



## تفريغ فارما 2

Drugs Used in Treatment of Gout : محاضرة

Nour Abu Laila : الصيدلانية



لجان الرفعات



# Drugs Used in Treatment of Gout

Pharmacology II

Dr. Heba Khader

رَبِّ اشْرَحْ لِي صَدْرِي وَيَسِّرْ لِي أَمْرِي وَاحْلُلْ عُقْدَةً مِّنْ لِّسَانِي يَفْقَهُوا قَوْلِي 







## هل يمكن أن يصبح الـ inflammation بهي المنطقة وليس يزيد مع الوقت؟

هناك الـ Tophi هي أجسام غريبة في الجسم التي يتم التعرف عليها بواسطة الـ immune system وتهاجم الـ Tophi بواسطة الـ macrophage التي تسمى الـ Tissue resident macrophage وهي موجودة بكل مكان في الـ Tissue ومسؤولين في الجسم عن إزالة النسيج الـ Tophi عن الـ macrophage التي تسمى الـ macrophage وتعمل الـ phagocytosis، بوضع الطبيعي الـ macrophage توبلعت ببطء الـ macrophage في تصير تفترقه الـ lysosomes تكسر البكتيريا وتخلصها خارج الخلية بتطبيق الـ macrophage عن الـ Tophi التي هي أصلاً ما يتحلل بالـ lysosomes في تصير الـ Tophi وهي موجودة في الـ macrophage تصير تدمر الـ macrophage نفسها وما تدمر الـ lysosomes و الـ inflammatory mediators التي هي موجودة في الـ lysosomes في تصير تدمر الـ joint لأن الـ joint مواد يتحلل البروتينات فتصير تدمر الـ joint تدمر الجسم في جعل الـ inflammation أكثر في تصير تسبب الـ macrophage من كل الجسم هي المنطقة وكل الـ macrophage التي تصير في تصير لها نفس الـ inflammation يزيد في تلاقى عندهم الألم شديدة.

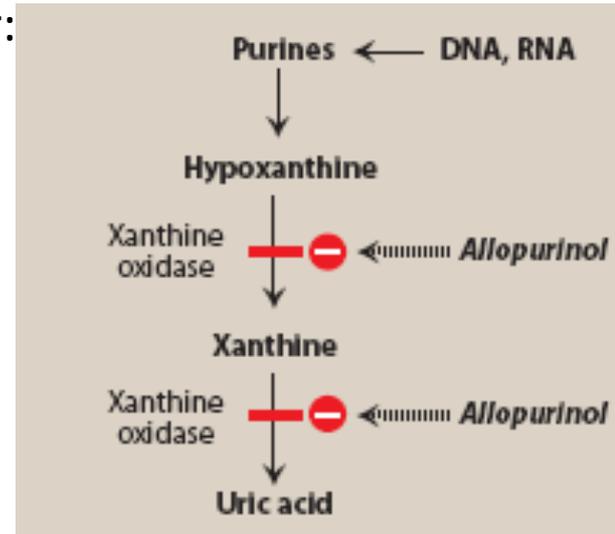
✗ الـ gout يعتبر الـ chronic disease على ما هو يحتاج وقت طويل ويمكن لطول العمر.

✗ يتميز ما هو المرض إلى الألم من بشكل يومي يتجلى الـ attack زي الـ seizure والـ epilepsy يكون المرض طبيعي رغبةً في الـ attack وعادةً أمكنةً أو مواد الـ gout لازم يكون عند الـ symptoms التي هي: *Tophi, pain, swelling, erythema* ولزوم يكون عندنا الـ hyperuricemia والـ acute attack لازم تجي عن الأقل مرتين بالسنة.

✗ الـ acute attack نتيجة الـ inflammation التي تصير، ممكن تستمر عند المريض أقل من 1-3 أيام، بعد 4-6 أيام الـ التهابات بتخف في تصير عندنا الـ self recovery أو الـ spontaneous recovery بعدها بتبعد المرض 6-8 أشهر ما يتكرر عند الحالة، وبعد 6 أشهر ترجع نفس الحالة (البرونز وتنتهي عن حاجزها من الممكن يتجلى).

