης ουρική αρθρίτιδα)

Υπερουριχαιμία & Ουρική Αρθρίτιδα

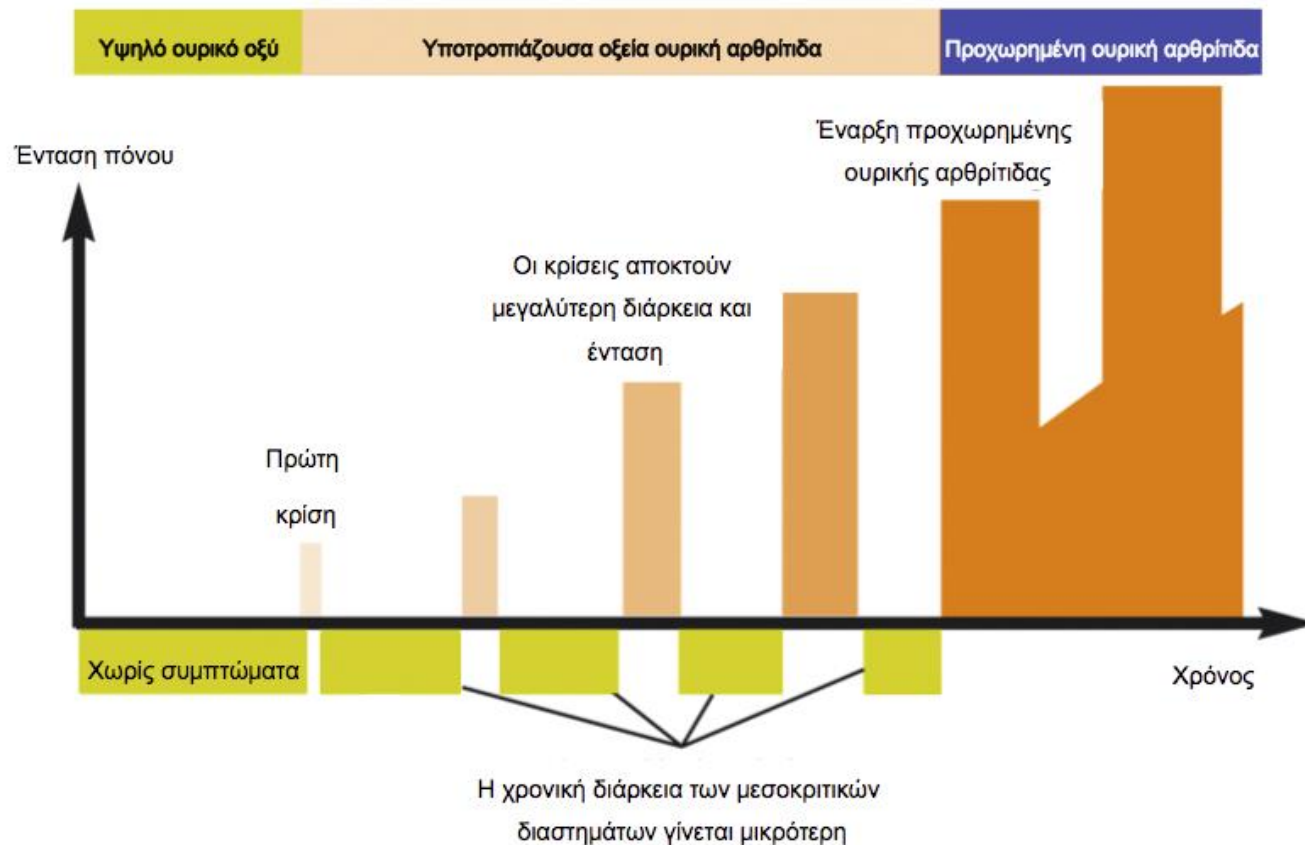
- Δύο πολύ συναφείς αλλά ταυτόχρονα διαφορετικές κλινικές οντότητες¹
- 85-90% των ασθενών με υπερουριχαιμία δεν θα παρουσιάσουν κλινικά συμπτώματα ουρικής αρθρίτιδας (ασυμπτωματική υπερουριχαιμία)²
- Ο βαθμός υπερουριχαιμίας έχει αναλογική συσχέτιση με την πιθανότητα εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας³

1. *Campion Ew, et al. Ann J Med 1987;82:421-426*
2. *Lin KC, et al. J Rheumatol 2000;27:1501-1505*
3. *Braner Gw et al. Ann Rheum Dis 1978;37:466-472*

Συσχέτιση Υπερουριχαιμίας και Ουρικής Αρθρίτιδας



Χαρακτηριστική εξέλιξη της νόσου



Προσαρμογή από "Gout. Risk Factors, Diagnosis and Treatment."
Διαθέσιμο στο διαδίκτυο: <http://knol.google.com/k/gout>

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ουρικής νόσου

Μη Μεταβλητοί Παράγοντες

- Ηλικία^{1,2}
- Φύλο^{1,2}
- Γενετική προδιάθεση³

Μεταβλητοί Παράγοντες

• Μεταβολικοί Παράγοντες

Ουρικό οξύ⁷

- Διατροφή⁸
- Κατανάλωση αλκοόλ⁹
- Ασθένειες υψηλού κυτταρικού turnover¹⁰
- Φάρμακα που προδιαθέτουν (πχ διουρητικά, χαμηλής δόσης ασπιρίνη)¹⁰

• Συνοδά νοσήματα

- Υπέρταση⁴
- Χρόνια νεφρική νόσος⁵
- Παχυσαρκία⁶
- Μεταβολικό σύνδρομο⁴
- Σακχαρώδης Διαβήτης¹¹

1. Mikuls T, et al. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:267-72. 2. Wallace KL, et al. *J Rheumatol*. 2004;31:1582-87. 3. Riches P, et al. *Hum Mol Genet*. 2009;18:R177-84. 4. Choi HK, et al. *Arthritis Rheum*. 2007;57:109-15. 5. Edwards *Clev Clin J Med*. 2008;75(suppl 5):S13-6. 6. Choi HK, et al. *Arch Intern Med*. 2005;165:742-8. 7. Campion EW, et al. *Am J Med*. 1987;82:421-6. 8. Choi H, et al. *N Engl J Med*. 2004;350:1093-103. 9. Choi H, et al. *Lancet*. 2004;363:1277-81. 10. Richette P, Bardin T. *Lancet*. 2010;375:318-28. 11. Kushiyaama A et al. *World J Diabetes* 2014 December 15; 5(6): 787-795

Υπερουριχαιμία, ουρική νόσος και συνοδά νοσήματα

Οι ασθενείς με ουρική νόσο πάσχουν από πολλαπλά συνοδά νοσήματα



1. Choi HK, et al. *Arthritis Rheum.* 2007;57:109-15. 2. Keenan RT, et al. *Am J Med.* 2011;124:155-63. 3. Pandya B, et al. *Arthritis Rheum.* 2010;62(suppl 10):879. 4. Colvine K, et al. *N Z Med J.* 2008;121:73-81. 5. Alvarez-Nemegyei J, et al. *J Rheumatol* 2005;32:2189-91.

Hyperuricemia, Gout, and Cardiovascular Disease: An Update

Aryeh M. Abeles

© Springer Science+Business Media New York 2015

Abstract Across the globe, both gout and hyperuricemia have become increasingly common over the last few decades. The burden of gouty disease is made heavier by its association with several comorbid conditions, including hypertension, cardiovascular disease, and chronic kidney disease. Evidence from prospective studies suggests that hyperuricemia is an independent risk factor for developing cardiovascular disease and for higher cardiovascular mortality. While asymptomatic hyperuricemia does not seem to be an independent risk factor for cardiovascular disease, increasing data implicate hyperuricemia as a risk factor for developing incident cardiovascular disease. Important questions that remain unanswered include whether addressing asymptomatic hyperuricemia with urate-lowering agents improves cardiovascular outcomes. This article reviews the most recent data regarding the relationship between hyperuricemia, gout, hypertension, cardiovascular disease, as well as emerging evidence regarding treatment of hyperuricemia and gout and implications for clinical outcomes.

Keywords Gout · Hyperuricemia · Hypertension · Cardiovascular disease · Allopurinol

Introduction

Gout, the most common crystalline arthritis, has become increasingly common over the last few decades. In the United States, the prevalence of gout in US adults is about 3.9 %, while hyperuricemia, a precondition necessary for

Review Article

Hyperuricemia, Gout, and Related Comorbidities: Cause and Effect on a Two-Way Street

Elaine Karis, MD, Daria B. Crittenden, MD, and Michael H. Pillinger, MD

Abstract The prevalence of gout and hyperuricemia has increased dramatically during the last several decades, to the point that gout is the most common inflammatory arthritis in the United States, affecting approximately 8 million Americans. Patients with gout frequently have multiple comorbidities, including hypertension, chronic kidney disease, cardiovascular disease, obesity, diabetes, and hyperlipidemia, all of which have significant adverse impact on public health. In some cases (eg, chronic kidney disease) it is clear that the presence of the comorbidity contributes to the progression of hyperuricemia and/or gout. Conversely, the question of whether gout/hyperuricemia themselves contribute to the pathogenesis of gout comorbidities is an area of intensifying investigation. In vitro and animal models, large epidemiologic studies, and small clinical trials suggest that gout and/or hyperuricemia may contribute to hypertension, chronic kidney disease, and cardiovascular disease. More limited hypothesis-generating studies suggest a potential role for diabetes and obesity. Given that available drugs can lower serum urate levels and manage gout, it would be important to know whether not only gout and/or hyperuricemia can contribute to comorbidities but also better gout/hyperuricemia control can ameliorate some or all of these related conditions. We review the clinical associations between gout and its common comorbid conditions and the evidence supporting a causal relationship.

