

NESTEROIDNÍ ANTIFLOGISTIKA

NESTEROIDNÍ ANTIREVMATIKA

ANTIHYPERURIKEMIKA

Zánět

Původ zánětlivých reakcí: **vnitřní** (autonomní reakce) nebo **vnější** (toxické látky mikroorganismy, nebo fyzikální faktory jako jsou mechanické dráždění, teplota aj.).

Následky: dochází k poškození buňky a **uvolňují** se z nich **algogenní mediátory** (histamin, acetylcholin, serotonin, substance P, bradykinin a další) - určují průběh zánětlivého procesu v příslušné tkáni - **pohybový aparát**, (svaly, klouby aj.), **dýchací trakt**, **oko**, **kůže**.

Pro zánětlivé procesy jsou charakteristické čtyři symptomy: zčervenání (rubor), pocit tepla (color), otok (oedema) a bolest (dolor).

1. Antiflogistika

- Jsou léčiva patologických **zánětlivých** reakcí **cévních**
- a **pohybových** tkání, které jsou vyvolány podrážděním.

Antirevmatika (antiartritika) - **dominantní** postavení mezi **antiflogistiky**.

Léčiva poruch pohybového aparátu (zánětlivé onemocnění kloubů, svalů a šlach)

- zánětlivé onemocnění **akutní** (revmatická horečka, spondylitida, kolagenóza - postihuje vazivovou tkáň, aj.)
- **chronická** (různé druhy artrózy a chondrózy)
- **mimokloubní záněty** (svalový revmatismus, tendinitida aj.).

2. Antihyperurikemika (antiuratika) - kauzální léčiva dny.

Příčiny:

- porucha **purinového** metabolismu.
- ve zvýšené míře produkováná **kyselina močová**,
- je ukládána v chrupavkách, šlachách a kloubech.

Mechanismus účinku

Vícestupňový proces:

1. Blokáda fosfolipasy A_2 - přerušují **glukokortikoidy**.
2. Inhibice cyklooxygenázy - **analgetika - antipyretika i nesteroidní antiflogistika (NSA)**
3. Antagonisté leukotrienů - **antileukotrienika** (zafirlukast)
4. Inhibitory 5-lipoxygenázy

Mechanismus účinku - jiné mechanismy:

- **blokáda** histaminu, serotoninu, cytokinů (TNF-alfa, interleukin-1 nebo interleukin-2),
- různých **kininů** (bradykinin),
- **aktivačního** faktoru destiček (PAF),
- nebo **lyzozomálních** enzymů, které jsou secernovány granulocyty,
- zvýšená pozornost je též věnována **volným** kyslíkovým radikálům - hrají významnou roli u řady patofyziologických procesů a urychlují i biosyntézu prostaglandinů.

Proinflamační mediátory - prostaglandiny

1. Zvyšují prokrvení ledvin, **stimulují** produkci žaludečního hlenu, **snižují** tvorbu HCl, **stimulují** motoriku trávicího ústrojí, rozšiřují cévy, zužují bronchy a stimulují svalovinu dělohy.
2. V rámci **zánětlivého** pochodu **senzibilizují** receptory bolesti, zvyšují permeabilitu kapilár a dilatují cévy.

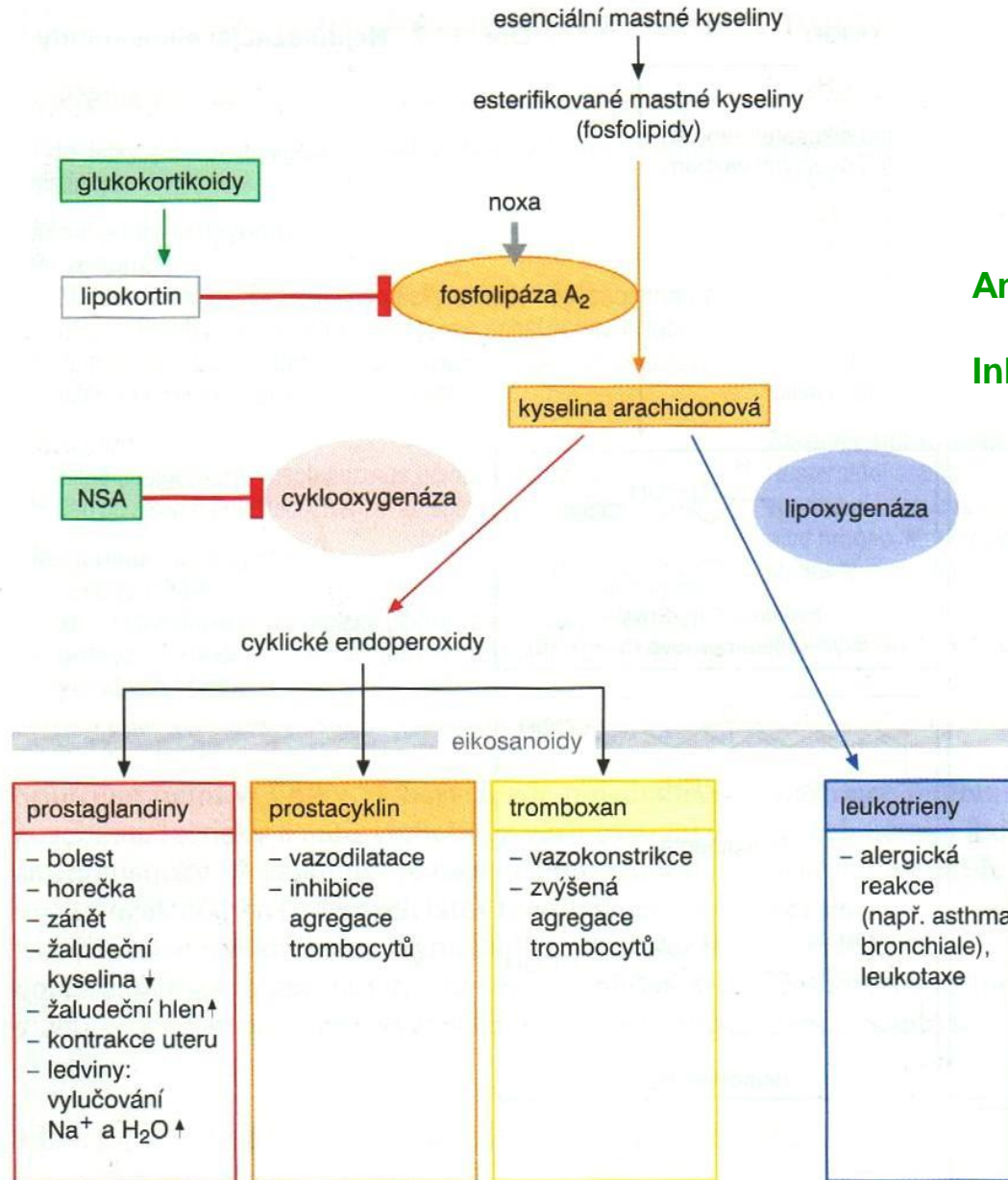
Druhý proinflamační faktor - leukotrieny - vznikají metabolismem kyseliny arachidonové působením **5-lipoxygenasy** (5-LO).

Vznikají:

leukotrien A₄ (LTA₄), který je v dalším **hydrolázami** enzymaticky přeměňován na **leukotrien B₄** (LTB₄),
resp. **syntasami** na **LTC₄** - je navázán glutathion, po odbourání kys. glutámové a glycínu vznikají **LTD₄**, a **LTE₄**

LTB₄ - **patofyziologické projevy** - bronchiální astma, revmatická artritida, alergická rinitida, psoriáza nebo zánětlivé choroby gastrointestinálního traktu.

Regulace metabolismu kyseliny arachidonové a účinky eikosanoidů

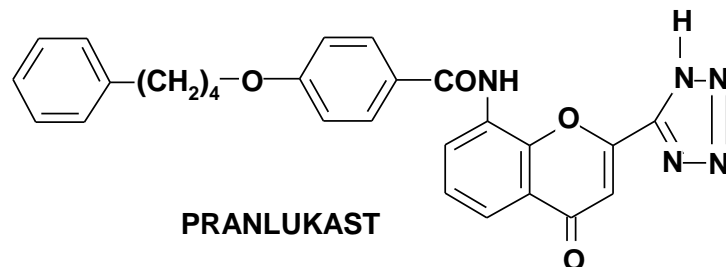


Antagonisté leukotrienů

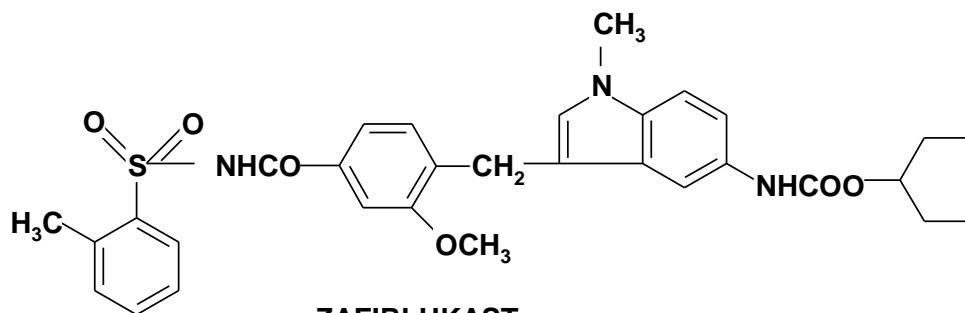
Inhibitory 5-lipoxygenázy

Lüllmann, H. a kol.
Farmakologie a
Toxikologie, Grada, str.
326

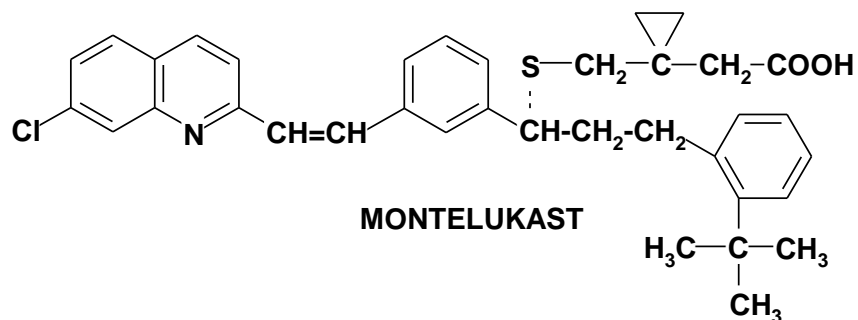
ANTAGONISTÉ LEUKOTRIENŮ - antileukotrienika



PRANLUKAST



ZAFIRLUKAST

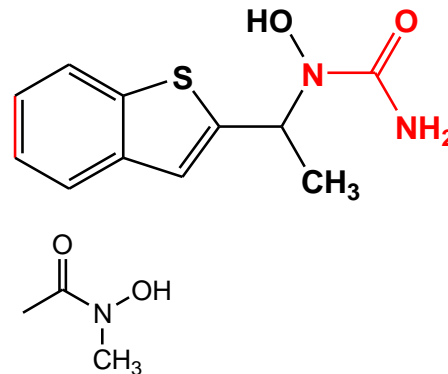


MONTELUKAST

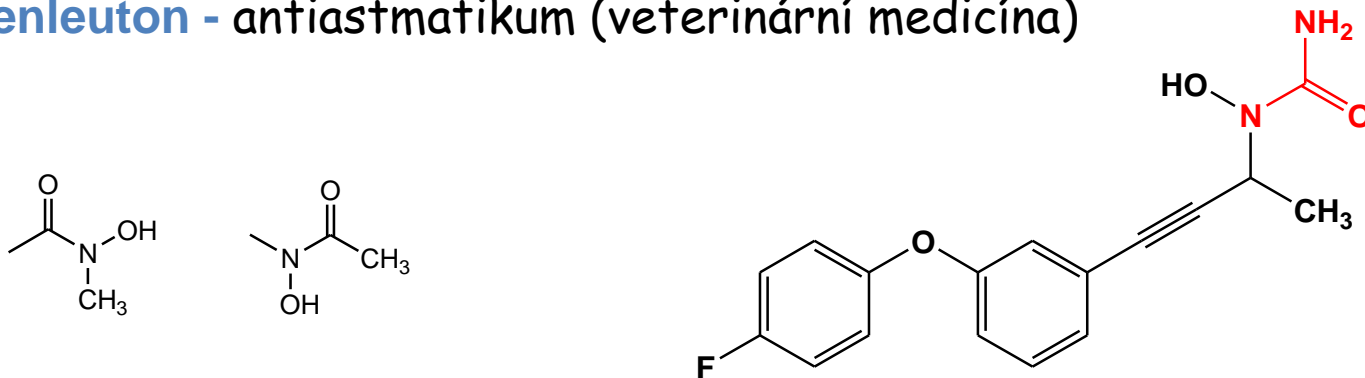
Indikace: antiastmatika-profylaktika a léčiva chronické astmy (kombinace s steroidy a bronchodilatancií), výhodou je aplikace 1 X denně

INHIBÍTOŘY 5-LYPOOXYGENÁZY - deriváty hydroxymočoviny

Zileuton - antiastmatikum

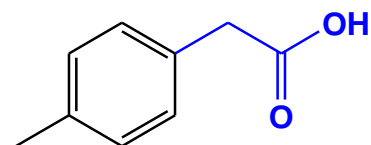
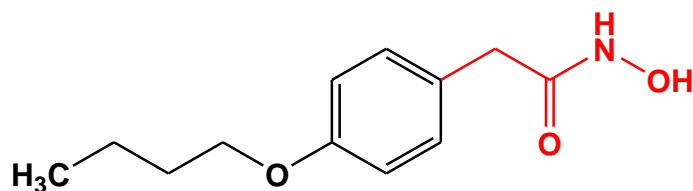


Fenleuton - antiastmatikum (veterinární medicína)



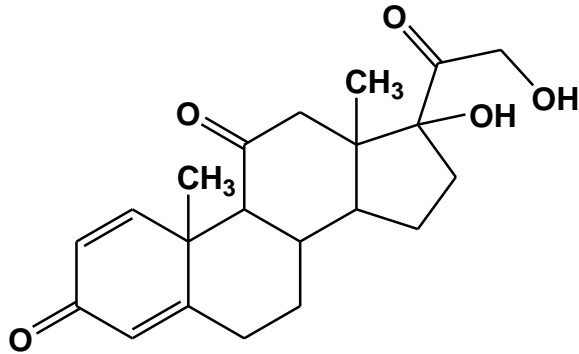
MÚ: lipoxigenasa obsahuje Fe - koordinační sloučeniny, inhibitory metaloenzymu

Bufexamak – inhibuje 5-lipoxygenasu – metaloenzym



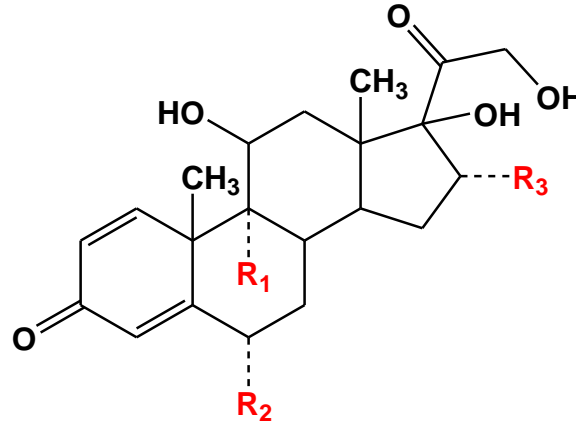
Indikace: antiflogistikum u zánětlivých neurodermitid (*silně svědivé kožní onemocnění*) a chronických zánětů

INHIBITORY FOSFOLIPÁSY A₂ - GLUKOKORTIKOIDY



prednison

R₁
H
H
F



R₂
H
CH₃
H

R₃
H
H
OH

prednisolon
methylprednisolon
triamcinolon

kortison

kortisol (dexamethason)

MÚ: působí jako transkripční faktor po navázání na receptor v cytoplasmě či rovnou v jádře cílové buňky. Fyziologický účinek je relativně pomalý (řádově hodiny až dny).