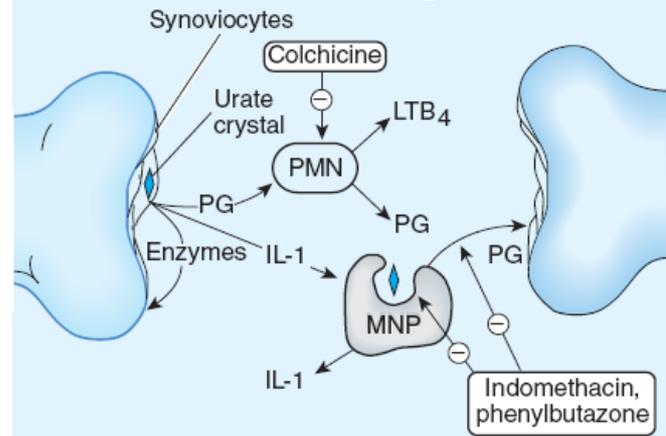
# Pathophysiology

- In humans, the production of uric acid is the terminal step in the degradation of purines.
- Uric acid serves no known physiologic purpose and is regarded as a waste product.
- Hyperuricemia may result from either:
  - overproduction of uric acid
  - or
  - underexcretion of uric acid.



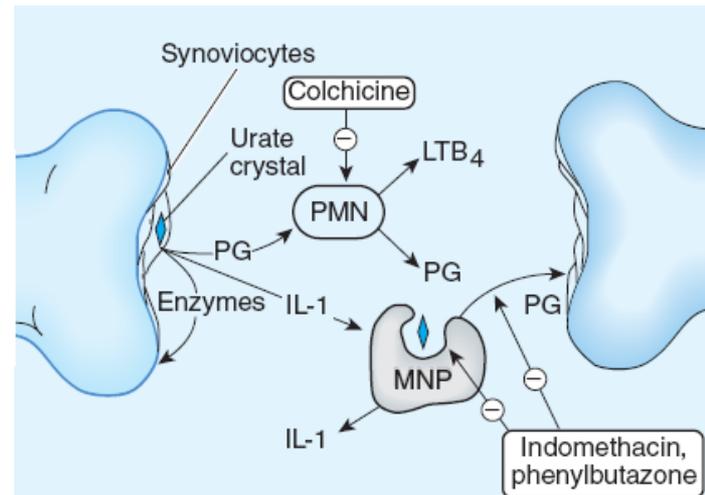
# Pathophysiology of Gouty Arthritis

- The deposition of urate crystals can activate several **pro-inflammatory mediators** including prostaglandins (PG), interleukins (ILs), and other mediators of inflammation.
- Activation of these **mediators signals chemotactic movement** of granulocytes (also called polymorphonuclear leukocytes (PMN), macrophages, and other inflammatory cells to enter the joint and release inflammatory substances, including leukotrienes (eg, LTB<sub>4</sub>), that attract additional inflammatory cells.



# Pathophysiology of Gouty Arthritis

- The infiltration of leukocytes that **phagocytize** the urate crystals results in **rapid lysis of cells** and a discharge of lysosomal and proteolytic enzymes that trigger the clinical manifestations of an acute gout attack such as pain and swelling.
- Untreated attacks may last from 3 to 14 days before spontaneous recovery.









- plant derived alkaloid

- Anti-inflammatory drug.

# Colchicine

- Gout تَأْسِرُو بَسْ عَيْ اِر

- Colchicine was the primary treatment for many years. However, NSAIDs are now the first-line drugs for acute gout.
- Colchicine is an alkaloid isolated from the autumn crocus, *Colchicum autumnale*.

## Pharmacokinetics

- Colchicine is absorbed readily after oral administration and is eliminated with a serum half-life of 9 hours.
- Metabolites are excreted in the intestinal tract and urine.



# Colchicine

- **Pharmacodynamics**
- Colchicine relieves the pain and inflammation of gouty arthritis without altering the metabolism or excretion of urates and without other analgesic effects.
- When begun within the first 24 hours of an acute attack, colchicine produces a response in two thirds of patients within hours of administration.