Gout, a painful, inflammatory arthritis resulting from monosodium urate crystallization in the joints and soft tissues, is a rising public health concern. Gout has emerged as the most common inflammatory arthritis in the United States, with a nationally representative sampling of patients indicating that gout affects up to 3.9% (8.3 million people) of the adult population (Table 1).¹ During the past decade, the prevalence of hyperuricemia and gout has increased by 3.2% and 1.2%, respectively, in absolute terms; these numbers actually represent increases of 17.5% and 44% relative to prior assessments of hyperuricemia and gout prevalence.¹ Altering the diet (eg, increases in purine and fructose intake) and medication use (eg, increased diuretic use), increasing obesity and adiposity, and increasing prevalence of renal disease contribute to the rising incidence of hyperuricemia and gout.¹⁻³ The prevalence of gout also increases with age, relating to the accumulation of hyperuricemic risk factors and to its status as a chronic and generally incurable disease, cases of gout tend to accrue in an aging population. In the United Kingdom, the prevalence of gout was estimated to be 7% in men older than 65 years, versus 1.4% in the general population.⁴

Υπερουριχαιμία, ουρική νόσος και συνοδά νοσήματα

Η σχέση ανάμεσα στην ουρική νόσο και τα συνοδά νοσήματα είναι περίπλοκη και αμφίδρομη



Υπερουριχαιμία, ουρική νόσος και συνοδά νοσήματα

Υπέρταση και Υπερουριχαιμία

Ο επιπολασμός της υπέρτασης σε ασθενείς με ουρική νόσο ανέρχεται στο **89%**¹

- Η υπερουριχαιμία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης (HR 1.81)³
- Μείωση του ουρικού οξέος μειώνει την υπέρταση⁴

Ουρική νόσος

Υπέρταση

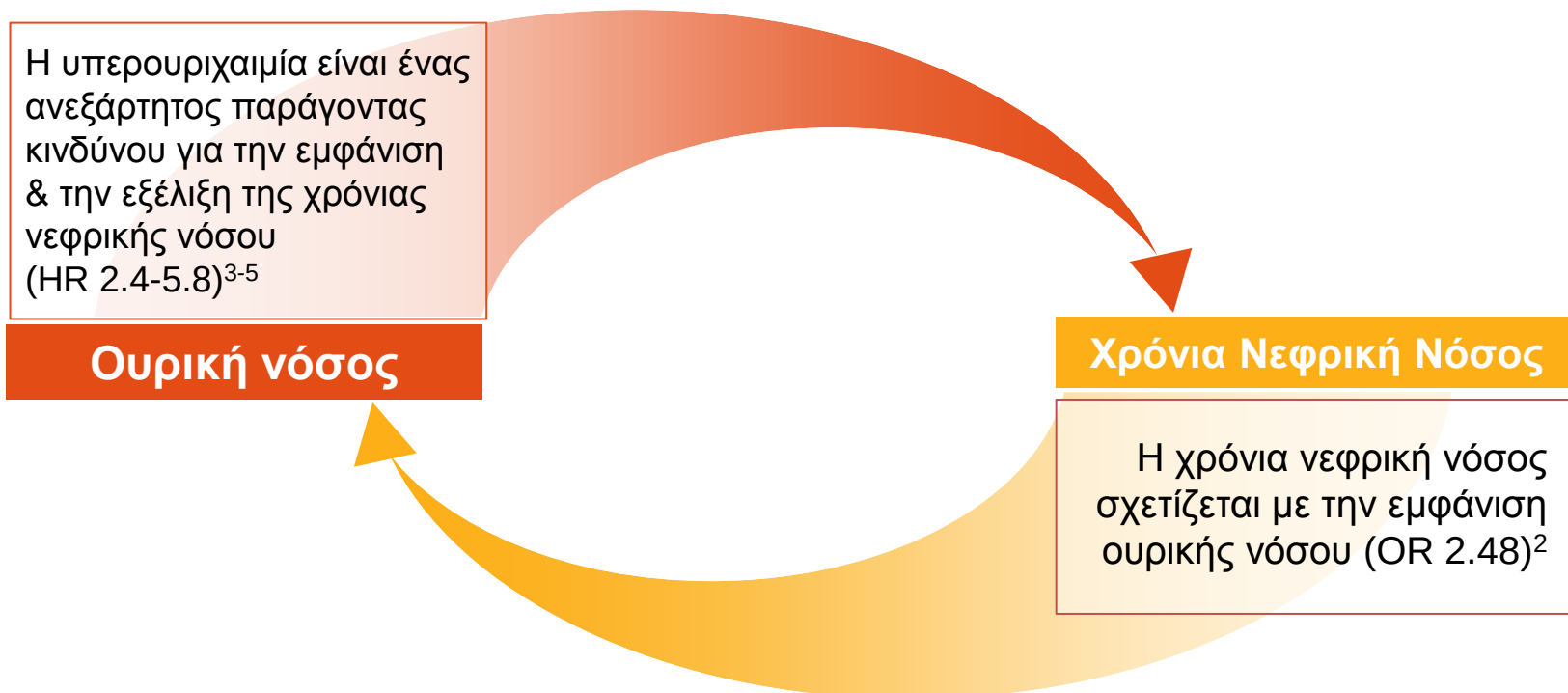
Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ουρικής νόσου (RR 2.31)²

1. Keenan, et al. *Am J Med*. 2011;124:155-63 2. Choi HK, et al. *Arch Intern Med*. 2005;165:742-8. 3. Krishnan E, et al. *Hypertension*. 2007;49:298-303. 4. Feig DI, et al. *JAMA*. 2008;300:924-32.

Υπερουριχαιμία, ουρική νόσος και συνοδά νοσήματα

Χρόνια νεφρική νόσος και Υπερουριχαιμία

Ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς με ουρική νόσο ανέρχεται στο **47%**¹

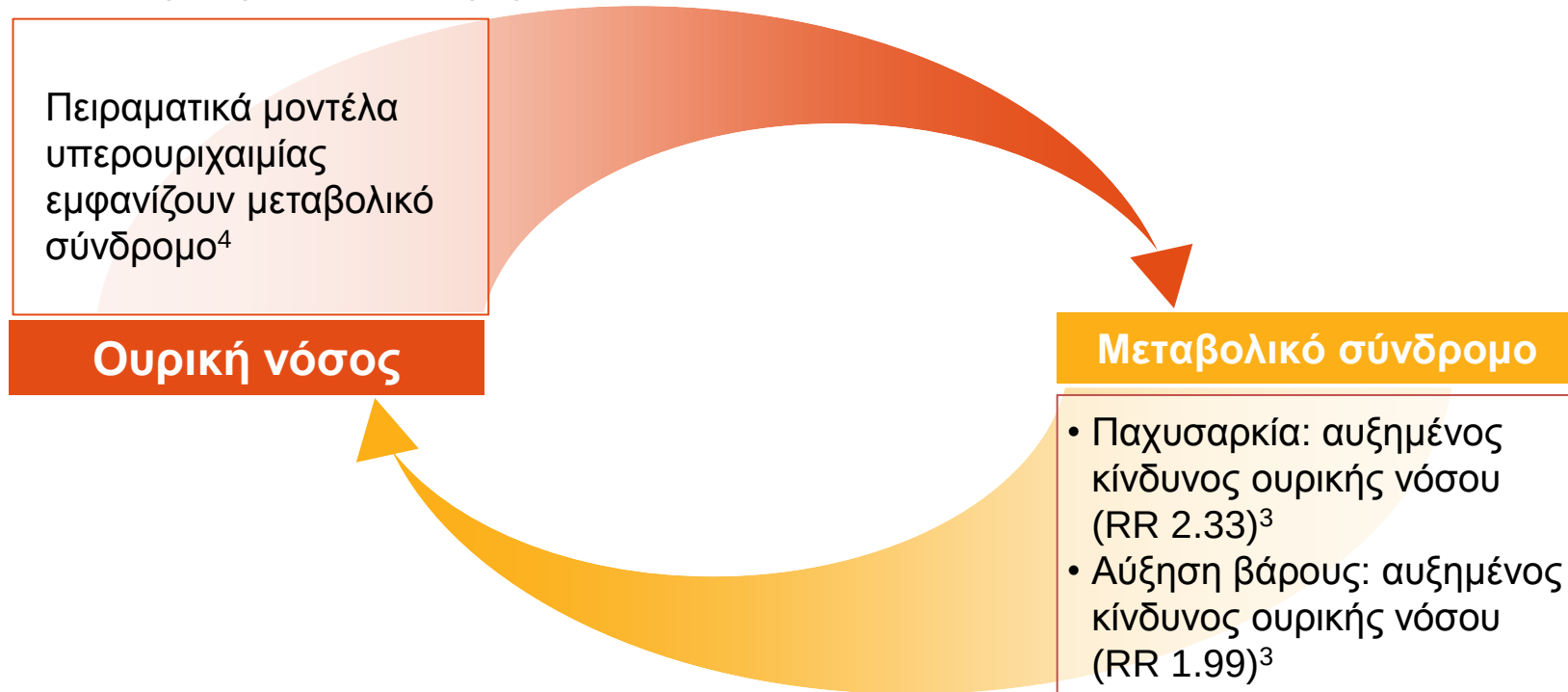


1. Keenan, et al. Am J Med. 2011;124:155-63. 2. Cea Soriano L, et al. Arthritis Res Ther. 2011;13:R39. 3. Hovind P, et al. Diabetes. 2009;58:1668-71. 4. Bellomo G, et al. Am J Kidney Dis. 2010;56:264-72. 5. Iseki K, et al. Am J Kidney Dis. 2004;44:642-50.