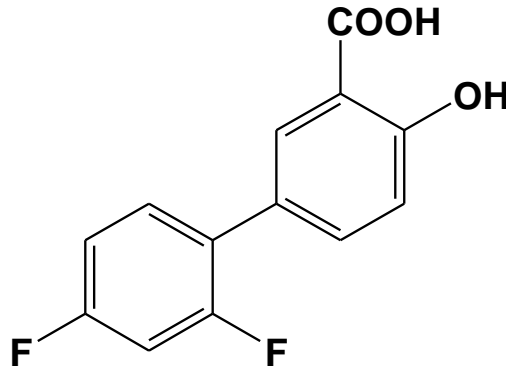
Rozdělení nesteroidních protizánětlivých látek (NSPZL)

1. **Nespecifické (neselektivní) inhibitory:** ovlivňují obě izoformy COX
2. **Preferenční inhibitory COX-2:** inhibují COX-2 až 100krát více než COX-1
3. **Selektivní inhibitory COX-2:** ani v maximálních terapeutických dávkách neinhibují COX-1

1. DERIVÁTY KYSELINY SALICYLOVÉ

Kyselina salicylová a její deriváty vykazují **nežádoucí účinky**: přecitlivělost, interference s krevními destičkami, riziko krvácení v GIT.

Diflunisal

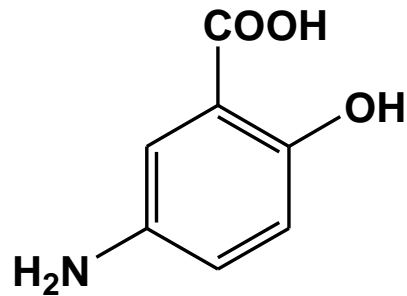


Reverzibilní inhibitor COX - nepřítomnost acetoskupiny - **slabší** efekt na činnost trombocytů.

Použití: analgetikum a antiflogistikum u bolestivých zánětlivých onemocnění (artrózy, artritidy, bolesti po úrazech).

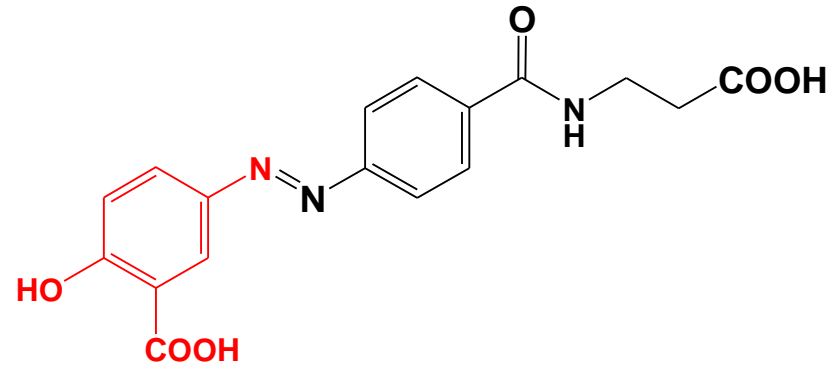
SALAZINY

Mesalazin - blokádu tvorby leukotrienů ve střevní sliznici **snižuje** tvorbu zánětlivých mediátorů a **vychytává** toxické kyslíkaté radikály.



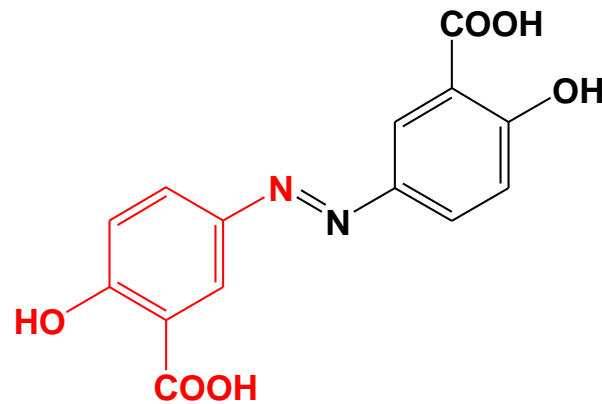
Indikace: intestinální antiflogistikum u chronických střevních zánětů.

Balsalazid



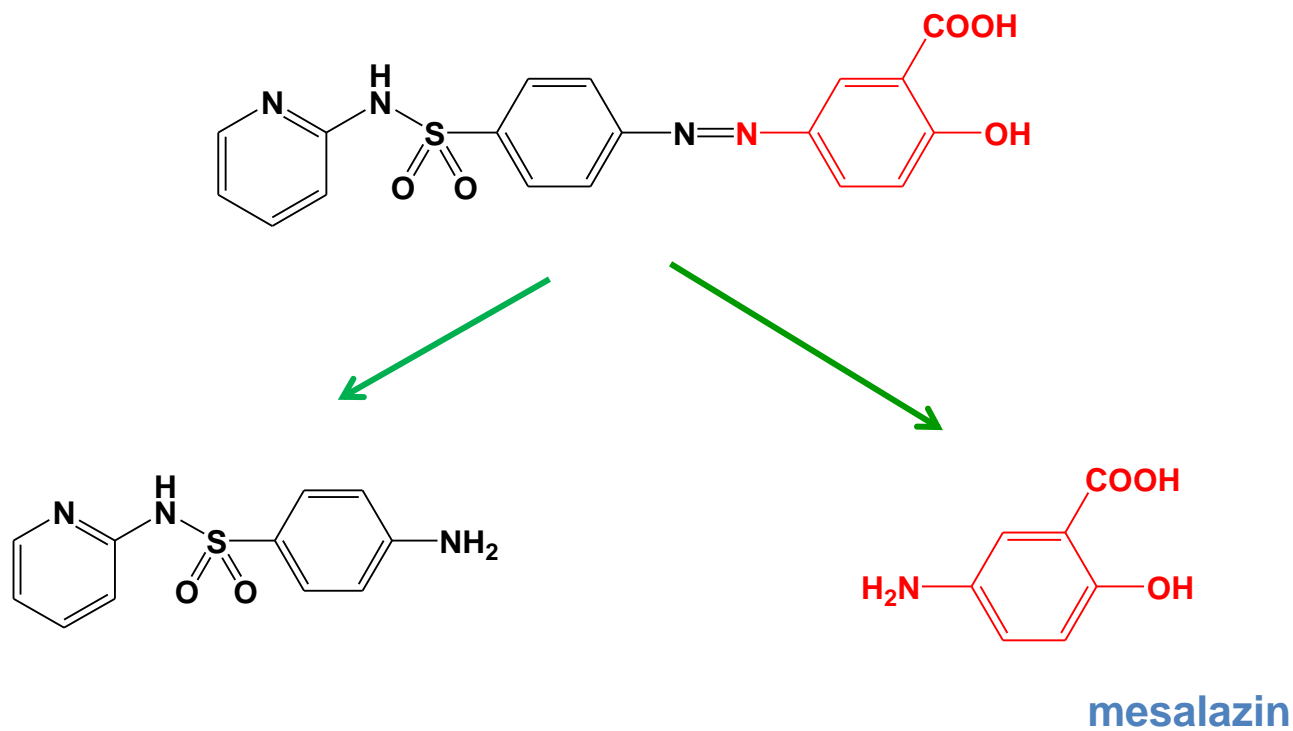
Indikace: je intestinálním antiflogistikem jako olsalazin.

Olsalazin



Indikace: profylaktikum recidiv ulcerózní kolitidy

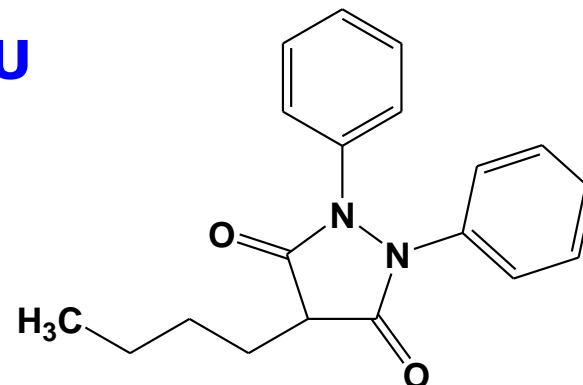
Sulfasalazin



Indikace: ulcerózní kolitidy, Crohnova choroba (zánětlivé střevní onemocnění, postihuje různé úseky střeva), revmatická artritida

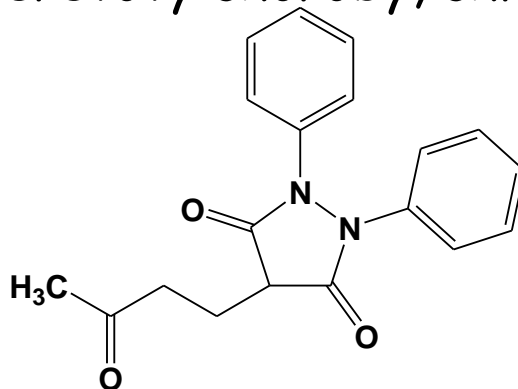
2. DERIVÁTY PYRAZOLIDIN-3,5-DIONU

Fenylbutazon



Indikace: akutní stavy Běchtěrevovy choroby, chronická polyartritida, akutní záchvaty dny.

Kebuzon



Indikace: je antiflogistikem, antirevmatikem a částečně urikosurikem, účinkuje i aplikován zevně.

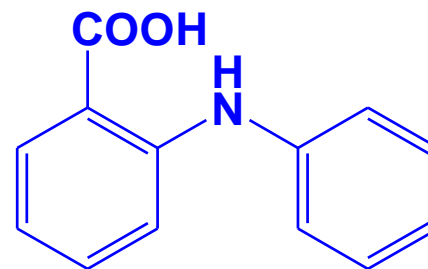
NÚ: poruchy GIT provázené nevolností až zvracením, při delším podávání závažnější jsou poruchy krvetvorby a riziko vzniku peptických vředů.

3. DERIVÁTY ANTRANILOVÉ KYSELINY (fenamáty a azafenamáty)

MECHANIZMUS ÚČINKU

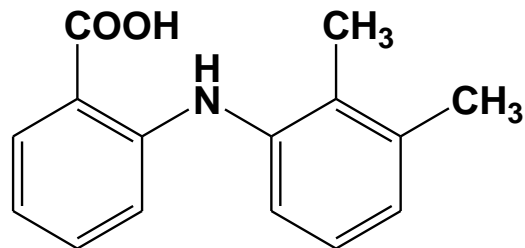
Fenamáty - účinkují **blokádou COX** a tím blokádou biosyntézy prostaglandinů a částečně i vychytáváním volných radikálů, mají **podobný** farmakologický profil.

U některých převažuje účinek **analgetický**
u jiných **antiflogistický**.

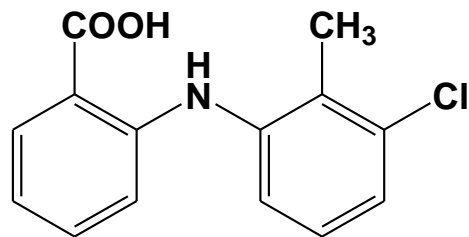


NÚ: při dlouhodobém podávání: nevolnost, zvracení, okultní krvácení v GIT,
doporučují se používat ke zvládnutí akutních bolestivých stavů

Kyselina mefenamová



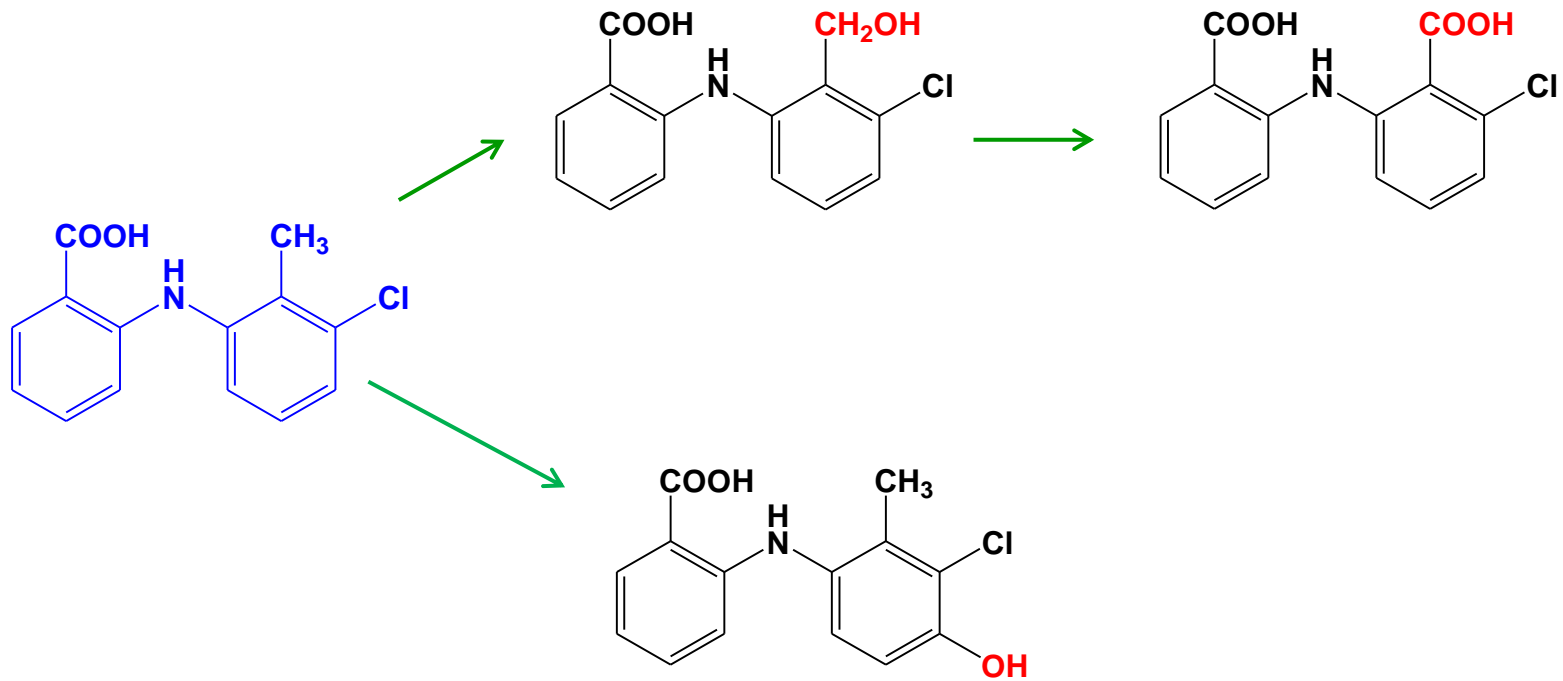
Indikace: je analgetikem a antiflogistikem u bolestivých zánětů kloubů, svalů apod.