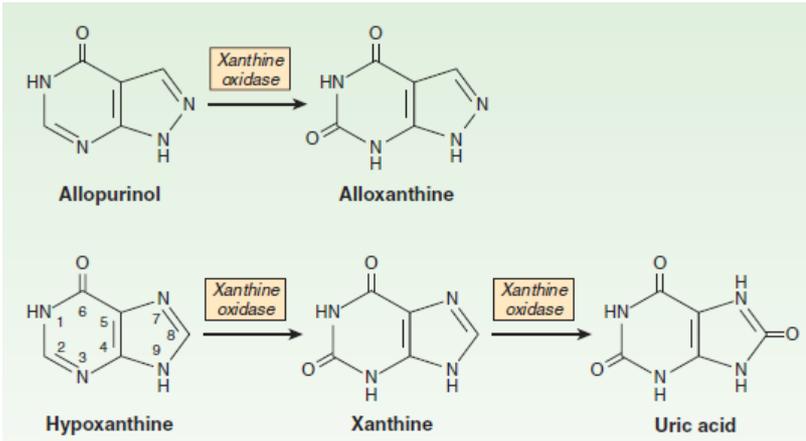




← صحتنا يعطينا تأثيراً مزبواً بدون فترة من شهر - سنتين → **Allopurinol** → Xanthine oxidase inhibitors

فعل عملية تحويل الـ purine إلى uric acid تتوقف  
 ← إنتاج الـ uric acid يتوقف بالجسم، وكله بالموضوع  
 لما دكنا الـ uric acid الـ water solubility إلو كثير قليلة  
 بينما الـ Xanthine والـ hypoxanthine الـ water solubility الهم عالية ف الـ excretion الهم عالي.

- **Pharmacokinetics:**
- Allopurinol is approximately 80% absorbed after oral administration.
- The half-life of allopurinol is 2 hours.
- The primary metabolite is alloxanthine (oxypurinol), which is also a xanthine oxidase inhibitor with a half-life of 15 to 18 hours.
- Thus, effective inhibition of xanthine oxidase can be maintained with once-daily dosage.
- The drug and its active metabolite are excreted in the feces and urine.









# Uricosuric agents

## Indication:

- Uricosuric therapy should be initiated in gouty patients with underexcretion of uric acid when allopurinol or febuxostat is contraindicated or when tophi are present.

## Dosage:

- **Probenecid** is usually started at a dosage of 0.5 g orally daily in divided doses, progressing to 1 g daily after 1 week.
- **Sulfinpyrazone** is started at a dosage of 200 mg orally daily, progressing to 400–800 mg daily.
- It should be given in divided doses with food to reduce adverse GI effects.

# Uricosuric agents

## Adverse Effects:

- Both of these organic acids cause GI irritation, but sulfinpyrazone is more active in this regard.
- As with xanthine oxidase inhibitors, uricosuric drugs can precipitate an attack of acute gout during the early phase of their action. This can be avoided by simultaneously administering colchicine or indomethacin.
- Because they are sulfonamides, the uricosuric drugs may share allergenicity with other classes of sulfonamide drugs (diuretics, antimicrobials, oral hypoglycemic drugs).

# Uricosuric agents

- Uricosuric therapies, through their action to increase the elimination of uric acid, cause marked uricosuria and may cause stone formation.
- Probenecid, specifically, has been associated with a 9% to 11% risk of urolithiasis (stones in the ureter).
- The maintenance of adequate urine flow and alkalinization of the urine during the first several days of uricosuric therapy may help to diminish the possibility of uric acid stone formation.

أضد ال approve مع exception ← كان عدد المرضى الي انحل عليهم حاي  
 الدراسة اقل من المطلوب عشان حيد  
 بتصل النتائج من مثبتة 100% ←  
 يستخدم آفر ضيار

# Pegloticase

- **Pegloticase** is the newest urate-lowering therapy; it was approved by the FDA in September 2010 for the treatment of refractory chronic gout.