Υπερουριχαιμία, ουρική νόσος και συνοδά νοσήματα

Μεταβολικό σύνδρομο και Υπερουριχαιμία

- Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ουρική νόσο ανέρχεται στο **87%**¹
- Οι ασθενείς με ουρική νόσο παρουσιάζουν αύξηση όλων των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου²

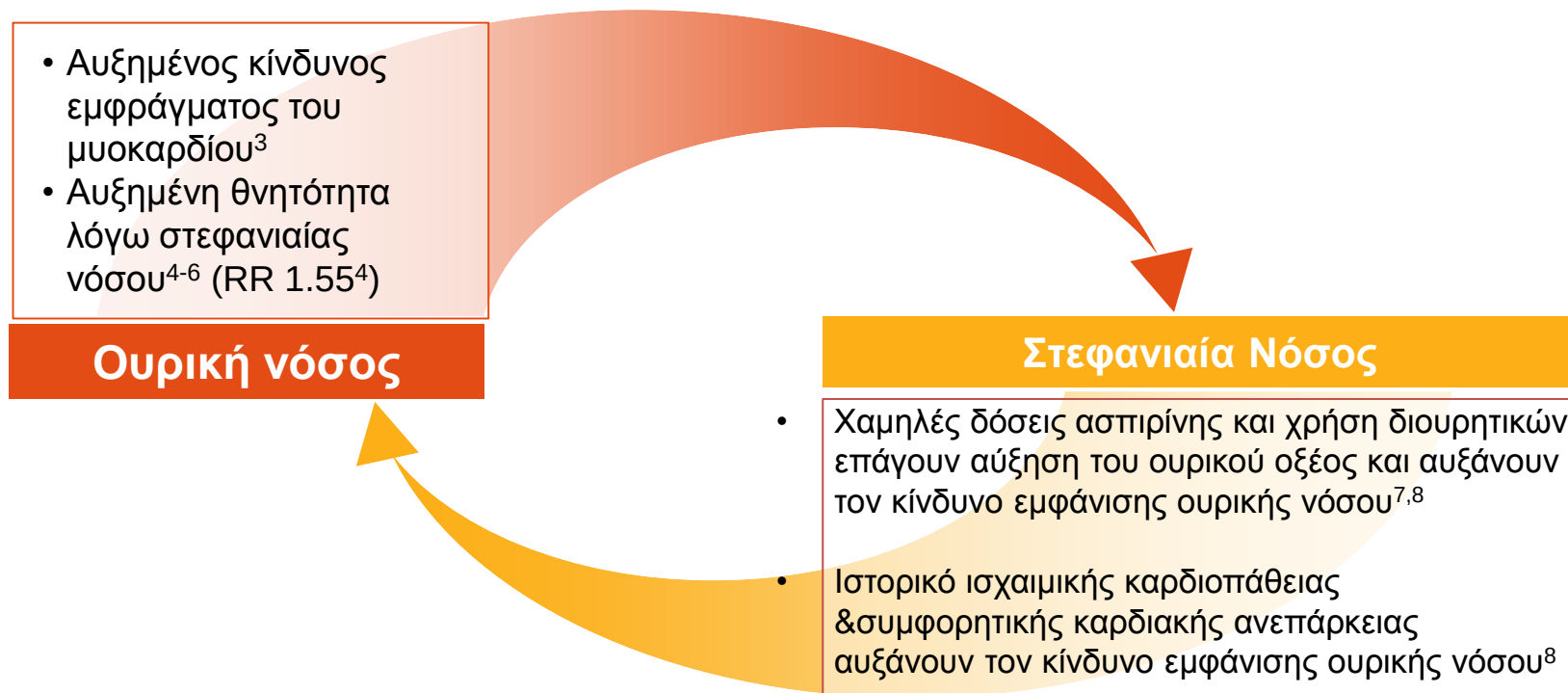


1. Keenan, et al. Am J Med. 2011;124:155-63 2. Choi HK, et al. Arch Intern Med. 2005;165:742-8. 3. Krishnan E, et al. Hypertension. 2007;49:298-303. 4. Feig DI, et al. JAMA. 2008;300:924-32.

Υπερουριχαιμία, ουρική νόσος και συνοδά νοσήματα

Στεφανιαία νόσος και Υπερουριχαιμία

Ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με ουρική νόσο ανέρχεται στο **37%**¹



1. Keenan, et al. Am J Med. 2011;124:155-63. 2. Cea Soriano L, et al. Arthritis Res Ther. 2011;13:R39. 3. Hovind P, et al. Diabetes. 2009;58:1668-71. 4. Bellomo G, et al. Am J Kidney Dis. 2010;56:264-72. 5. Iseki K, et al. Am J Kidney Dis. 2004;44:642-50.



*World Journal of
Diabetes*

Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/>
Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
DOI: 10.4239/wjd.v5.i6.787

World J Diabetes 2014 December 15; 5(6): 787-795
ISSN 1948-9358 (online)
© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

REVIEW

Linking uric acid metabolism to diabetic complications

Akifumi Kushiyaama, Kentaro Tanaka, Shigeko Hara, Shoji Kawazu

Akifumi Kushiyaama, Kentaro Tanaka, Shigeko Hara, Shoji Kawazu, Division of Diabetes and Metabolism, The Institute for Adult Diseases, Asahi Life Foundation, 2-2-6, Tokyo 103-0002, Japan

Author contributions: All authors contributed to this work.
Correspondence to: Akifumi Kushiyaama, MD, PhD, Assistant Division Chief, Division of Diabetes and Metabolism, The Institute for Adult Diseases, Asahi Life Foundation, 2-2-6, Nihonbashi Bakurocho, Chuo-ku, Tokyo 103-0002, Japan. kusiya-a-ky@umin.ac.jp

vascular injury and renal dysfunction. In this review, the relationship between UA metabolism and diabetic complications is highlighted.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key words: Uric acid; Xanthine dehydrogenase/xanthine oxidase; Diabetes mellitus; Diabetic complications; Xanthine oxidase inhibitor; Metabolism

Ουρική νόσος και φλεγμονή

Η υπερουριχαιμία συνοδεύεται από συστηματική φλεγμονή ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς



European Heart Journal (2006) 27, 1174–1181
doi:10.1093/eurheartj/ehi879

Clinical research
Coronary heart disease

Uric acid and inflammatory markers

Carmelinda Ruggiero^{1,2*}, Antonio Cherubini², Alessandro Ble¹, Angelo J.G. Bos¹, Marcello Maggio¹, Vishwa D. Dixit³, Fulvio Lauretani⁴, Stefania Bandinelli⁵, Umberto Senin², and Luigi Ferrucci¹