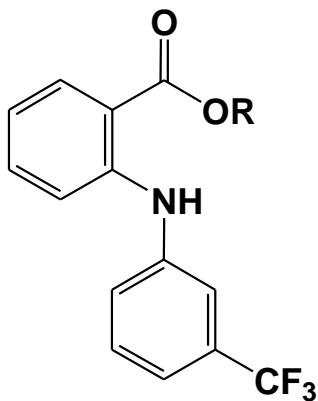
Kyselina tolfenamová

Indikace: analgetikum a antiflogistikum s výrazným **antimigrenózním** účinkem a ve **veterinárním** lékařství jako antiflogistikum.

METABOLIZMUS - kyselina tolfenamová



Flufenamová kyselina a Etofenamát

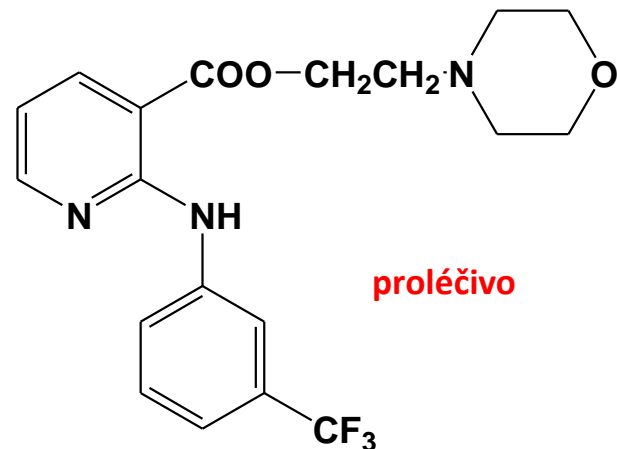
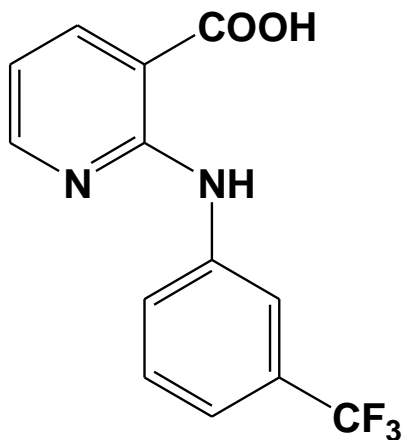


R = H flufenamová kyselina

R = —CH₂CH₂-O-CH₂CH₂OH etofenamát

Indikace: výhradně topické antiflogistikum a antirevmatikum u akutního a chronického svalového revmatismu, výronů, luxací apod.

Niflumová kyselina a Morniflumát



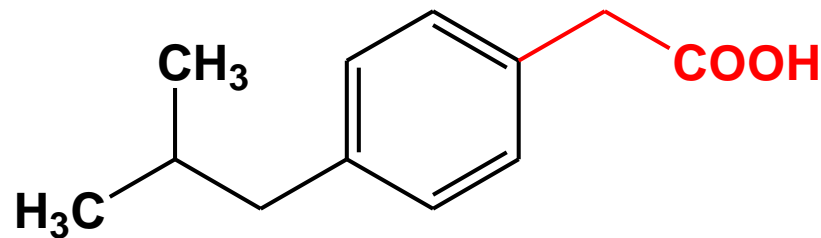
proléčivo

Indikace: degenerativní revmatická onemocnění, revmatická polyartritida a artróza, **topické** antiflogistikum

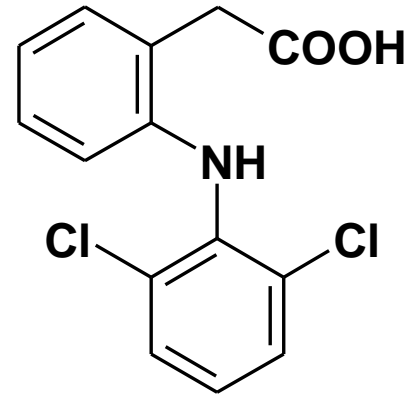
4. KYSELINY ARYL A HETEROARYLALKÁNOVÉ

DERIVÁTY KYSELIN ARYLOCTOVÝCH- **fenaky**

Ibuprofen (1964) – hepatotoxický, základní farmakofor



Diklofenak - sodné a draselné soli

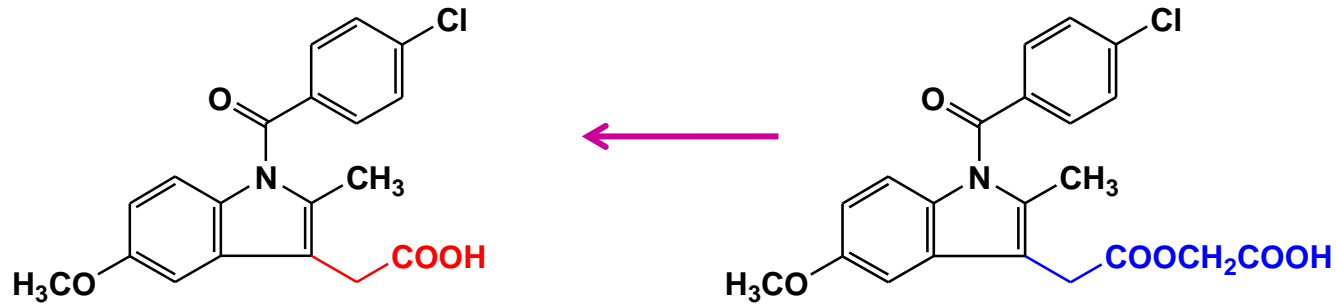


Indikace: **nejužívanější** antiflogistikum u zánětlivých a degenerativních revmatických onemocnění všeho druhu, má analgetický a mírný antipyretický účinek

NÚ: jako u jiných antiflogistik vyplývají z **inhibice COX**: poruchy GIT, bolesti hlavy, kožní reakce.

Kontraindikace - žaludeční vředy - prostaglandiny stimulují produkci žaludečního hlenu a snižují tvorbu HCl

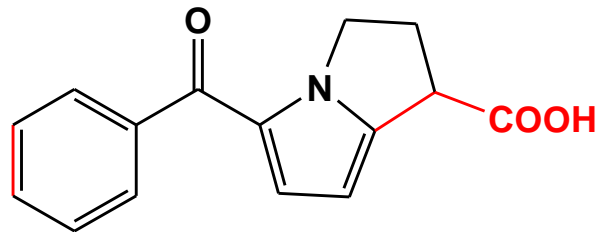
Indometacin a Acemetacin



Pro nežádoucí účinky na GIT dnes se používá méně v p.o. lékových formách a upřednostňuje se podávání **rektální** nebo **perkutánní**.

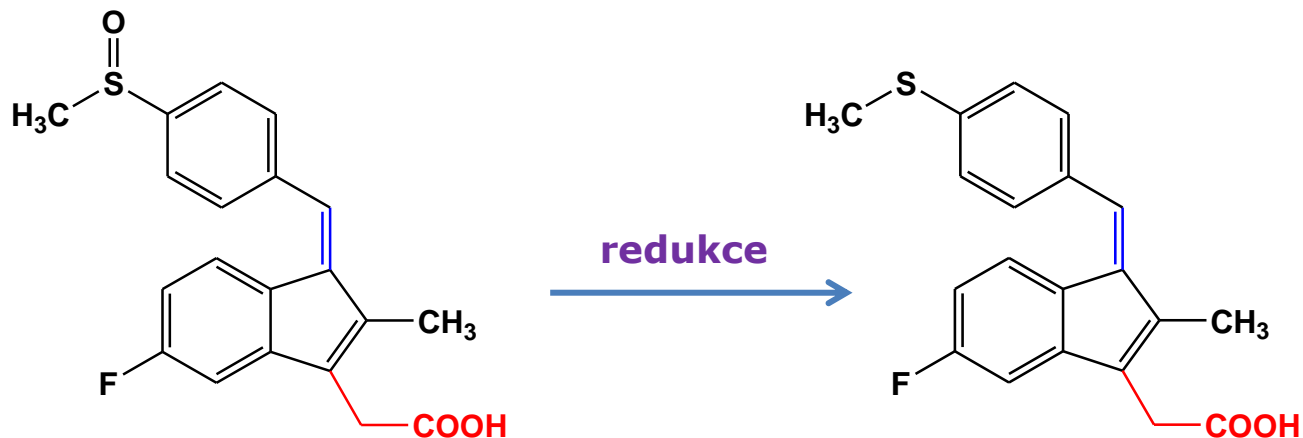
Indikace: podávají se u artritid a degenerativních onemocnění pohybového aparátu různého původu a na tlumení bolesti.

Ketorolak - inhibicí COX blokuje tvorbu prostaglandinů a účinkuje antiflogisticky a analgeticky



Indikace: jako ketorolak-trometamol je **topickým** antiflogistikem v oftalmologii k prevenci zánětů u chirurgických zákroků.

Sulindak - je analgetikum, antiflogistikum a antiuratum.



účinné agens (500 x účinnější)

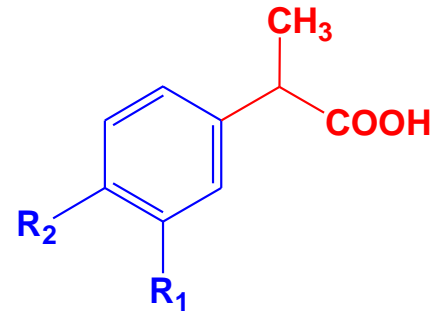
V terapii používaný je směsi cis a trans izomerů (cis převyšuje trans 5x)

Indikace: artróza, burzitida (zánět kloubního vřku), lumbago a akutní dna.

DERIVÁTY ARYLPROPANOVÝCH KYSELIN - profeny

- mají dobrý analgetický, antipyretický a protizánětlivý účinek

VZTAH STRUKTURY A ÚČINKU



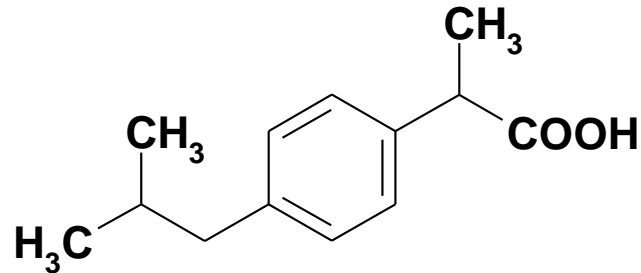
Chiralita: **(S)-formy** v účinku převyšují **(R)-formy**

Aromatický kruh - lipofilní substituenty (**alkyl, aryl**) přímo, nebo prostřednictvím můstku kyslíkatého, dusíkatého nebo karbonylového.

Aktivita se nemění, když do polohy 3 a 4 je navázán další aromatický kruh nebo různé heterocyklické systémy.

Karboxylová funkce - může být nahrazena vazbou esterovou, amidovou nebo jako u fenaků hydroxamovou.

Ibuprofen a Dexibuprofen

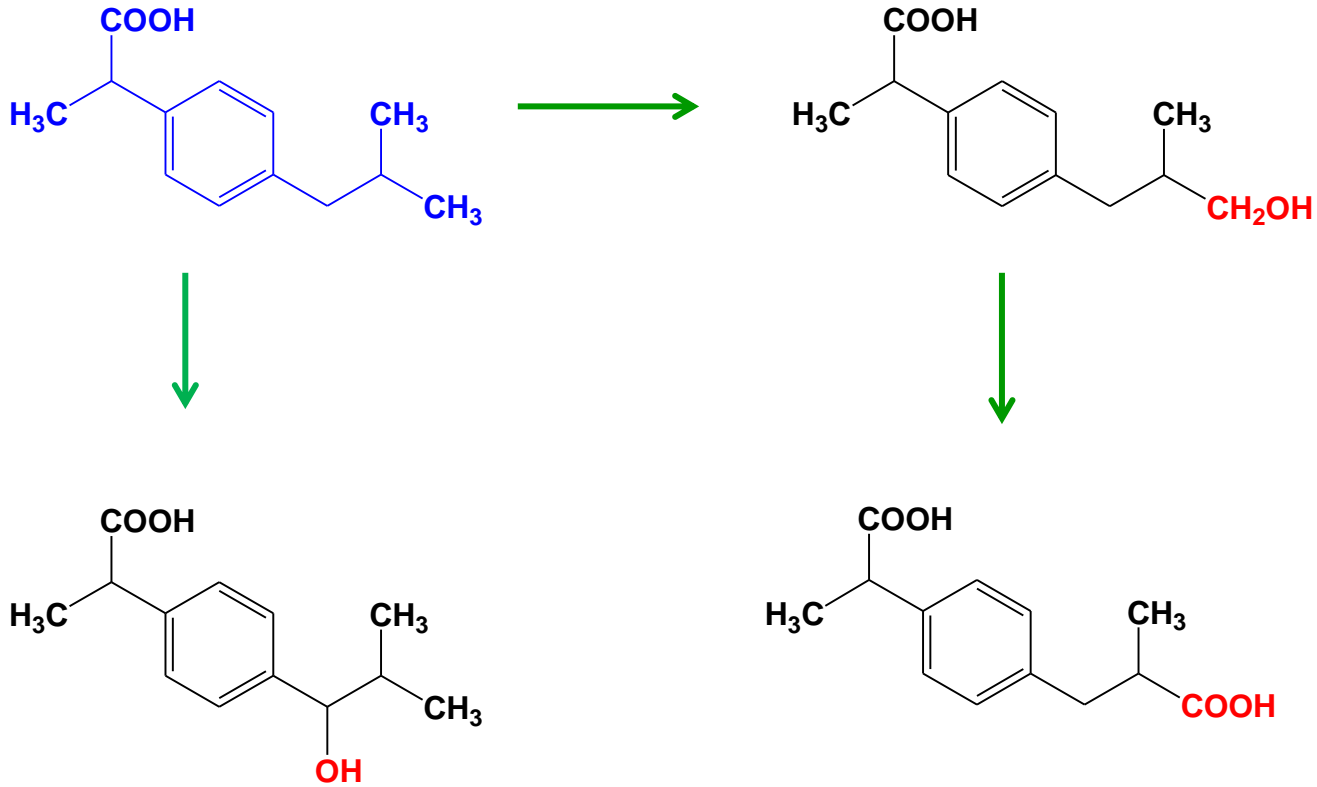


Indikace: bolestivé záněty a degenerativní onemocnění kloubů a páteře, akutní artrózy a spondylózy (**nezánětlivé degenerativní** onemocnění meziobratlových plotének).

