

Febuxostat

Komentář ke článku (Prakt. lékař. 2011; 7(6): 256–257)

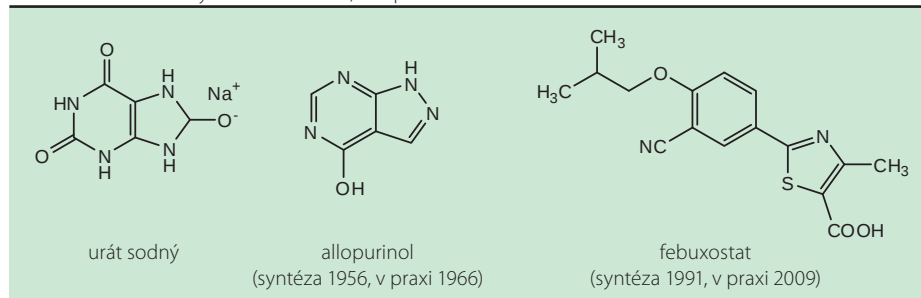
Martin Doležal

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

Prakt. lékař. 2011; 7(6): 258

Pacienti trpící dnou jsou často velcí gurmani, 90% pacientů tvoří muži. Význam vlivu stravy pro rozvoj onemocnění lze dokázat na příkladu postupně se měnících stravovacích návyků v Japonsku. Zatímco v 19. století, kdy se v Japonsku maso téměř nekonzumovalo, zde toto onemocnění nebylo známo, v současnosti je počet Japonců s touto chorobou díky vzrůstající spotřebě potravin s obsahem purinů a alkoholu stále větším zdravotnickým problémem (2011, 16 milionů). Dna (pakostnice) je metabolické onemocnění způsobené poruchou odbourávání purinů, které se projevuje nadměrnou produkcí močové kyseliny. Kyselina močová je cílovým produktem metabolismu purinů u člověka a vytváří se v kaskádě hypoxanthin → xanthin → kyselina močová. Kyselina močová je málo rozpustná ve vodě, tvoří krystalky, popř. konkrementy. Ke snížení rozpustnosti kyseliny močové ve vodě přispívá mj. i chlad. Při fyziologickém pH krve je přítomna především v ionizované formě ve formě **urátu sodného** (močanu sodného-monohydrátu, viz obrázek 1) či draselného, které jsou ve vodném roztoku rozpustnější než neionizovaná kyselina. Se stoupajícím pH se její rozpustnost ve vodě dále zvyšuje. Přesto v důsledku vysoké koncentrace kyseliny močové, resp. jejích solí v krvi, dochází k uložení krystalických látek nejčastěji v kloubech (palec nohy), ale i v jiných tkáních. Ve farmakoterapii dne má již téměř půl století významné místo **allopurinol**, jeho účinky byly objeveny během studia protinádorových purinových antimeta-

Obrázek 1. Struktury urátu sodného, allopurinolu a febuxostatu



bolitů. Allopurinol (struktura viz obrázek 1) je isosterem fyziologicky se vyskytujícího hypoxanthinu a rovněž analogem/isosterem merkaptopurinu (antineoplastikum, antimetabolit). Allopurinol a jeho metabolity (oxipurinol) jsou kompetitivními inhibitory xanthinoxidázy (XO). Afinita allopurinolu ke XO je asi 10–40krát vyšší než afinita xanthinu. Allopurinol může zabránit oxidaci 6-merkaptopurinu na 6-thiomočovou kyselinu. Inhibicí katabolizmu merkaptopurinu u člověka může allopurinol podpořit protinádorový a imunosupresivní účinek merkaptopurinu. Právě objevení tohoto mechanismu přineslo důkaz o inhibici XO allopurinolem. Allopurinol je výhodný při léčbě chronické hyperurikémie, která může nastat i při destrukci buněk během radioterapie nebo chemoterapie malignit. Po téměř 45 letech od zavedení allopurinolu uvedla na trh japonská firma Teijin Pharma Ltd. nepurinový inhibitor XO a xanthindehydrogenázy **febuxostat** (struktura viz obrázek 1). Chemicky se jedná o 2-[3-kyan-4-(2-methylpropoxy) fenyl]

-4-methyl-1,3-thiazol-5-karboxylovou kyselinu. V současnosti je známo několik polymorfních forem febuxostatu, popsány jsou např. krystalické formy o t. t. 238–239 °C (krystalizováno z etanolu) a t. t. 201–202 °C (z acetonu). Výhodou febuxostatu je vysoká selektivita vůči XO, neinhibuje ostatní enzymy purinového a pyrimidinového metabolismu (např. guanindeaminázu).

Literatura

1. Sneader W. Drug Discovery: a History. John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 1st Edition, 2005: 254.
2. The Merck Index, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, 14th Edition, 2006: 3946.
3. Charnelda LG, Walters-Smith NE. Febuxostat for treatment of chronic gout. Am J Health-System Pharm 2011; 68: 389–398.

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Univerzita Karlova v Praze
Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové
dolezalm@faf.cuni.cz