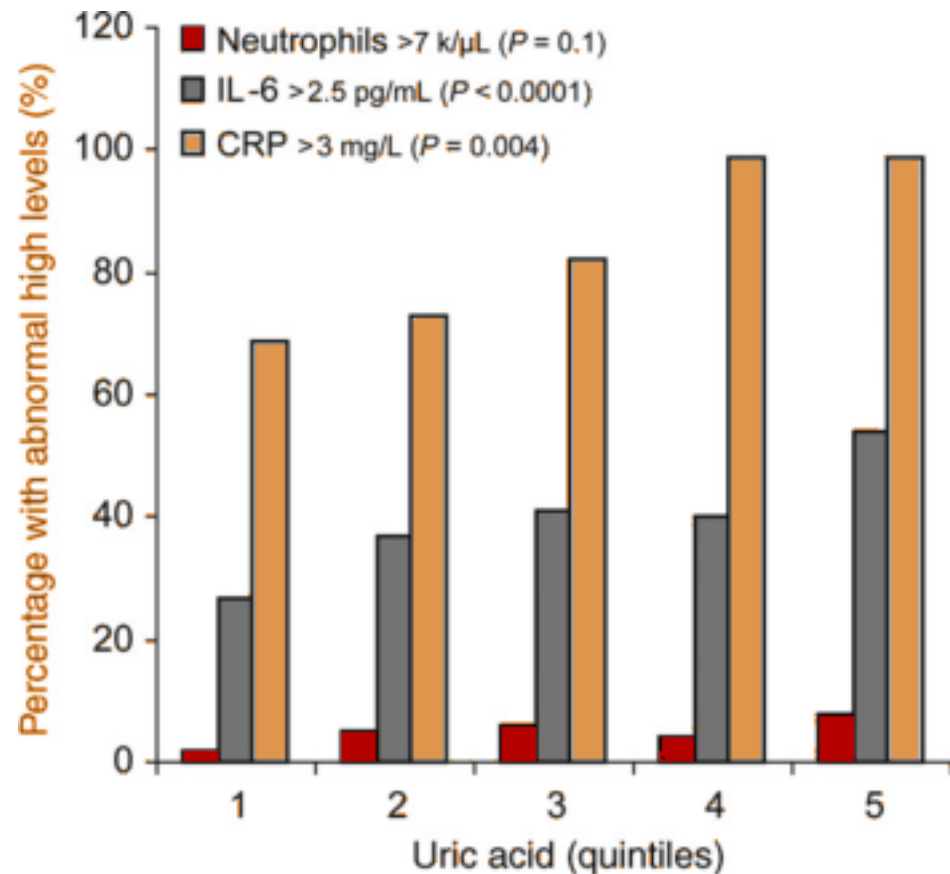
¹Longitudinal Studies Section, Clinical Research Branch, National Institute on Aging, NIH, Baltimore, MD, USA; ²Department of Clinical and Experimental Medicine, Institute of Gerontology and Geriatrics, University of Perugia Medical School, Perugia, Italy; ³Clinical Immunology Section, Laboratory of Immunology, National Institute on Aging, NIH, Baltimore, MD, USA; ⁴Tuscany Regional Health Agency, Florence, Italy; and ⁵A.S.F. Geriatric Rehabilitation, Florence, Italy

Received 26 August 2005; revised 24 February 2006; accepted 23 March 2006; online publish-ahead-of-print 12 April 2006

Ουρική νόσος και φλεγμονή

Η υπερουριχαιμία συνοδεύεται από συστηματική φλεγμονή ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς

Μετρήσεις βιοχημικών δεικτών φλεγμονής σε 957 ασθενείς με διαφορετικά επίπεδα ουρικού οξέος



Ουρική νόσος και φλεγμονή

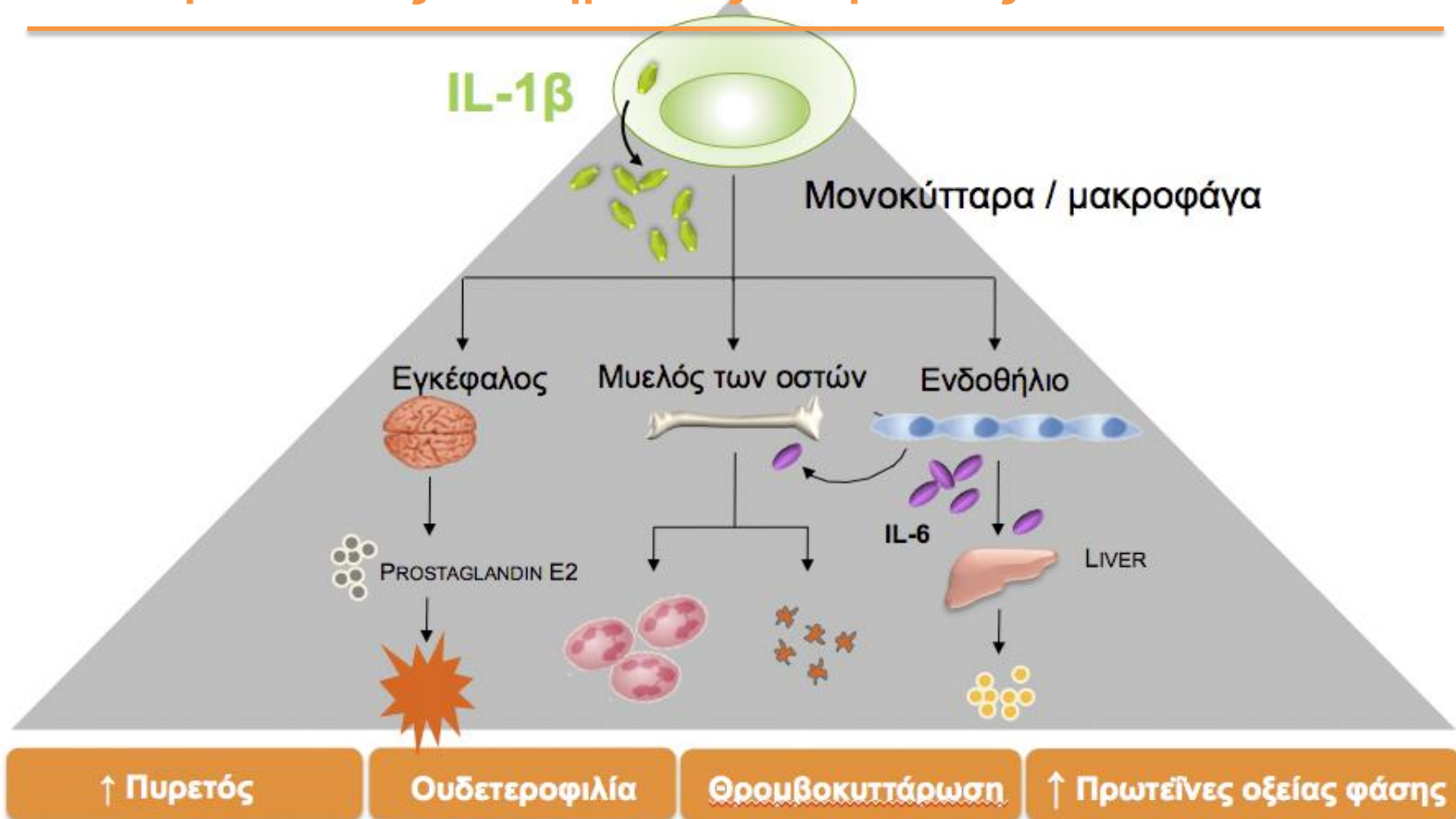
Η υπερουριχαιμία συνοδεύεται από συστηματική φλεγμονή ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς

Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν την παρουσία υπερηχογραφικών ευρημάτων που παραπέμπουν ξεκάθαρα στην ύπαρξη κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου στις αρθρώσεις ή τους τένοντες 30-50% ασθενών με μακράς διάρκειας ασυμπτωματική υπερουριχαιμία.

*Ottaviani S, et al. Clin Exp Rheumatol 2011; 29: 816-821
Pineda C, et al. Arthritis Res Ther 2011; 13: R4*

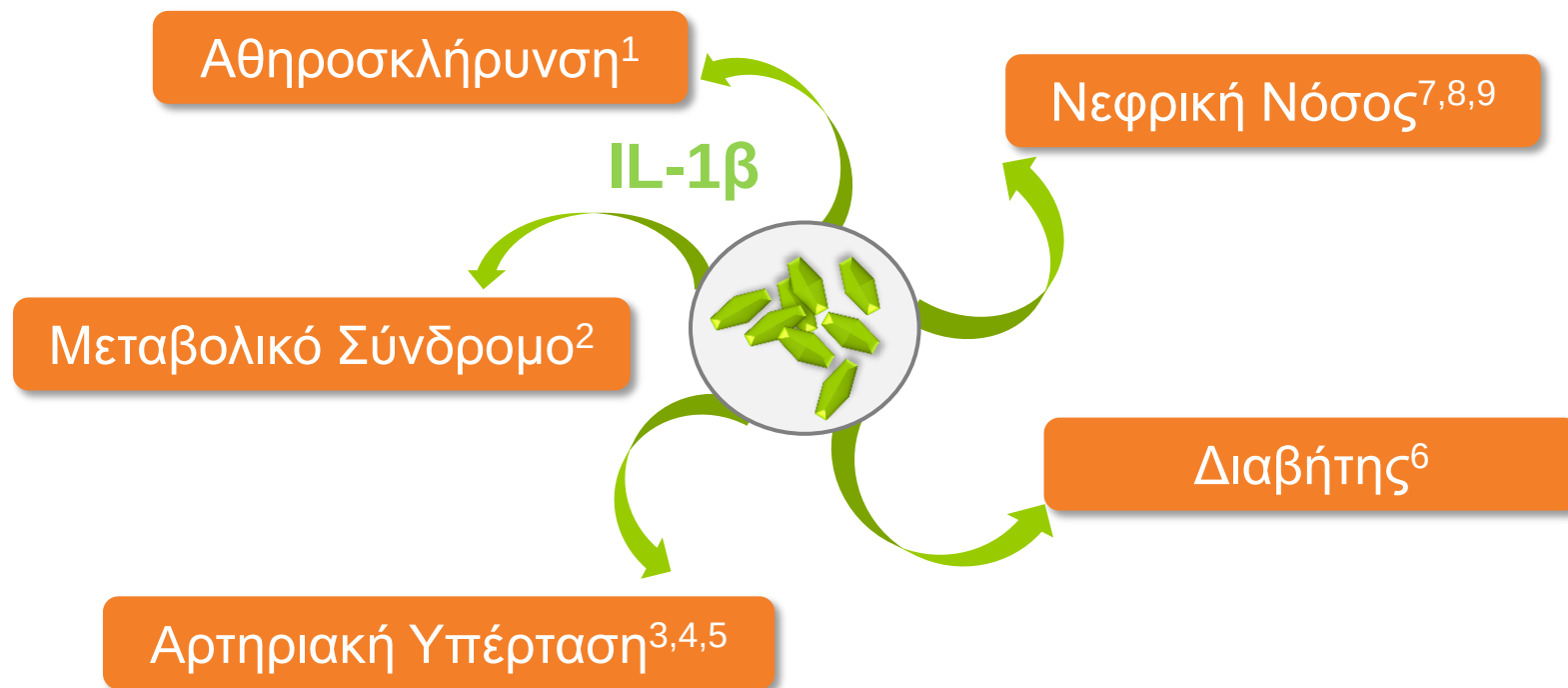
Ουρική νόσος και φλεγμονή

Η IL-1 β βρίσκεται στην κορυφή του καταρράκτη της φλεγμονής που προκαλεί τις συστηματικές εκδηλώσεις