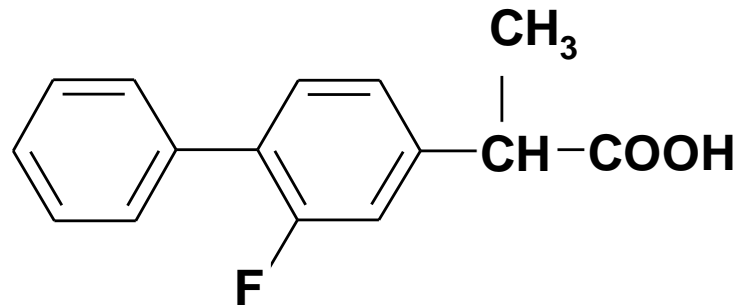
Analgetikum u bolestí různého původu (hlavy, u migrén apod.).

Dexibuprofen je především **analgetikem**.

Metabolismus ibuprofenu



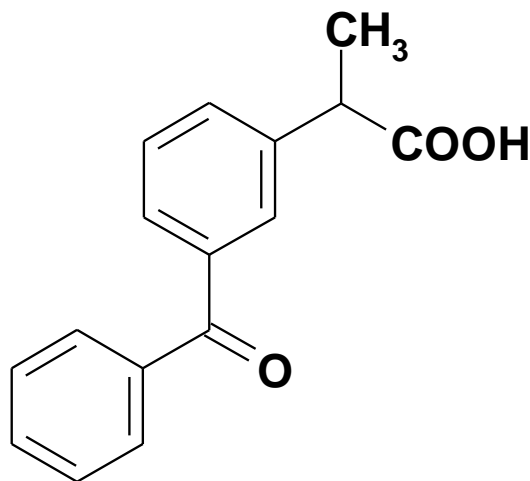
Flurbiprofen - antiflogistikum a analgetikum



Indikace: u revmatických potíží, v ORL na zmírnění bolestí u zánětlivých a infekčních onemocnění horních cest dýchacích a v oftalmologii u postoperativních zánětů.

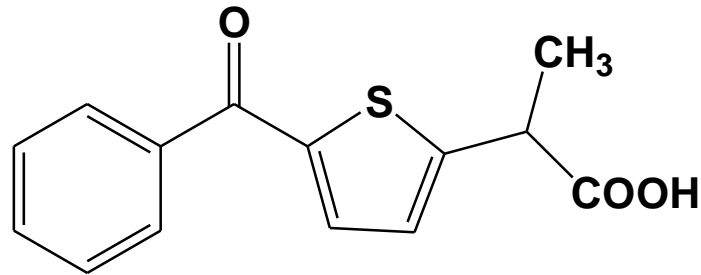
Účinkuje i **antipyreticky**, v účinku **převyšuje** acetylsalicylovou kyselinu.

Ketoprofen, Dexketoprofen – inhibuje **COX** a částečně i **5-lipoxygenasu**



Indikace: antiflogistikem a analgetikem s antipyretickými vlastnostmi, je **vhodným** topickým antiflogistikem.

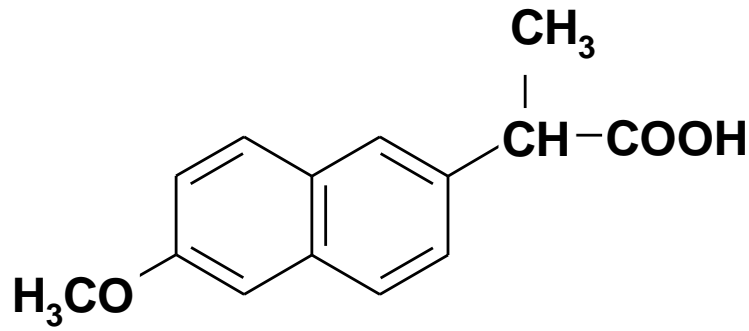
Kyselina tiaprofenová - silně inhibuje COX i agregaci destiček.



Indikace: je antiflogistikem a analgetikem u nejrůznějších revmatických onemocnění, u bolestivých otoků a zánětů po poraněních a operacích.

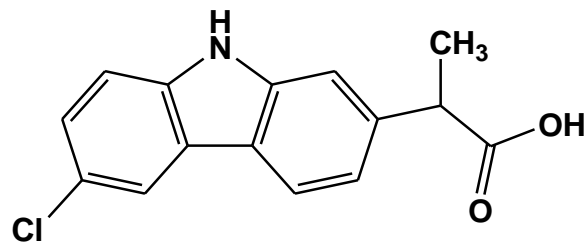
Inhibuje rovněž uvolňování lyzozomálních a proteolytických enzymů účastnících se při degradaci chrupavky

Naproxen (S)-(+)



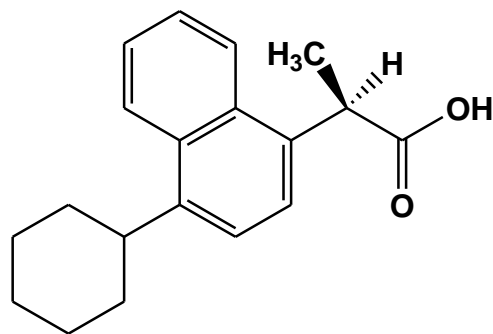
Indikace: antiflogistikum, analgetikum a antipyretikum - zmírnění
bolestí, u stavů horečnatých a zánětlivých a degenerativních
revmatických onemocnění.

Karprofen



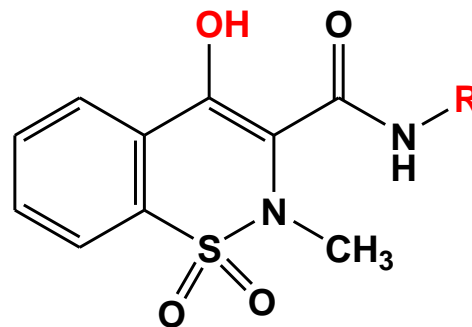
Indikace: antiflogistikem a analgetikem u zánětů a muskulotropních onemocnění **psů**

Vedaprofen



Indikace: je analgetikem a antiflogistikem u onemocnění pohybového aparátu **koní**.

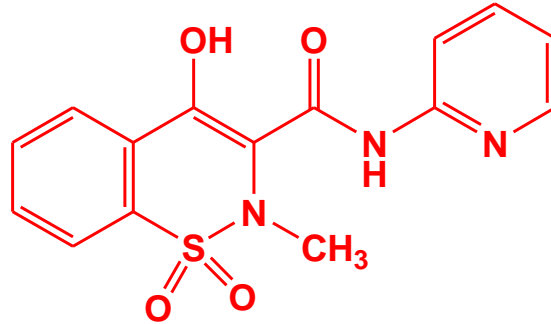
5. OXIKAMY



VZTAH STRUKTURY A ÚČINKU

- Podmínkou zachování aktivity je thiazin-3-karboxamid-1,1-dioxidový skelet s **methylem** na dusíku v poloze 2 a **dusíkatým heterocyklem** na karbamidovém N.
- Bez ztráty účinku je možné benzenový kruh **nahradit** thiofenem.
- **Estery** - topická antiflogistika - snižují poškozování sliznice GIT kyselou enol-skupinou.

Piroxikam - inhibice biosyntézy prostaglandinů

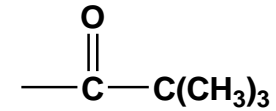
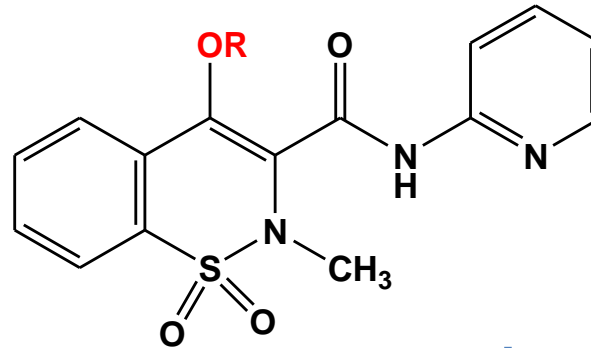


Indikace: zánětlivá a bolestivá onemocnění pohybového aparátu (chronická polyartritida), artrózy, Bechtěrevova choroba aj.

Výhody:

- **vysoká** vazba na bílkoviny a **dlouhý** poločas eliminace - podávání v **jediné** denní dávce,
- vhodné u pacientů s **trvalou** zánětlivou bolestí.

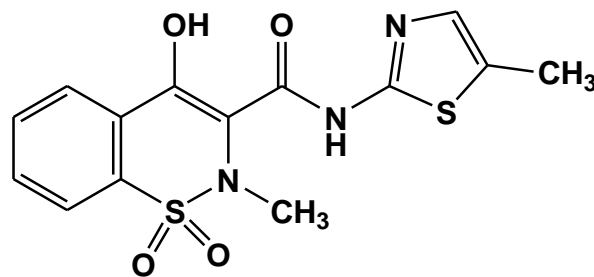
Piroxikam - proléčiva



piroxikam-pivalát

- snížení poškozování sliznice GIT kyselou enol-skupinou
- **topická antiflogistika**

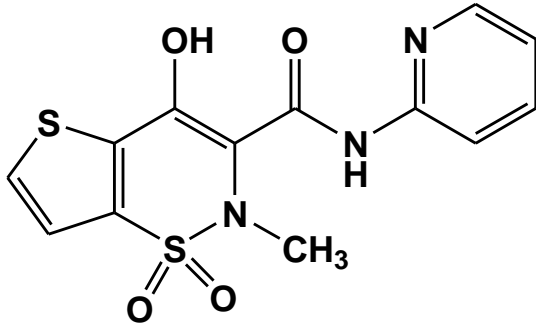
Meloxicam



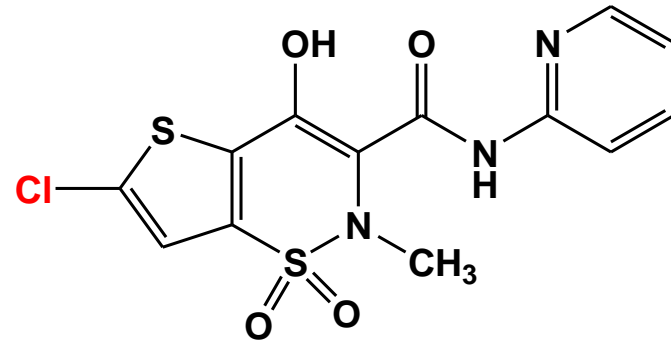
Má **vyšší** afinitu (**preferenční inhibitor**) k **COX-II** než dosavadní NSA - snížení nežádoucích účinků na žaludeční sliznici, na renální funkce a na agregaci deštiček

Indikace: jsou shodné s piroxikamem

Tenoxicam



Lornoxicam



Indikace: analgetika u středně mírných bolestí, na zmírnění zánětů a bolestí osteoartrózy a revmatické artritidy.

6. PREFERENČNÍ A SELEKTIVNÍ INHIBITORY COX-2 (koxiby)

NÚ účinky při léčení NSA - **dlouhodobé** vysoké dávky léčiv:

- **poškození** žaludeční sliznice (hemoragie, vředy), **poruchy** renálních funkcí, **poruchy** funkce jater, **centrální** příznaky a **poruchy** krevetvorby.

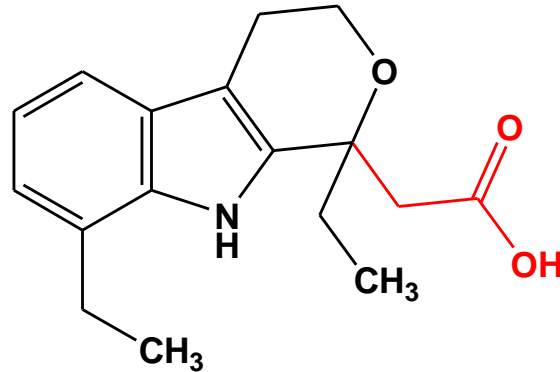
Interakce s jinými farmaky:

- **Silná** vazba na plazmatické bílkoviny - vytěsnění kumarinových antikoagulancií, sulfonamidů, perorálních antidiabetik z této vazby.

Preferenční a selektivní inhibitory COX-2:

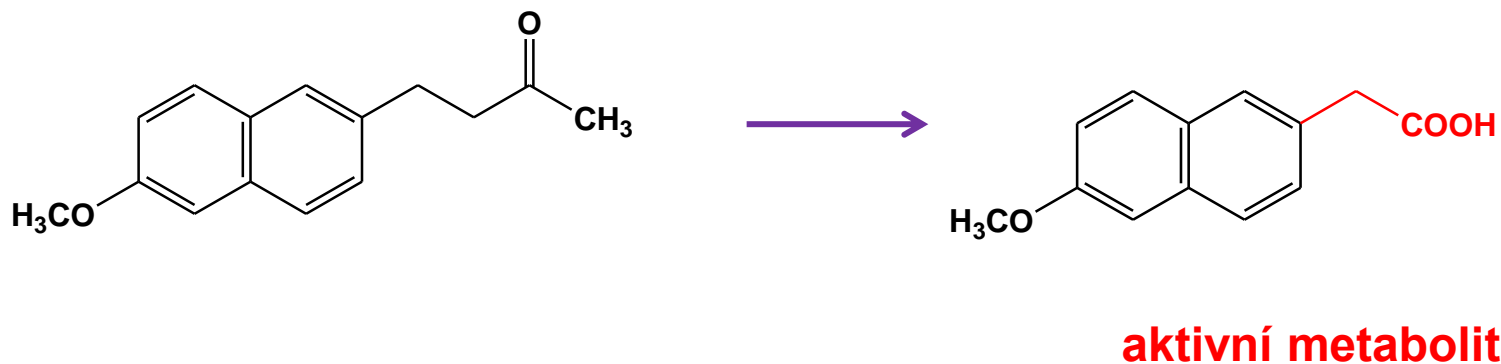
- méně nežádoucím způsobem ovlivňují GIT a funkci krevních destiček.