## Chemistry:

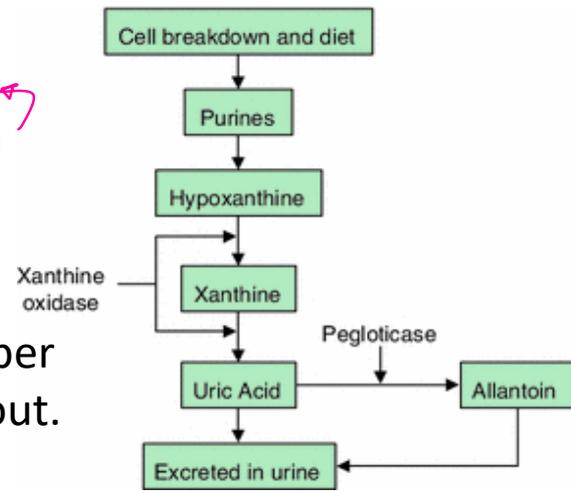
- Pegloticase is a recombinant uricase that works to reduce serum uric acid by converting uric acid to allantoin, a water-soluble and easily excreted substance.

## Pharmacokinetics:

- Pegloticase is a rapidly acting intravenous drug, achieving a peak decline in uric acid level within 24–72 hours.

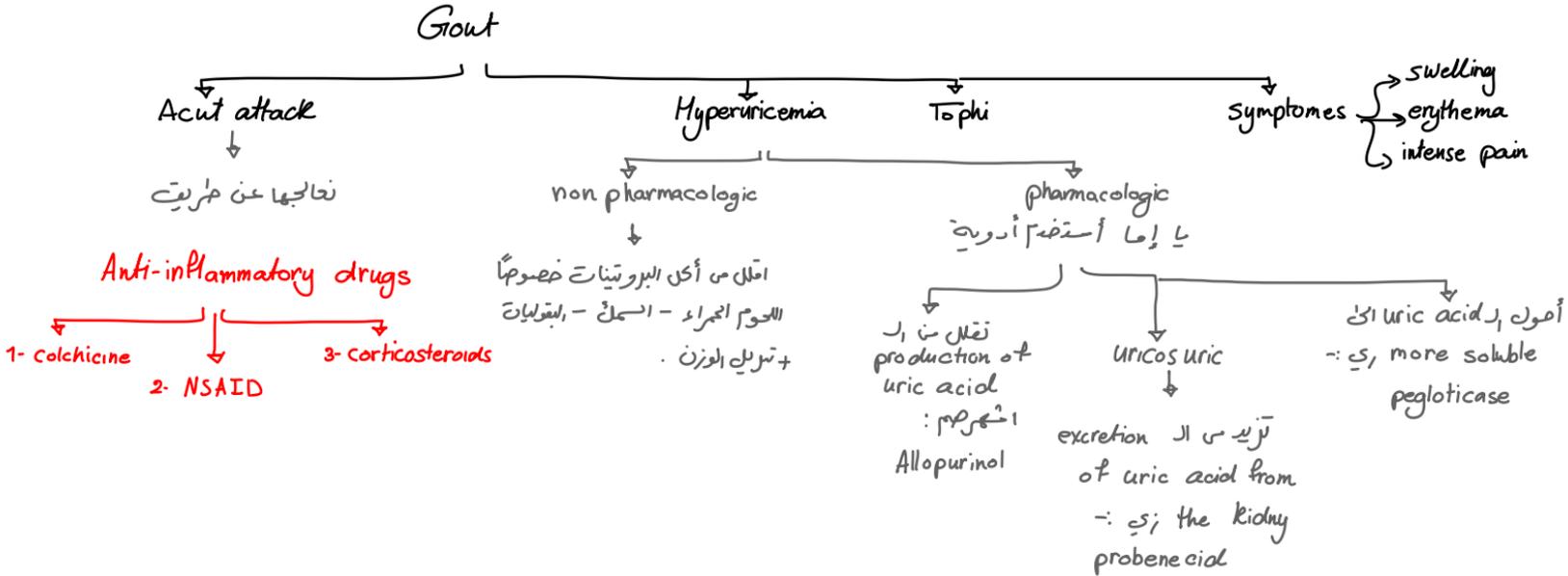
## Indication:

- Given the narrow patient population in which the drug has been studied, pegloticase is an agent of last resort that should be reserved for patients with refractory gout who are unable to take or have failed all other urate-lowering therapies.



رَبِّ ادْخُلْنِي مَدْخَلَ صِدْقٍ وَأَخْرِجْنِي مُخْرَجَ صِدْقٍ وَاجْعَلْ لِي مِنْ لَدُنْكَ سُلْطَانًا نَصِيرًا.

## Summary :



Questions??