Ουρική νόσος και φλεγμονή

Η IL-1β παίζει βασικό ρόλο στην παθοφυσιολογία πολλών συνοδών νοσημάτων της ουρικής νόσου



1. Duwell, P. et al. *Nature* 464, 1357–1361 (2010). 2. Vandanmagsar, B. et al. *Nat. Med.* 17, 179–188 (2011). 3. Dalekos, G. Et al. *J. Lab. Clin. Med.* 129, 300–308 (1997). 4. Dalekos, G. *Eur. J. Clin. Invest.* 26, 936–939 (1996). 5. Peeters, A. C. et al. *Eur. J. Clin. Invest.* 31, 31–36 (2001) 6. Dinarello C. et al. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010 Aug;17(4):314-21, 7. Marwah RK. *J Investig Med.* 2011 Dec;59(8):1211-20, 8. Mulay SR et al. *J Clin Invest.* 2013 Jan 2;123(1):236-46., 9. Anders HJ and Muruve DJ. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Jun;22(6):1007-18

Κρύσταλλοι Ουρικού Μονονατρίου



Φλεγμονόσωμα

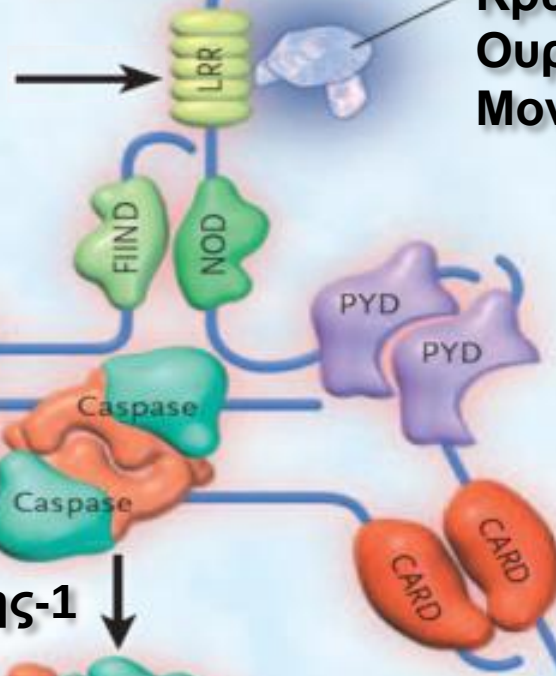
Κρύσταλλοι
Ουρικού
Μονονατρίου

Ενεργοποίηση της Κασπάσης-1

Προτεολυτική διάσπαση
της IL-1 β

Απελευθέρωση
IL-1 β

Φλεγμονή



Ουρική νόσος και φλεγμονή

Στην ουρική νόσο η IL-1β ίσως συνδέει μοριακά την υπερουριχαιμία με πολλά από τα συνοδά νοσήματα



1. Duwell, P. et al. *Nature* 464, 1357–1361 (2010). 2. Vandanmagsar, B. et al. *Nat. Med.* 17, 179–188 (2011). 3. Dalekos, G. et al. *J. Lab. Clin. Med.* 129, 300–308 (1997). 4. Dalekos, G. *Eur. J. Clin. Invest.* 26, 936–939 (1996). 5. Peeters, A. C. et al. *Eur. J. Clin. Invest.* 31, 31–36 (2001) 6. Dinarello C. et al. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010 Aug;17(4):314-21, 7. Marwah RK. *J Investig Med.* 2011 Dec;59(8):1211-20, 8. Mulay SR et al. *J Clin Invest.* 2013 Jan 2;123(1):236-46., 9. Anders HJ and Muruve DJ. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Jun;22(6):1007-18 10. Rock, K. L. et al. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012.143

Θεραπευτικοί στόχοι στην ουρική νόσο και την ουρική αρθρίτιδα

Βραχυπρόθεσμοι στόχοι

- **Αντιμετώπιση οξέων κρίσεων**¹⁻³
 - ΜΣΑΦ
 - Κολχικίνη
 - Κορτικοστεροειδή
 - Anakinra
 - Canakinumab

Μακροπρόθεσμοι στόχοι

- **Πρόληψη μελλοντικών Κρίσεων**¹⁻³
 - ΜΣΑΦ
 - Κολχικίνη
 - Αλλαγές στον τρόπο ζωής
- **Απομάκρυνση των κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου**¹⁻³
 - Αντι-υπερουριχαιμική αγωγή
 - Αλλαγές στον τρόπο ζωής

Terkeltaub R, Edwards NL. Gout: Diagnosis and Management of Gouty Arthritis and Hyperuricemia. 1st ed. West Islip, NY: Professional Communications; 2010. 1. Schlesinger N. Drugs 2004;64(21):2399-2416. 2. Pascual E, Sivera F. Curr Opin Rheum. 2007;19:122-127. 3. Fels E, Sundry JS. Curr Opin Rheum. 2008;20:198-202. 4. Dalbeth N, et al. Rheumatology. 2007;46:1804-1807. 5. Becker MA, et al. J Rheumatol. 2009;36:1041-1048.

Αίτια Υπερουριχαιμίας

A) Υπερουριχαιμία από υπερβολική παραγωγή ουρικού Οξέος στον οργανισμό

a) Πρωτοπαθής

Ιδιοπαθής

↗ Παραγωγή πουρινών από γενετικές βλάβες
(S. Lesch: Nyhan, S. Kelley – Seegmiller) κ.τ.λ.

b) Δευτεροπαθής

- ↗ Εξωγενής διαιτητική λήψη πουρινών
- ↗ Ενδογενής παραγωγή πουρινών (Λευχαιμίες, Μεταμοσχεύσεις, Συμπαγείς όγκοι, Ψωρίαση κ.τ.λ)

Αίτια Υπερουριχαιμίας

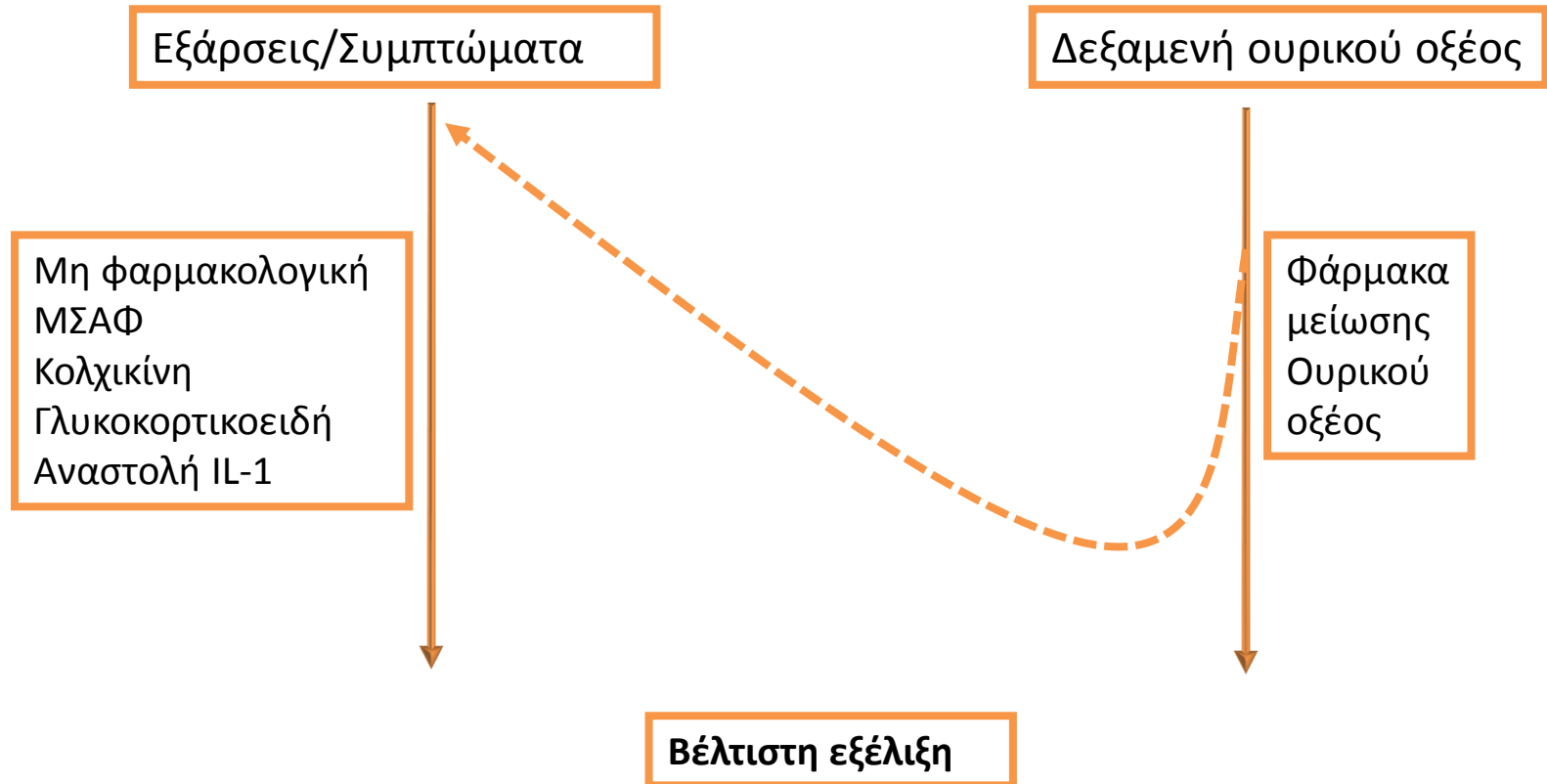
B) Υπερουριχαιμία από μειωμένη αποβολή ουρικού οξέος από τους νεφρούς