Etodolac – preferenční inhibitor COX-2



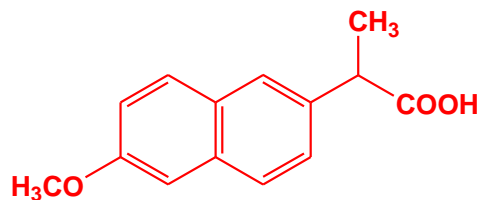
Indikace: léčba zánětu a bolesti způsobené osteoartritidou a revmatoidní artritidou

Nabumeton - preferenční inhibitor COX-2

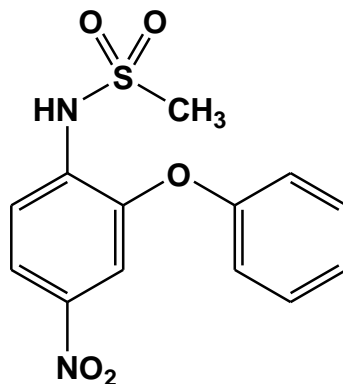


Indikace: bolestivé stavy u osteoartritidy a revmatické artritidy.

Naproxen



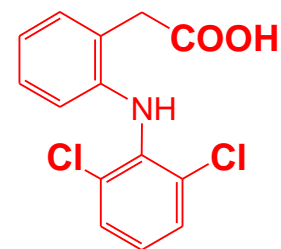
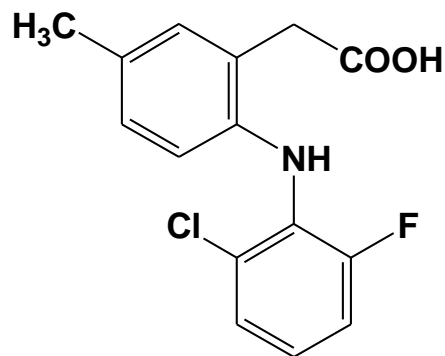
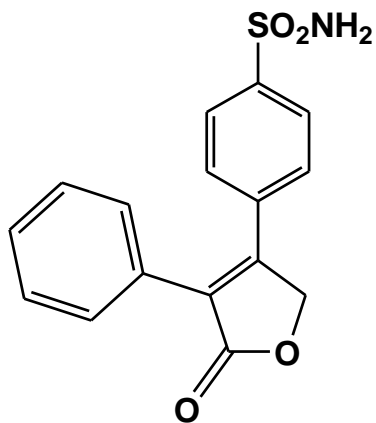
Nimesulid – preferenční inhibitor COX-2



Indikace: vnitřně se podává u akutních bolestí, bolestivé osteoartrózy a dysmenorey, zevně u bolestivých podvrtnutí, tendinitidách.

NÚ: při delším podávání je možné riziko hepatotoxicity.

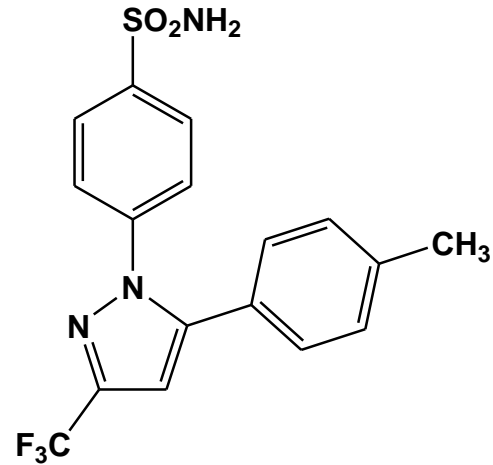
Rofekoxib - firma Merck, **vyřazen** z užívání v roce 2004 - vysoké riziko tromboembolických **kardiovaskulárních** (infarktu myokardu) a cerebrovaskulárních příhod (mozková mrtvice).



Diklofenak

Lumirakoxib - byl zaveden do terapie v roce 2005, v roce 2008 pro vysoké riziko hepatotoxicity byl z používání **vyřazen**.

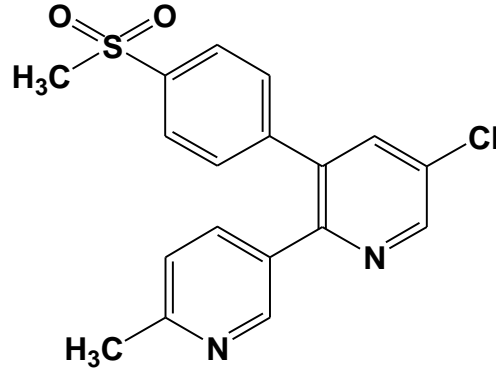
Celecoxib



Indikace: **selektivní** inhibitor COX-2 podává se u symptomů osteoartrózy, revmatoidní artritidy, ankylozující spondylartritida (Bechtěrova nemoc).

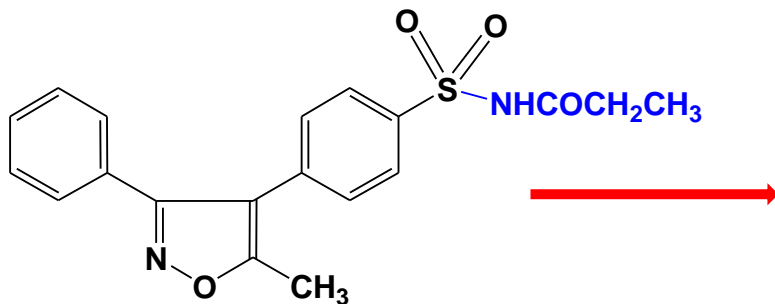
Rizika: při podávání vyšších dávek po delší dobu kardiovaskulární poruchy, včetně infarktu a mrtvice, končících úmrtím.

Etorikoxib

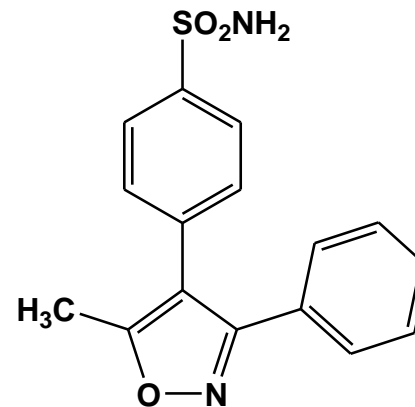


Indikace: zmírnění symptomů osteoartrózy a revmatoidní artritidy a na potlačení bolestí a zánětu spojeného s dnovou artritidou.

Parekoxib



Valdekokxib



Indikace: parekoxib aplikovaný i.m. nebo i.v. (sodná sůl) - krátkodobá léčba

pooperačních bolestí dospělých pacientů.

NÚ: kromě kardiovaskulárních komplikací vyskytly i život ohrožující kožní reakce - **vyřazení**.

7. Léčiva používaná k terapii nemocí pohybového ústrojí

Antirevmatika

- Revmatoidní artritida (RA) - systémové **autoimunitní** onemocnění.
- Neznámý **antigen** podněcuje tvorbu **protilátek** (např. revmatoidní faktor), které poškozují primárně měkké tkáně kloubu (synoviální membránu, šlachy, svaly i ostatní orgány)

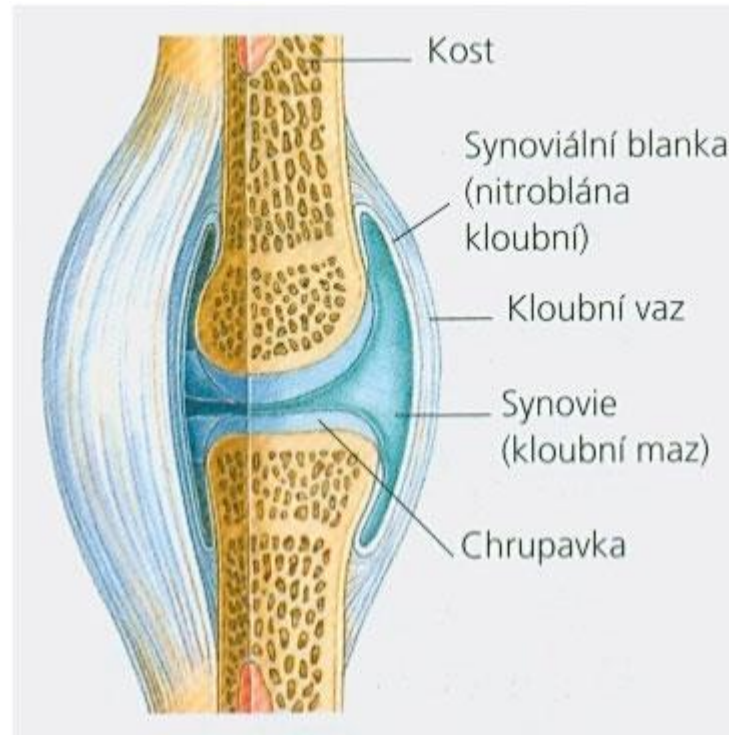
Etologie, klinické projevy

- **Bolest** je nejčastějším **společným** symptomem onemocnění.
- Začátek může být plíživý nebo akutní.
- **Degenerativní** kloubní onemocnění (osteoartróza).
- **Zánětlivá** revmatická onemocnění (revmatoidní artritida, spondylartritida, systémové onemocnění pojiva apod.).
- **Mimokloubní** revmatismus či metabolické kloubní onemocnění - dna.

Průběh

- Zvýšená **propustnost** cév a **zánětlivá** infiltrace synoviální membrány **aktivovanými** zánětlivými buňkami.
- **Ztluštění** membrány, vytváří se **granulační** tkáň - ničí okolní chrupavku i subchondrální kost (pod chrupavkou).
- **Klinické projevy:** bolestivé otoky, ztuhlost kloubů s jejich následnou deformací.

Synovitida



Léčení nemoci

- Chorobu modifikujícími antirevmatickými léčivy (DMARD) - pomalu působící protirevmatické látky - potlačení synovitidy až po týdnech a měsících.
 - Terapie NSPZL nebo glukokortikoidy
- Současný trend: terapie DMARD po stanovené diagnózy - je možná kombinace léčiv včetně biologických.

Chorobu modifikující antirevmatické léčiva

(disease modifying antirheumatic drugs - DMARD)

Základní (bazální) antirevmatika

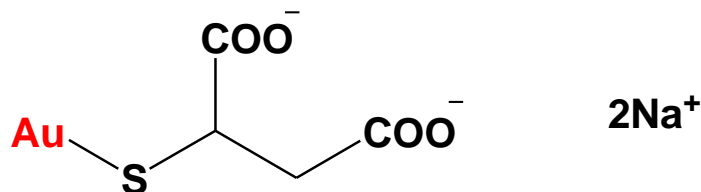
Pomalou působící protirevmatické látky

- Používají se u **chronických** onemocnění, zvláště u revmatoidní artritidy - (mediátory TNF- α , interleukiny IL-1, IL-6, enzymy vedoucí k destrukci chrupavky a kosti aj.)
- **Destruující** chorobný proces **zpomalují jinými** mechanismy než NSA.
- Jejich účinek nastupuje **pomalu** a terapeutický efekt se zpravidla dostavuje až po **několikatýdenním** až **měsíčním** podáváníí.
- **Neúčinkují** analgeticky a jen **nedostatečně** antiflogisticky, proto se většinou **kombinují** s nesteroidními antiflogistiky.
- **Mechanismem** účinku se liší, všechny tlumí **imunitní** procesy v organizmu a potlačují **synovitidu**.

SLOUČENINY ZLATA

- Po aplikaci mizí zánětlivé uzliny a **zlepšuje** se stav v mimo kloubní oblasti.
- **Několikaměsíční** kúře, v kloubní nitrobláně se zlato **kumuluje** v lyzosomech makrofágů a **potlačuje** jejich fagocytární aktivitu v dostatečné koncentraci.
- **MÚ:** pravděpodobně **blokuje** tvorbu endoteliálních adhezních molekul (intracellular adhesion molecule, např. ACAM-1), které **iniciují** uvolňování **proinflamačních** faktorů, spouštěčů zánětlivých procesů.
- Nevýhoda terapie - po **přerušeni** se chorobný stav **zpravidla** zhoršuje.
- Výskyt **nežádoucích** účinků - použití je **omezené**

Aurothiojablečnan sodný (syn. aurothiomalát sodný)

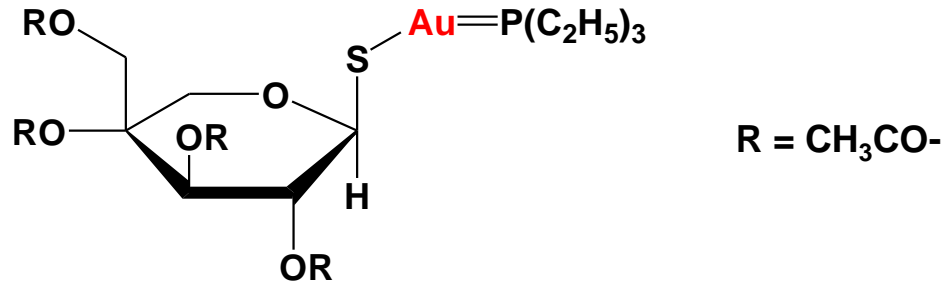


Indikace: aktivní progresivní polyartritida a psoriatická artritida.

Intramuskulárně se podávají **stoupající** dávky (počínaje 20 mg) týdně až do 100 mg. Celková dávka nemá překročit 1,6 g.

NÚ: poruchy GIT, dermatitidy, hepato- a nefrotoxicita, poruchy krvetvorby.

Auranofin – derivát aurothioglukosy

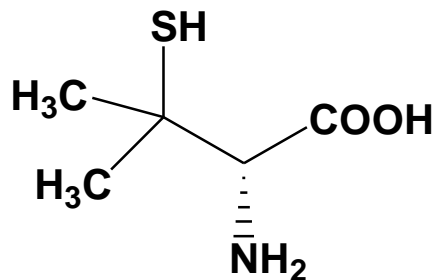


Aurothioglukosa - acetylace a kovalentně vázané zlato - lipofilnější a stabilnější při **p. o. aplikaci**, liší se od aurothiomalátu delším poločasem eliminace.