Η υπερουριχαιμία που οφείλεται σε μειωμένη αποβολή ουρικού οξέος από τους νεφρούς καλύπτει το 90% των περιπτώσεων

Γ) Μεικτή Υπερουριχαιμία

- Αυξημένη παραγωγή ουρικού οξέος
- Μειωμένη αποβολή ουρικού οξέος

Θεραπευτικοί στόχοι



Παράγοντες μακροχρόνιας θεραπείας

«Στόχος είναι η μείωση του sUA κάτω από το σημείο κορεσμού που είναι τα 6,8 mg/dl (πχ. $<6\text{mg/dl}^1$ ή $<5\text{mg/dl}^2$) για την πρόληψη εμφάνισης κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας»

Στρατηγικές φαρμακευτικής μείωσης του sUA

- **Ουρικοστατικά φάρμακα:** αναστέλλουν την οξειδάση της ξανθίνης με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή ουρικού οξέος.
- **Ουρικολυτικά φάρμακα:** Προάγουν τη μετατροπή του ουρικού οξέος στην πολύ πιο υδατοδιαλυτή αλλαντοΐνη
- **Ουρικοδιουρητικά φάρμακα:** Αυξάνουν τη νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος αναστέλλοντας την επαναπορρόφησή του από τα νεφρικά σωληνάρια.

1. Ziang W, et al. Ann Rheum Dis 2008;April 28:178-182
2. Rheumatology 2007 BSR Guidelines

Θεραπευτικό Πρωτόκολλο ΕΟΦ για την Υπερουριχαιμία

Φαρμακευτική θεραπεία υπερουριχαιμίας

A1. Χορήγηση Αλλοπουρινόλης

A2. Ουρικοαπεκκριτικά φάρμακα

- Προβενεκίδη
- Σουλφινπυραζόνη
- Βενζοβρωμαρόνη

Τα σκευάσματα αυτά δεν κυκλοφορούν πλέον στην Ελλάδα (η προβενεκίδη έρχεται κατόπιν παραγγελίας από τον ΙΦΕΤ).

B1 Φεμπουξοστάτη:

Επί μη ανταπόκρισης στην αλλοπουρινόλη σε δόσεις ως 300mg

ACR Guidelines 2012

Arthritis Care & Research
Vol. 64, No. 10, October 2012, pp 1431–1446
DOI 10.1002/acr.21772
© 2012, American College of Rheumatology

SPECIAL ARTICLE

2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia

- Xanthine oxidase inhibitor (XOI) therapy with either allopurinol or febuxostat is recommended as the first-line pharmacologic urate-lowering therapy (ULT) approach in gout.

Θεραπευτικό Πρωτόκολλο ΕΟΦ για την Υπερουριχαιμία

Έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας

Τιμή ουρικού οξέος στο αίμα ≥ 6 mg/dL και επί πλέον κάποιο από τα παρακάτω:

- Κλινική ή απεικονιστική παρουσία τόφων
- Συχνές κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας: ≥ 2 ανά έτος
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου ≥ 2
- Ουρολιθίαση από λίθους ουρικού μονονατρίου

Για την Ασυμπτωματική υπερουριχαιμία: πολύ υψηλά επίπεδα ουρικού στο αίμα >12 mg/dL στους άνδρες και >10 mg στις γυναίκες

Ιαπωνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας και ουρικής αρθρίτιδας

- Συνίσταται θεραπεία όταν ουρικό οξύ $> 9\text{mg/dl}$
- Συνίσταται θεραπεία όταν ουρικό οξύ $> 8\text{mg/dl}$ και ταυτόχρονη παρουσία καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου

Θεραπευτικό Πρωτόκολλο ΕΟΦ για την Υπερουριχαιμία

Μη φαρμακευτική θεραπεία

✓ Δίαιτα

- Μείωση της πρόσληψης των πουρινών
- Μείωση ποτών που περιέχουν φρουκτόζη
- Αύξηση των γαλακτοκομικών με χαμηλά λιπαρά
- Αύξηση πρωτεϊνούχων λαχανικών, κεραιών



✓ Μείωση αλκοόλ – αποφυγή κυρίως της μπύρας

✓ Ανάκτηση φυσιολογικού βάρους – αποφυγή ταχείας απώλειας (έως 1Kg/μήνα)

- ✓ Σε ασθενείς με νεφρολιθίαση
- Πρόσληψη >2 λίτρα νερό/ημέρα
- Αλκαλοποίηση των ούρων



✓ Διακοπή/αλλαγή φαρμάκων (ασπιρίνη, διουρητικά)

✓ Μέτρια καθημερινή άσκηση

Ουρικοσταστικά φάρμακα

Τι νεότερο;...

Φεβουξοστάτη:

Μετά από 40 χρόνια το πρώτο ΝΕΟ φαρμακευτικό σκεύασμα για την αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας

Θεραπευτική ένδειξη:

Θεραπεία της χρόνιας υπερουριχαιμίας σε καταστάσεις όπου η εναπόθεση ουρικού οξέος έχει ήδη συμβεί (80/120 mg)

(περιλαμβανομένου του ιστορικού ή της παρουσίας τόφου ή/και ουρικής αρθρίτιδας).

Πρόληψη και θεραπεία της υπερουριχαιμίας στο σύνδρομο λύσης του όγκου (TLS) (120 mg)

Κλινικά οφέλη φεβουξοστάτης vs Αλλοπουρινόλης

Χαρακτηριστικό	Φεβουξοστάτη	Αλλοπουρινόλη
Χημική δομή και μηχανισμός	Μη πουρινικός , εκλεκτικός αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης.	Πουρινικός, μη εκλεκτικός αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης
Ασφάλεια	Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά με εξάνθημα ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας	Κίνδυνος αντίδρασης υπερευαισθησίας πιθανόν μοιραίας
Αποτελεσματικότητα	2-3 φορές πιο αποτελεσματική στην επίτευξη του στόχου (sUA <6 mg/dl)	Ελάχιστη αποτελεσματική ως προς το στόχο <6 mg/dl
Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υψηλότερη αρχική τιμή sUA (≥10 mg/dl)	3 φορές πιο αποτελεσματικό στην επίτευξη του στόχου (sUA <6 mg/dl)	Ελάχιστη αποτελεσματική ως προς το στόχο <6 mg/dl
Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια*	Εξίσου καλή αποτελεσματικότητα χωρίς προσαρμογή της δόσης	Προσαρμογή της δόσης
Ηλικιωμένοι	Χωρίς προσαρμογή της δόσης	Απαιτείται προσαρμογή της δόσης
Συγχορήγηση	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης σε αντιπηκτικά, ACE inhibitors, υδροχλωροθειαζίδη ή NSAIDs	Πιθανές αλληλεπιδράσεις

HLA-B5801



δερματική βλάβη

Ουρικολυτικά Φάρμακα

Ουρικάσες:

1. Ρασμπουρικάση (Elitek USA – Fasturtec EU)

- Χαρακτηριστικά
Ανασυνδυασμένη μορφή της ουρικάσης
- IV χορήγηση
- Χρόνος ημιζωής 18 ώρες
- Χρόνος επαναληπτικής δόσης 19 ώρες
- Δοσολογικό σχήμα 0,2 mg/Kg/die