Indikace: progresivní chronická polyartritida dospělých

D-Penicilamin (3-merkapt-D-valin)

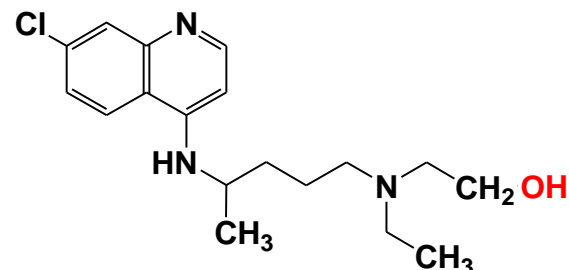
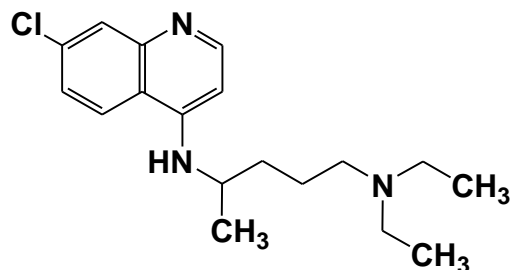
- druhý anantiomer i racemát je toxický



Indikace: u chronické polyartritidy, kde účinek se dostavuje asi až po 6-8 týdnech - **omezené** využití.

MÚ: má schopnost **depolymerizovat** vysokomolekulární proteiny, např. imunoglobuliny nebo **revmatické** faktory tím, že **štěpí** disulfidické můstky, které fixují jejich strukturu.

Chlorochin a Hydroxychlorochin - terapie malarie je jejich hlavní indikací - **protizánětlivé** a **imunomodulační** působení



MÚ: **stabilizují** lyzozomální membrány - blokují uvolňování agresivních enzymů z lyzozomů a ovlivňují metabolismus v pojivových tkáních.

Indikace: dlouhodobá léčba polyartritidy, eventuálně v kombinaci s jinými antirevmatiky.

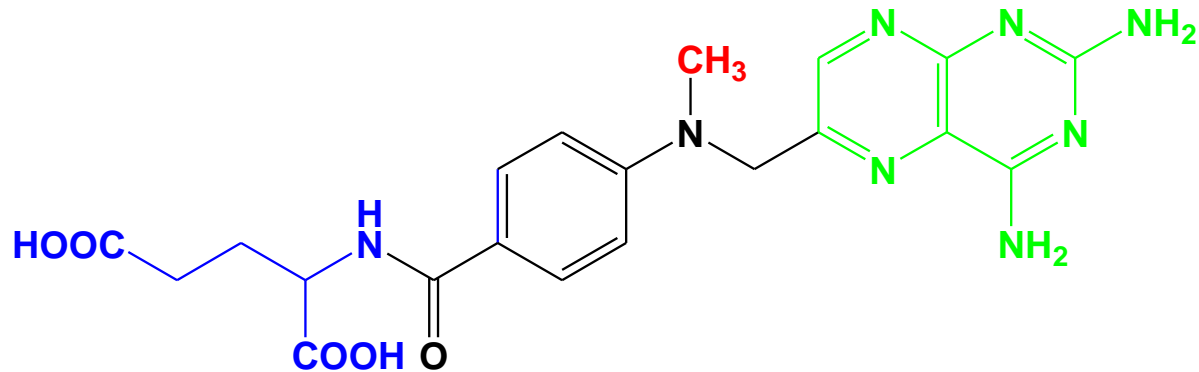
Imunofarmaka – na složky imunitního systému působí buď přímo nebo nepřímo působením na jiné fyziologické systémy.

Výslední imunomodulační účinek: imunostimulancia a imunosupresiva

- Používají se k terapii revmatoidní artritidy se **střední** a **vyšší** aktivitou s pokračující kloubní **destrukcí**
- Používají se buď v **monoterapii** nebo v **kombinaci s dalšími DMARD**
- **Podávají se v nižších** dávkách než v **onkologii**
- Molekulární mechanismus účinku může být **odlišný** od protinádorového působení
- Jsou to látky **cytotoxické, potenciálně** kancerogenní, teratogenní a mutagenní

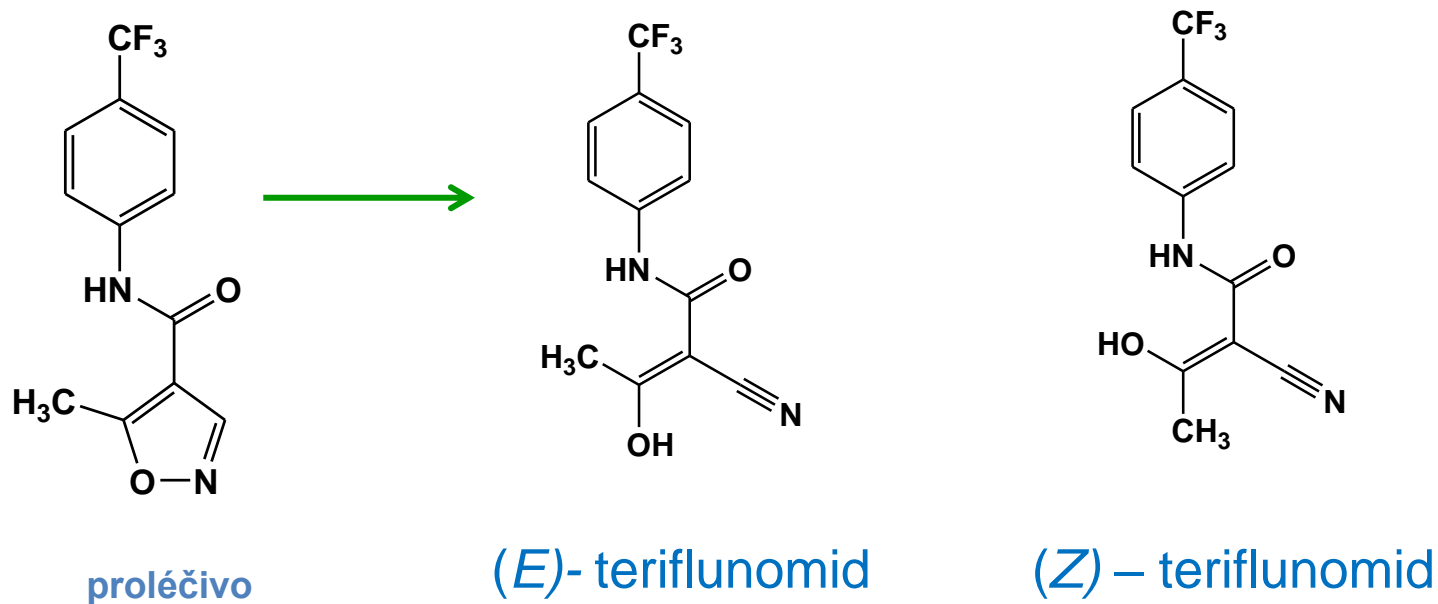
Methotrexát

- antagonist kyseliny listové, působí **cytostaticky** a **imunopresivně**
- v **nižších** dávkách **snižuje** syntézu revmatoidních faktorů, terapeutický efekt za 3- 7 týdnů



Indikace: v revmatologii a dermatologii: **závažné** formy revmatoidní artritidy a těžké refrakterní formy psoriázy (chronické kožní onemocnění s poruchou **keratinizace** povrchových vrstev kůže).

Leflunomid - nové léčivo se specifickým imunosupresivním, antiproliferativním a protizánětlivým účinkem



MÚ: **snižuje** proliferaci aktivovaných T-lymfocytů bloádou tyrosinkinasy a dihydroorotát-dehydrogenasy, **klíčového** enzymu syntézy pyrimidinových bází (buňky T- a B-lymfocytů jsou **závislé** na de novo syntéze pyrimidinu)

Aktivované **T-lymfocyty**: stimulací proinflamačních cytokinů hrají **klíčovou** úlohu při **vzniku** revmatoidní artritidy.

Indikace: léčba revmatoidní artritidy dospělých, eventuálně v kombinaci s methotrexátem, aktivní psoriatická artritida

Ciclosporin – (syn. cyklosporin), **cyklický** undekapeptid, jako **silné imunosupresivum** byl zaveden do terapie u **transplantací** orgánů v prevenci a léčbě rejekcí.

MÚ: vysvětluje se **blokáci** transkripčních faktorů genu pro IL-2, IL-3 TNF- α , s následnou inhibicí T-lymfocytů, čímž blokuje zánětlivý proces.

Indikace: v **kombinaci** s methotrexátem je indikován u pacientů s těžkou revmatoidní artritidou, když na samotný methotrexát reagují neuspokojivě, dále psoriáza, atopická dermatitida.

BIOLOGICKÁ LÉČBA REVMATOIDNÍ ARTRITIDY

- Klasické DMARD - vykazují **nespecifické** imunosupresivní, imunomodulační a protizánětlivé působení.
- Nová **biologicky** účinná léčiva - **cíleně** zasáhnou jednotlivé buňky imunitního systému a mediátory účastníci se **vzniku** a **rozvoje** revmatoidní artritidy.
- Mají **rychlejší** nástup účinku než klasická DMARD, **významné** klinické zlepšení choroby.

Etanercept – rekombinantní lidský protein složený z podjednotky solubilního receptoru TNF a fragmentu lidského imunoglobulinu (IgG₁).

- specificky váže a neutralizuje TNF-alfa (prozánětlivý cytokin produkovaný aktivovanými makrofágy)
- a tím snižuje hladinu interleukinu-1 - aktivovaný faktor leukocytů, který se přímo podílí na destrukci kloubů a kostí

Indikace: aktivní revmatoidní artritida, psoriatická artritida a ankylozující spondylitida dospělých, též aktivní polyartikulární juvenilní chronická artritida.

Infliximab

- rekombinantní chimerická (*myší/lidská*) **monoklonální** protilátka,
- s TNF_α vytváří **komplexy**, a tak snižuje koncentraci tohoto klíčového **prozánětlivého** cytokinu

Indikace: Crohnova choroba, revmatoidní artritida dospělých i dětí, ankylozující spondylartritida a psoriatické artritidy.

Při **monoterapii** indikuje produkci protilátek, které jeho účinek snižují, podává se zpravidla s **methotrexátem**, který tento efekt potlačuje.

Adalimumab - čistá monoklonální **humánní** protilátka, **selektivní** blokáda TNF-alfa - zastavení zánětlivých procesů, které vedou k destrukci kloubů.

Tocilizumab - humanizovaná monoklonální protilátka (2008)

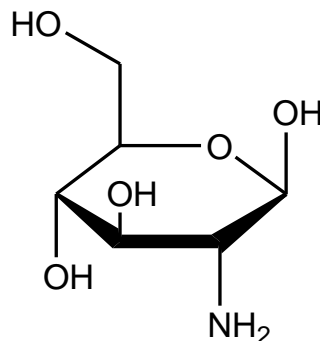
Na rozdíl od infliximabu a adalimumabu **neblokuje** TNF-alfa, **specificky** se váže na volné i membránově vázané **receptory** interleukinu-6 (IL-6).

IL-6 je rovněž **proinflamační** cytokin hraje důležitou roli při **vzniku** některých onemocnění, především zánětlivých procesů, které mají za následek destrukci pojivových tkání (osteoporóza).

Indikace: v kombinaci s methotrexátem u stavů střední až těžké aktivní revmatoidní artritidy dospělých pacientů.

ORGANOPREPARÁTY – CHONDROPROTEKTÍVA

Glukosamin

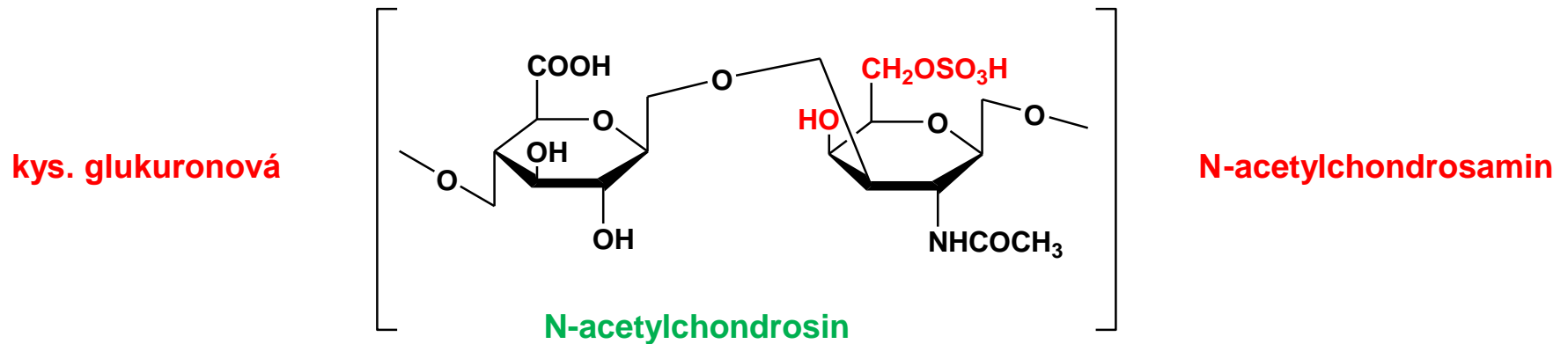


- glukosamin **zpomaluje** postupující degeneraci kloubů
- **zvyšuje** produkci **hyaluronové kyseliny (KH)** a stimuluje tvorbu základní hmoty chrupavek (kyselina D-glukuronová, a N-acetylglukosamin)

Indikace: symptomy osteoartritidy, zejména gonartrózy (artróza kolenního kloubu) - potlačuje bolesti, zlepšuje i funkčnost.

Chondroitin-sulfát A

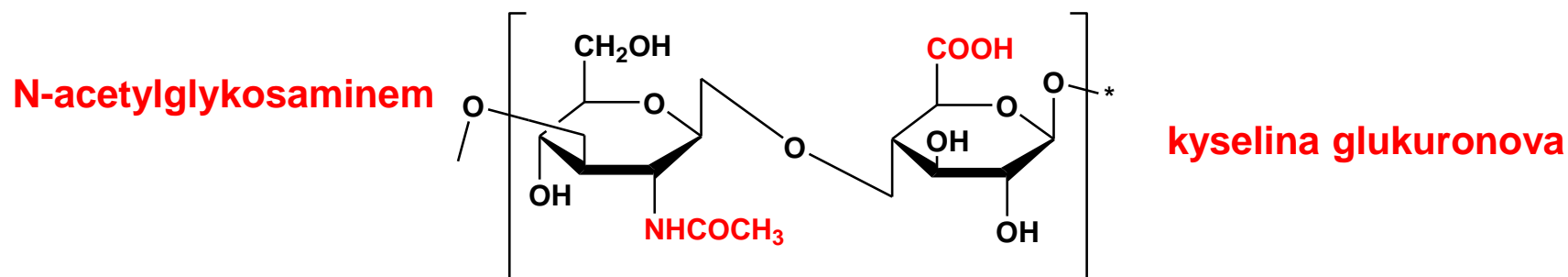
mukopolysacharid (glykosaminoglykany) - je **složkou** pojivových tkání a chrupavek



Izolát z chrupavek telat - **podává se** u artróz, kde dochází k opotřebování nebo degeneraci kloubních chrupavek.

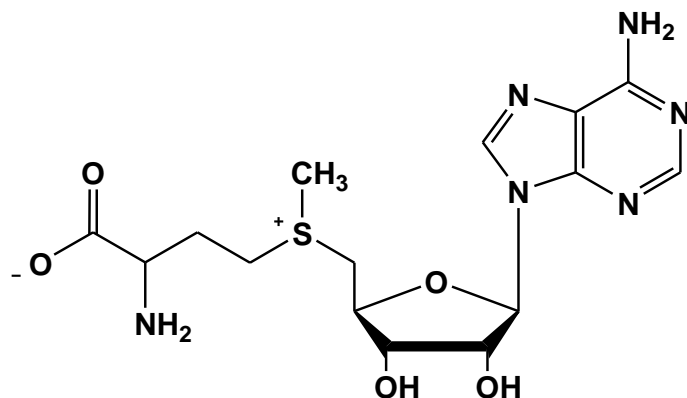
Indikace: především gonartrózy (koleno), koxartrózy (kýčelní kloub) i artrózy prstů ruky dospělých

Hyaluronová kyselina - je přírodní glykosaminoglykan, v **pojivových** buňkách funguje jako mazivo



Indikace: aplikována nitrokloubně podává se na potlačení bolesti a zlepšení pohyblivosti u artritických potíží kolen a ramen dospělých.

Ademetionin - jako fyziologický donor methylu u enzymatických transmethylací v organismu pozitivně ovlivňuje poruchy látkové výměny.



Jeho **účinek** u artróz se vysvětluje zlepšením narušené látkové výměny chrupavek, kde je údajně stimulována její novotvorba.

Indikace: léčení aktivovaných degenerovaných artróz kloubů, kyčlí a páteře

8. TOPICKÁ ANTIFLOGISTIKA

Anorganické nebo především přírodní látky organického charakteru, které aplikovány na kůži **lokálním podrážděním** vyvolávají **zvýšené prokrvení** a urychlené **vyplavování** škodlivých zplodin a patologických produktů z postiženého místa.

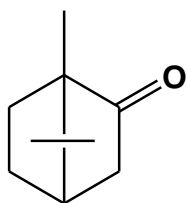
ANORGANICKÉ LÁTKY

SÍRA, JÓD, KJ, NH₄OH - kombinují se s látkami zlepšující vstřebávání (kaolin), nebo s organickým hyperemiky .

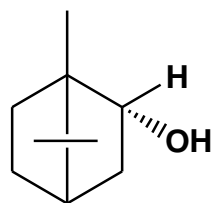
ORGANICKÉ SLÚČENINY

- **Živočišného původu** - kyselina mravenčí a včelí nebo hadí jedy.
- Ze skupiny **antikoagulancií-antitrombik** jsou to **heparin** a polosyntetické **heparinoidy** - blokují proteolytické enzymy, urychlují resorpci hematomů a exsudátů.

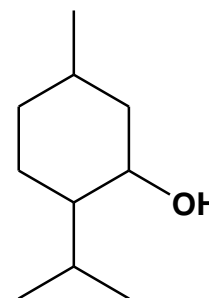
- **Derivancia rostlinného původu** - prvními byly tinktury a extrakty siličných drog, heřmánku, máty, levanduly, arniky a z nich izolované etherické oleje a terpenické sloučeniny.



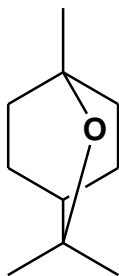
Kafr



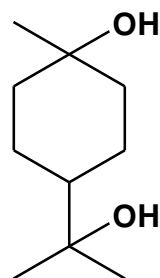
Borneol



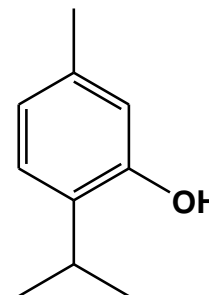
Menthol



Cineol



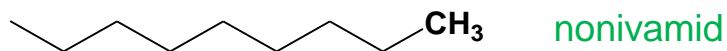
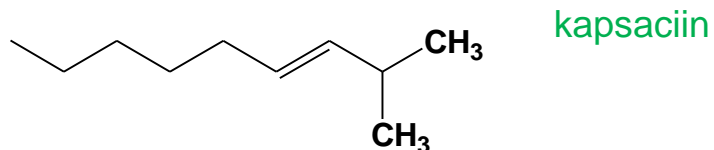
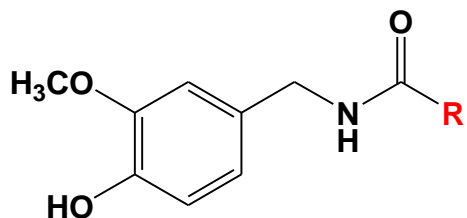
Terpin



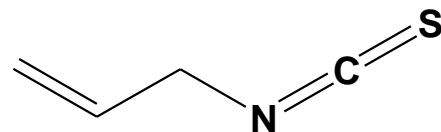
Thymol

Kapsaicin – alkaloid z plodů papriky (*Capsicum annuum*)

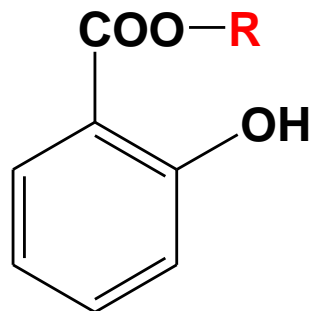
Nonivamid (syntetický derivát) - je analgetikem-antirevmatikem u bolestivých stavů svalového a kloubního revmatismu, ischiasu apod. Aplikační forma je náplast.



Oleum sinapis ze semen hořčice (*Brassica nigra*) - obsahová látka allylisothiokyanát. Má stejné indikace.



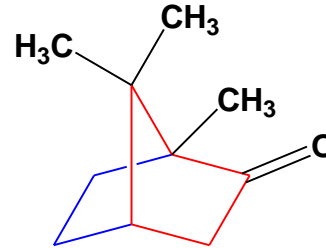
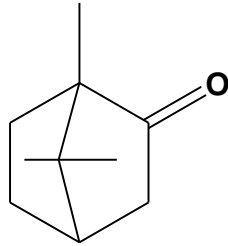
Kyselina salicylová a její deriváty



Kyselina salicylová (R = H) - vnitřně podána je analgetikem-antiflogistikem účinkujícím inhibicí cyklooxygenasy), zevně aplikována účinkuje derivačně.

Methyl-salicylát (R = CH₃) - je výhradně jen složkou kombinovaných přípravků s jinými **topickými** antirevmatiky u svalového a kloubního revmatismu.

Kafr - v opticky aktivní pravotočivé formě se získává ze dřeva kastrovníku (*Cinnamomum camphora*)

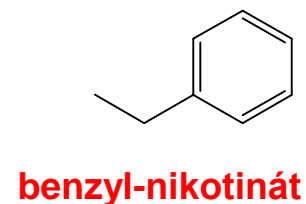
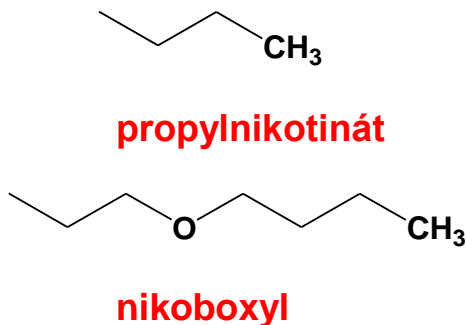
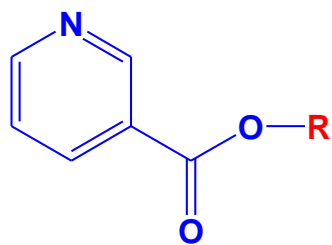


D-forma

Indikace: používá se jako **lokální derivans** při artritidách a revmatismu, slabí lokálně anestetický, antiseptický a konzervační účinek se využívá v kosmetice.

Vazoaktivní látky

Nikotinová kyselina a deriváty



Indikace: myalgie, neuralgie, záněty šlach, výrony, u mírných omrzlin.

Používají se jako takové nebo častěji v kombinaci s deriváty kyseliny salicylové, nonivamidem, kafrem.

9. ANTIHYPERURIKEMIKA (antiuratika)

Dna (uratická artritida):

- metabolické kloubní onemocnění způsobené **poruchou metabolismu a vylučování kyseliny močové (KM)**,
- vzniká jako konečný produkt odbourávání nukleových kyselin a nukleotidů.

Hyperurikemie - koncentrace v séru **vyšší než 7 mg ve 100 ml:**

- vylučování **KM** v podobě drobných krystalků,
- ukládání v tkáních s **vyšším** obsahem **kolagenů** (skleroprotein - pojivová tkáň) a **mukopolysacharidů** (chrupavky kloubů, šlachy) a v dalších **vnitřních** orgánech (ledviny).

Příčiny zvýšené koncentrace v krvi:

1. Zvýšený přívod, respektive tvorba KM:

- **geneticky** podmíněné metabolickou abnormitou se zvýšenou produkcí KM (15% pacientů),
- **zvýšený** rozpad buněk (nádorová onemocnění, terapie cytostatiky), **zánik** tkání po chirurgických výkonech a **nadměrný** přívod potravin s obsahem nukleových kyselin.

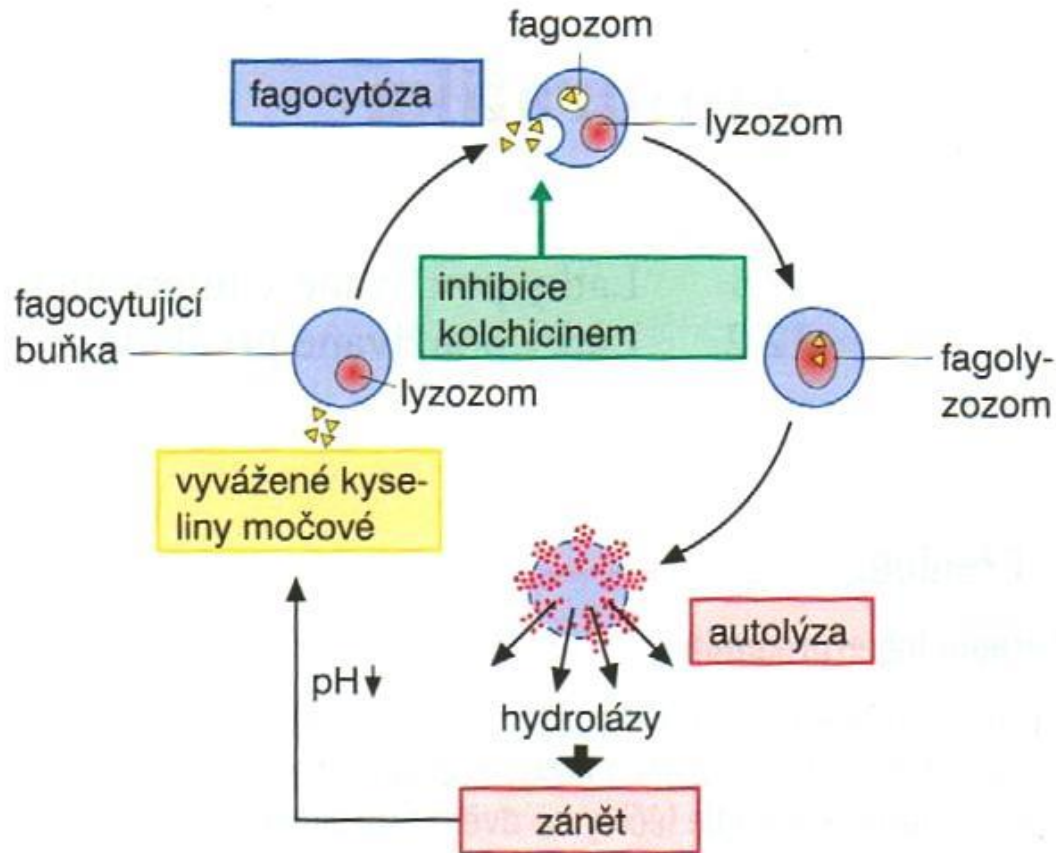
2. Snížené vylučování KM:

- **geneticky** podmíněné **snížení** aktivní sekrece v renálním tubulu (85% pacientů),
- **inhibice** eliminačního mechanismu (farmaka kyselého charakteru - NSA, kyselina nikotinová).

Patofyziologie akutního záchvatu dny:

- po začátečním **latentním** stadiu dostavují se **akutní záchvaty** provázené charakteristickými **otoky** postižených kloubů (především na končetinách) s napjatou zarudlou kůží a prudce **stupňující** bolestí;
- opakované záchvaty přecházejí v **chronickou** deformující **dnovou artropatii** (onemocnění kloubu, opak k artritidě, nezánettivý charakter)

Patofyziologie záchvatu dny



Překročení saturační koncentraci KM v krvi a tím i v tkáňovém moku a v primární moči - vypadnou krystaly přednostně ve tkáních s nízkým prokrvením

Lyzozomální hydrolázy rozrušují přilehlé tkáně, např. kloubní chrupavky a synovii.