Ενδείξεις

- Αντιμετώπιση σύνδρομου λύσης όγκου  (Νεφρικής ανεπάρκειας από 25% ➔ 1,4%)
- Αντιμετώπιση σοβαρών υπερουριχαιμιών οι οποίες προκαλούν εμμένουσες ανθεκτικές μορφές ουρικής αρθρίτιδας που δεν αντιμετωπίζονται με άλλα φάρμακα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αναφυλακτική αντίδραση, αιμόλυση, μεθαιμοσφαιριναιμία

Ουρικολυτικά Φάρμακα

Ουρικάσες:

2. Πεγκλοτικήση (Krystexa USA)

Χαρακτηριστικά

- Ανασυνδυασμένη μορφή της ουρικής
- IV χορήγηση
- Πεγκυλιωμένη ( χρόνος ημιζωής,  ανοσογονικότητα)
- Χρόνος επαναληπτικής δόσης 2-4 εβδομάδες

Ενδείξεις

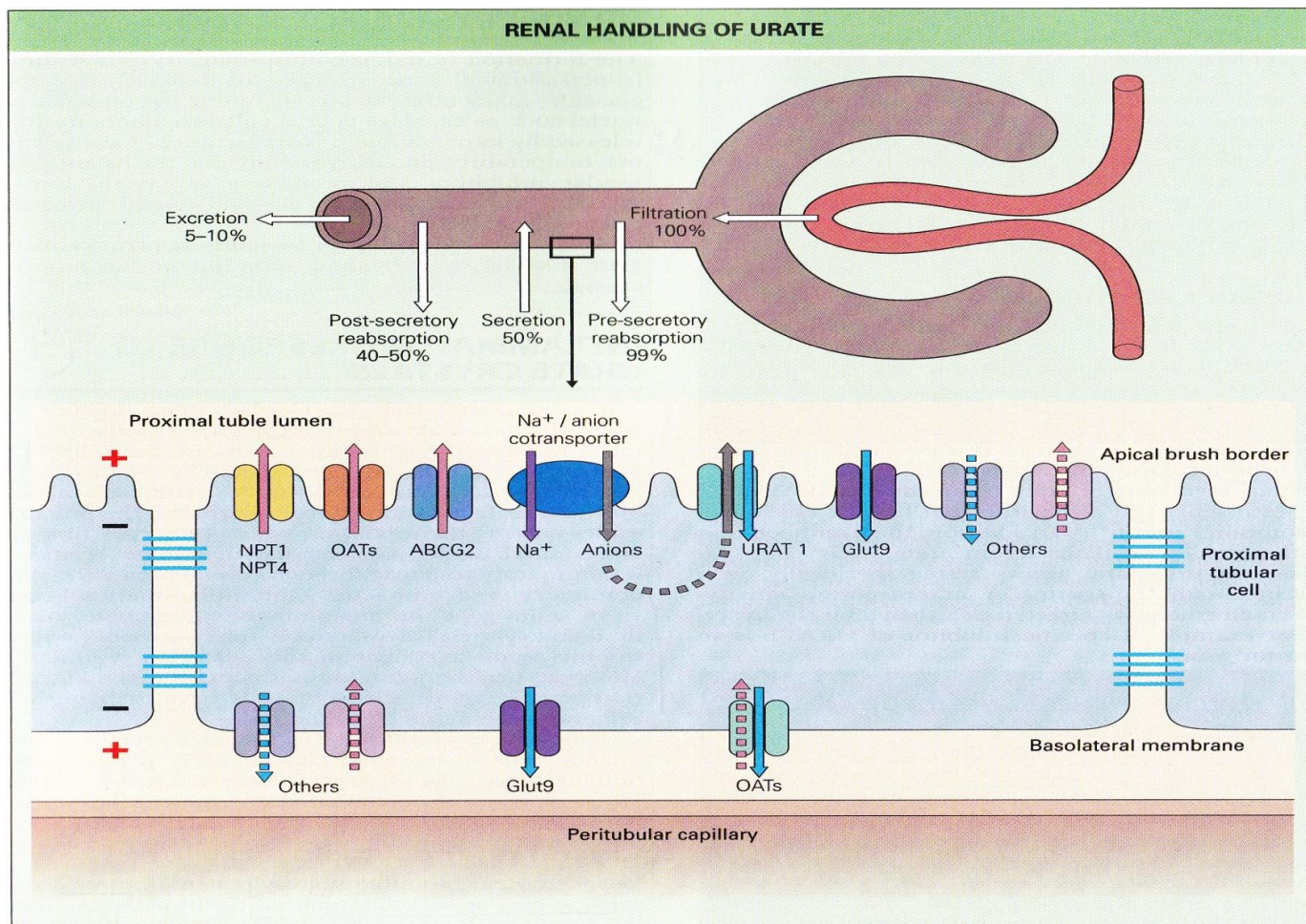
- Εμμένουσα χρόνια ουρική αρθρίτιδα που αφορά στο 4% των περιπτώσεων υπερουριχαιμίας που δεν αντιμετωπίζονται με άλλα φάρμακα (FDA 09/2010)

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αλλεργική αντίδραση σε IV χορήγηση

(Κόστος 60.000 ευρώ/έτος)

Ουρικοδιουρητικά Φάρμακα



Ουρικοδιουρητικά Φάρμακα

- Προβενεσίδη

- Σουλφινοπιραζόνη
- Βενζβρωμαρόνη



- Ασθενείς $GFR > 70-80 \text{ ml/min}$
- Λήψη 2 lt/die
- Αλκαλοποίηση ούρων
- Όχι σε ασθενείς με αποβολή ουρικού οξέος $> 800 \text{ mg/die}$

- Λοσαρτάνη
- Φενοφιμπράτη

Όχι νέα φάρμακα.
Υπαρξη πολλών νέων μορίων υπό έρευνα

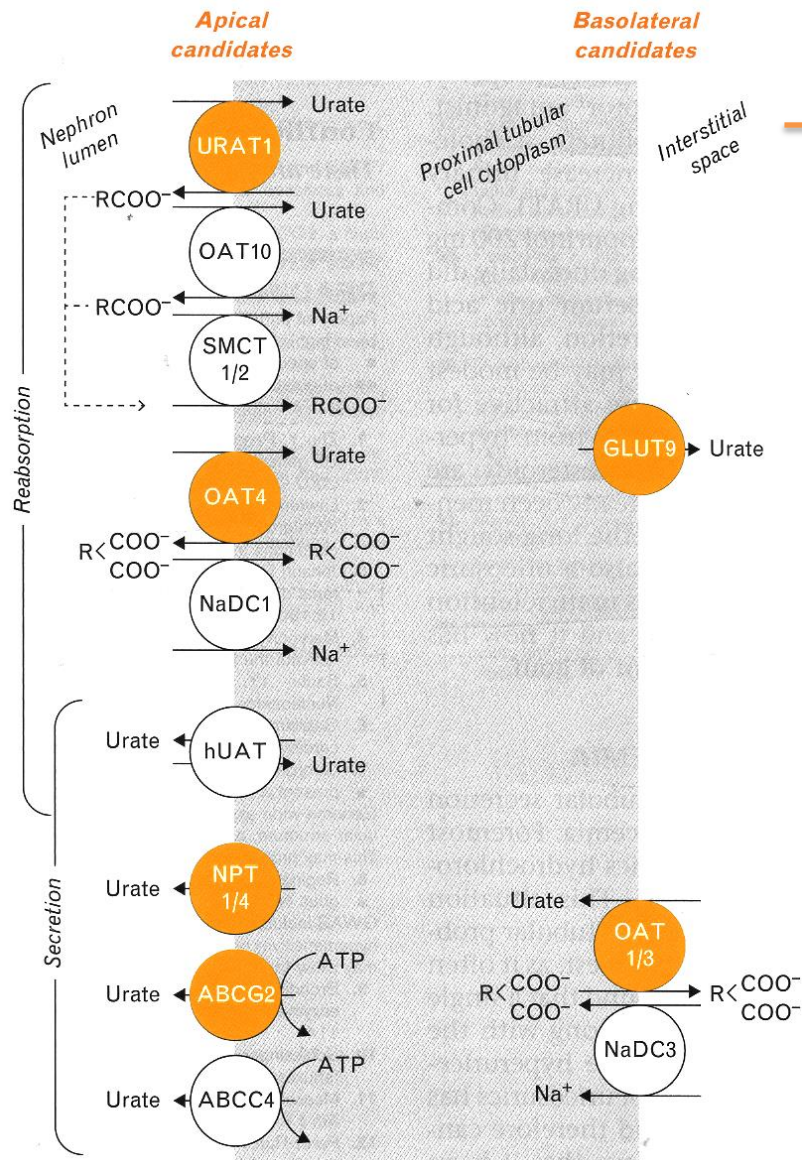
Ουρικοδιουρητικά Φάρμακα

Περιβαλλοντικοί παράγοντες
(Δίαιτα, Φάρμακα, αλκοόλ κλπ)

Γενετικοί παράγοντες
(Μεταλλάξεις γονιδίων που
κωδικοποιούν τη σύνθεση πρωτεϊνών
υπεύθυνων για τη μεταφορά του
ουρικού οξέος)¹



Υπερουριχαιμία
(sUA > 6mg/dl)



Ουρικοδιουρητικά Φάρμακα

Γονίδιο

Πρωτεΐνη

SLC22A12

URAT1*

SLC22A11

OAT4

?