Léčiva používaná při akutním dnavém záchvatu a k prevenci dny

K terapii **akutních záchvatů** se používají:

- kolchicin - inhibuje fagocytární aktivitu leukocytů;
- glukokortikoidy.
- nesteroidní protizánětlivé látky;

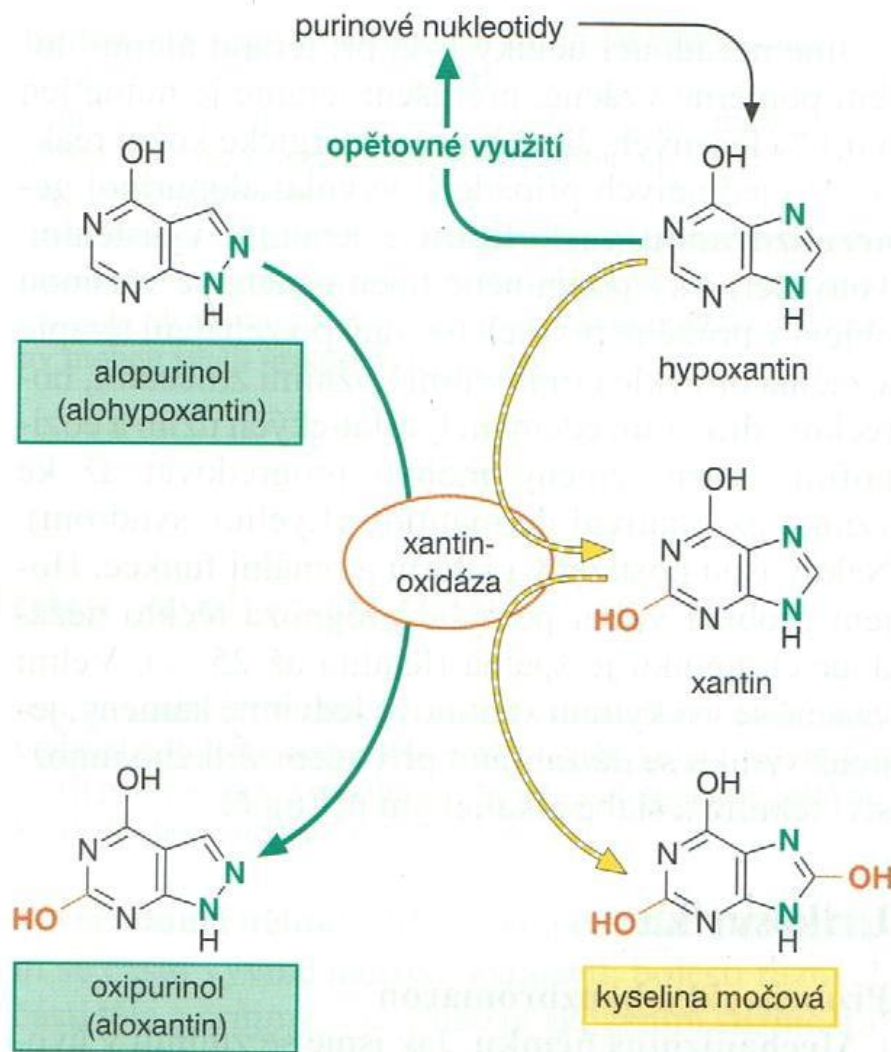
V **období mezi záchvaty** podáváme preventivně:

- léčiva hladinu KM **snižují** blokádou její **tvorby**, nebo naopak jejím **odbouráním na rozpustné formy** - urikostatika.
- léčiva **zvyšující** vylučování KM - urikosurika;

Snížení koncentrace KM - dieta s nízkým obsahem purinů

Působení allopurinolu na tvorbu KM

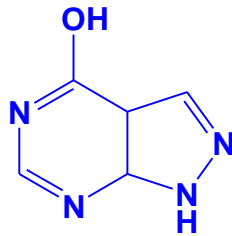
Urikostatika



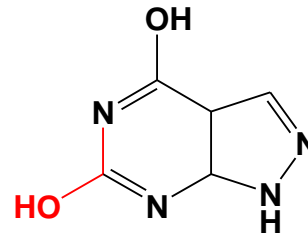
Lüllmann, H. et al. *Farmakologie a toxikologie*, George Thieme Verlag, SRN, str. 345

Allopurinol

METABOLISMUS



nezměněn

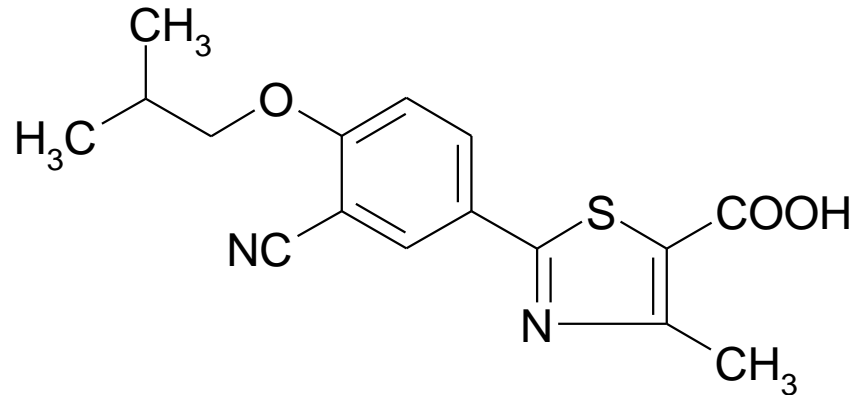


oxipurinol, - aktivitu má zachovánu

Účinek cytostatik merkaptopurinu, azathiopurinu a cyklofosamidu **zvyšuje**.

Indikace: léčení těžké dny různé etiologie.

Febuxostat



Inhibuje xanthinoxidázu jak v jejich oxidovaných, tak i redukovaných formách

Indikace: léčba chronické urikémie u stavů vytvořených urátových depozit

Urikostatika druhého typu - snižují hladinu KM jejím odbouráváním na dobře rozpustný a ledvinami vylučovaný

allantoin



Rekombinantní DNA-technologií připravované **varianty** enzymu **urikázy**

- **zajišťuje** u savců, **nikoliv** však primátů a člověka odbourávání purinových sloučenin a tedy i **KM**.

Genovou technologií připravované enzymy

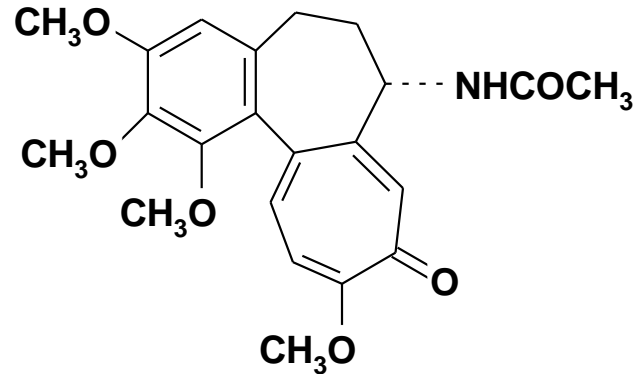
Rubrikasa

Indikace: není dna, nýbrž terapie a profylaxe **hyperurikemie** v **onkologii** u akutního selhání ledvin pacientů se závažnou hematologickou malignitou.

Peglotikasa - **pegylovaná forma** urát-oxidázy (vazba enzymu na polyethylenglykol) - výrazně prodlužuje její poločas.

Indikace: chronická hyperurikemie, její zavedení do terapie je v závěrečném schvalovacím řízení.

Kolchicin - nebazický tropolonový alkaloid ze semen **ocúnu jesenního** (naháček) (*Colchicum autumnale*)



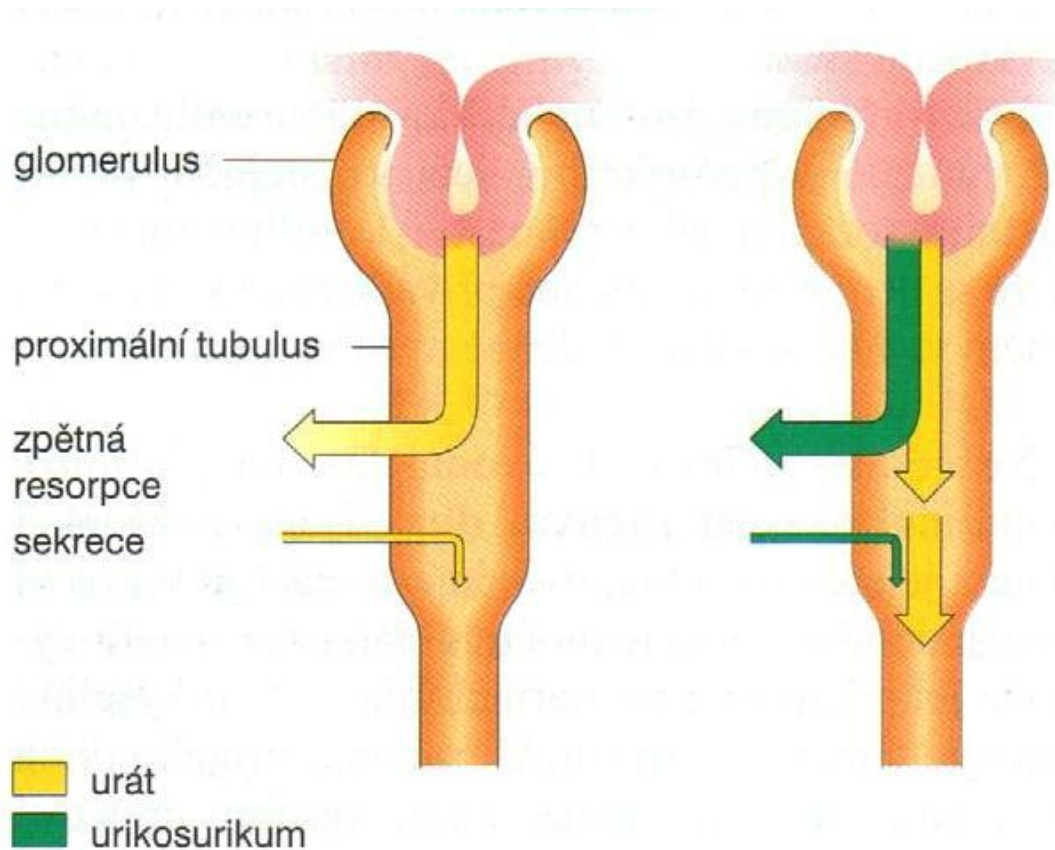
MÚ

MÚ: blokáda **fagocytózy** urátových krystalů.

Je **specifickým** léčivem dny, kde potlačuje zánět a účinkuje analgeticky.

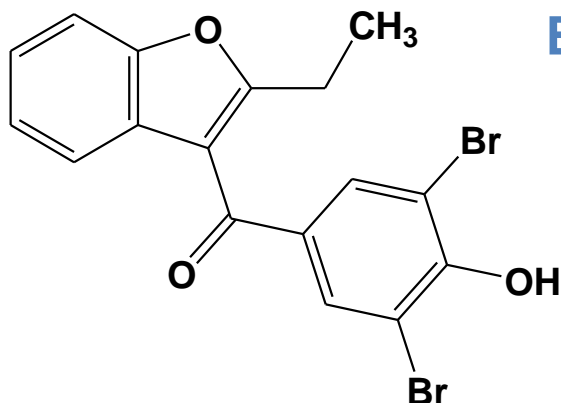
Indikace: pro úzkou terapeutickou šíři není vhodný pro dlouhodobé podávání - je léčivem volby **záchvatů** dny.

Urikosurika - inhibiční působení na zpětnou tubulární resorpci KM

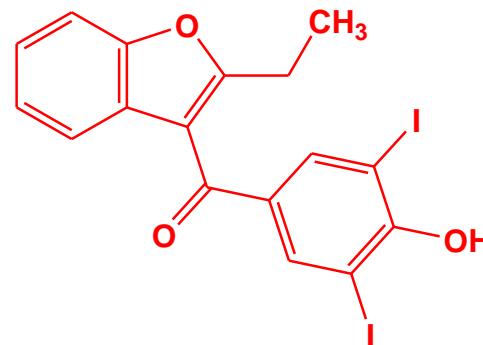


- Blokáda **zpětné** resorpce tubulárního vstřebávání KM \uparrow její vylučování.
- **Urikosurika** soutěží s urátem o **zpětný** resorpční mechanismus a **inhibují** tak zpětný transport KM.

Benzbromaron



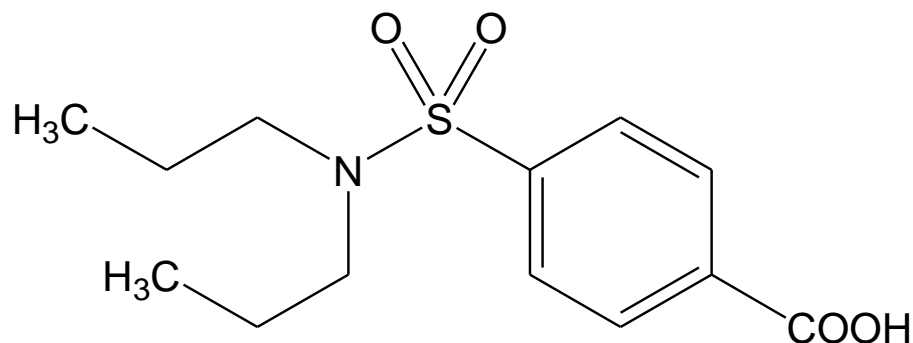
Benziodaron (vazodilatans)



Snižuje koncentraci plazmatické hladiny KM blokádou jejího **zpětného** vstřebávání - **zvýšené** vylučování močí.

Indikace: dlouhodobá terapie primární hyperurikemie a dny.

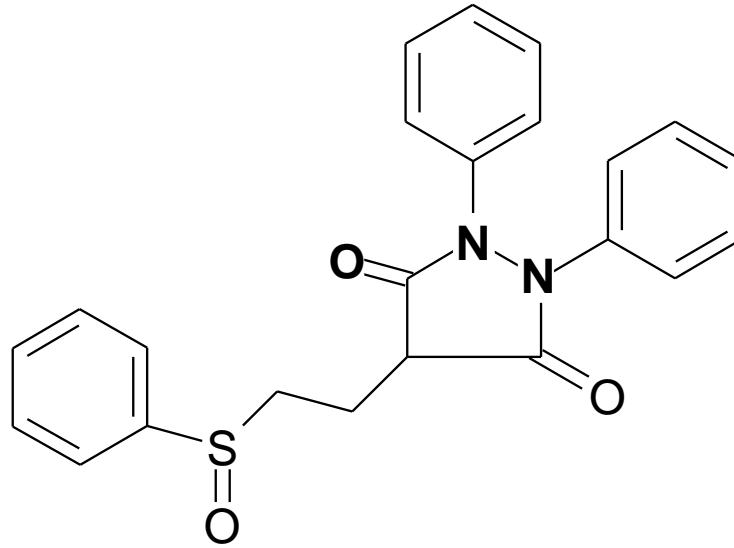
Probenecid



Indikace: u všech forem hyperurikemie a dny, ne však jejich záchvatů.

Jako u jiných urikosurik i zde se doporučuje **zvýšený** přísun tekutin, aby se předešlo riziku vypadávání urátů v moči.

Sulfinpyrazon



Indikace: chronická dna a související artritida, trombolytikum v prevenci IM.