GLUT9

?

ABCG2

SLC22A6

OAT1

SLC22A8

OAT3

* Πρωταρχικός στόχος των ουρικοδιουρητικών φαρμάκων

Ουρικοδιουρητικά Φάρμακα

Μελλοντικά φάρμακα

- **Lesinurad (RDEA 594)** → URAT 1 ^(1,2)
→ URAT 4
 - Αναστολέας ανάστροφης τρανσκριπτάσης, HIV
 - Συγχορήγηση με ουρικοστατικά (Αλλοπουρινόλη, Φεβουξοστάτη) ^{3,4}
- **RDEA 3170** → URAT1 (κλινικές μελέτες φάσης I & II) ⁵
- **Arhalofenate (MBX-102)** → URAT1
→ OAT4
→ OAT10
- **Tranilast** → URAT1 ⁶
→ GLUT9

1. Yeb L, et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68(supl3):320 – 2. Crittenden D, et al. *Ann Res Med* 2013;64:325-337 –
3. Perez – Ruiz F, et al. *Ann Rheum Dis* 2011;709(supl3):104 – 4. Fleischmann R, et al. *Ann Rheum Dis* 2011;70(supl3):188
5. Miner J, et al. *Ann Rheum Dis* 2012;71:446 – 6. Mantal A, et al. *ACR Annual Scientific Meeting. Poster Session A. Atlanta GA, 2010*

Ουρικοδιουρητικά Φάρμακα

Συμπέρασμα

*Τα ουρικοδιουρητικά μπορούν να αποτελέσουν
δυσνητικά ,φάρμακα πρώτης γραμμής ως εναλλακτική
λύση σε ασθενείς που παρουσιάζουν δυσανεξία
στη φεβουξοστάτη και την αλλοπουρινόλη.*

Mary H, et al. Curr Opin Rheumatol 2011: 26:169-175

ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ-ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

- Είναι όντως το ουρικό οξύ ένας πιθανός μεσολαβητής και άλλων παθήσεων εκτός της ουρικής νόσου; Αν ναι, σε τι βαθμό;
- Τα υποουριχαιμικά φάρμακα θα μπορέσουν να παίξουν στο μέλλον ένα σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και θεραπεία και άλλων παθήσεων εκτός της ουρικής νόσου;
- Η αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής υπερουριχαιμίας (σήμερα δε συνίσταται) θα έχει θέση ως πρακτική στην προληπτική και θεραπευτική στρατηγική του μέλλοντος;

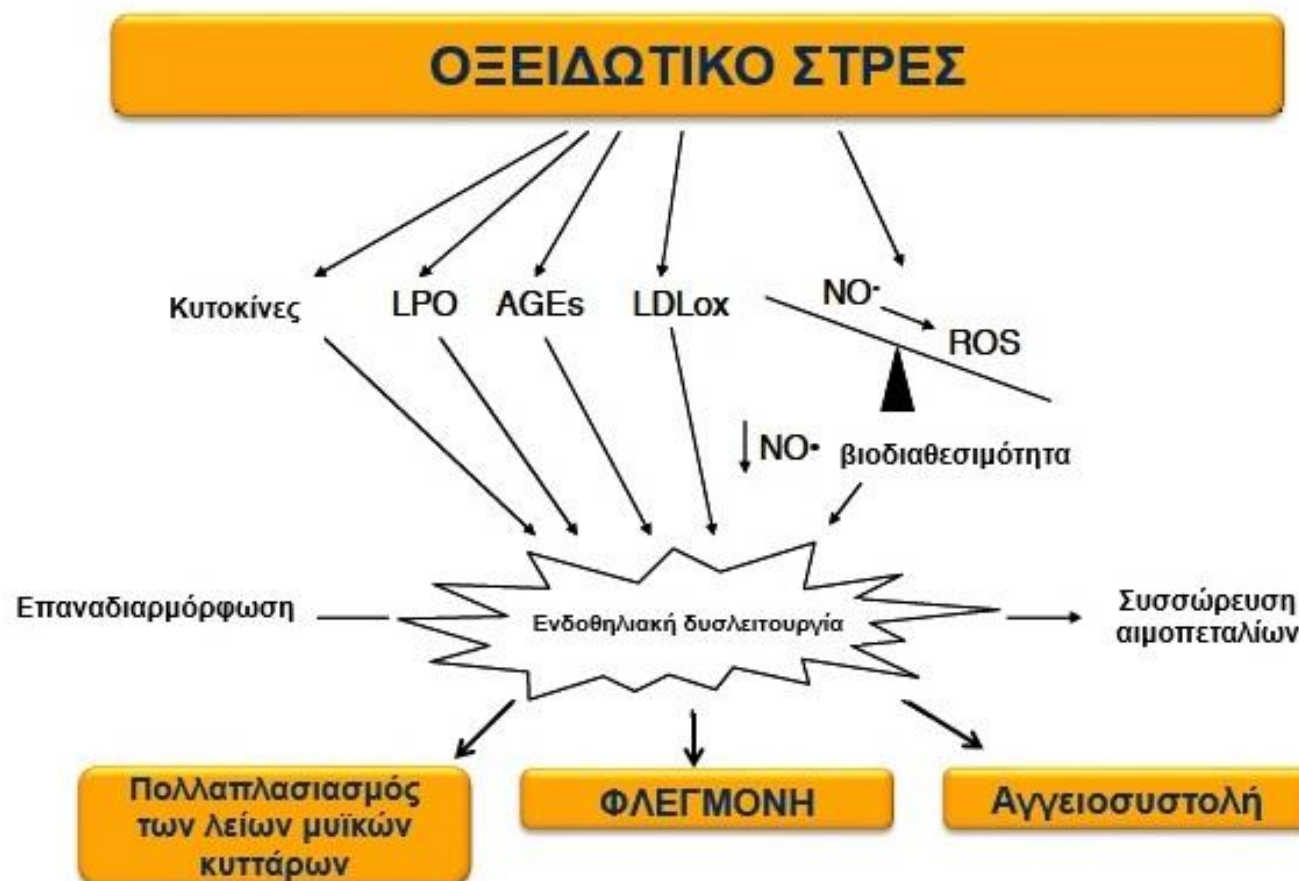
Ευχαριστώ
για την προσοχή σας

Η μη θεραπευμένη υπερουριχαιμία σχετίζεται με σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία

Η υπερουριχαιμία διαδραματίζει πολυπαραγοντικό ρόλο σε πολλές καρδιο-νεφρο-μεταβολικές διαταραχές



Το οξειδωτικό στρες μπορεί να έχει πολλές επιβλαβείς συνέπειες





CrossMark
click for updates

ORIGINAL ARTICLE

Immunology, Allergic Disorders & Rheumatology

JKMS

<http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2014.29.8.1077> • J Korean Med Sci 2014; 29: 1077-1081

Four-Week Effects of Allopurinol and Febuxostat Treatments on Blood Pressure and Serum Creatinine Level in Gouty Men

Hyun Ah Kim,^{1,2} Young-Il Seo,¹
and Yeong W. Song³

¹Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang; ²Institute for Skeletal Aging, Hallym University, Chunchun;

³Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Received: 9 January 2014

Accepted: 20 May 2014

Address for Correspondence:

Hyun Ah Kim, MD

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
Hallym University Sacred Heart Hospital, 170-22 Gwanpyeong-
ro, Dongan-gu, Anyang 431-070, Korea
Tel: +82.31-380-1826, Fax: +82.31-381-8812
E-mail: kimha@hallym.ac.kr

Funding: This study was supported by a grant from Hallym University Medical Center Research Fund (01-2010-12).

The aim of this study was to observe the effects of uric acid lowering therapy (UALT), febuxostat and allopurinol, on blood pressure (BP) and serum creatinine level. Post-hoc data were derived from a phase-III, randomised, double-blind, 4-week trial of male gouty patients that compared the safety and efficacy of febuxostat and allopurinol in adults with gout. The subjects were randomly assigned to one of five groups, 35-37 in each group (febuxostat: 40, 80, 120 mg/d; allopurinol: 300 mg/d; control group: placebo). Blood pressure and serum creatinine level were measured at baseline and at weeks 2 and 4. Diastolic BP and creatinine level had decreased significantly in the UALT groups compared to the control group at week 4. Diastolic BP had decreased significantly in the allopurinol group and serum creatinine level had decreased significantly in the febuxostat groups at week 4. After adjusting for confounding variables, serum uric acid changes were found to be significantly correlated with changes in serum creatinine level but were not associated with changes in systolic or diastolic BP. UALT in gouty subjects significantly decreased diastolic BP and serum creatinine level. Changes in uric acid were significantly correlated with those in serum creatinine level, suggesting the feasibility of renal function improvement through UALT in gouty men.

Keywords: Gout; Hyperuricemia; Allopurinol; Febuxostat; Creatinine; Blood Pressure