

# Analgetiká-antipyretiká, NSAIDs



Ján Mojžiš

Ústav farmakológie  
LF UPJŠ  
Košice



# ANALGETIKÁ-ANTIPYRETIKÁ

# Mechanizmus účinku

**Inhibícia syntézy prostagladínov**

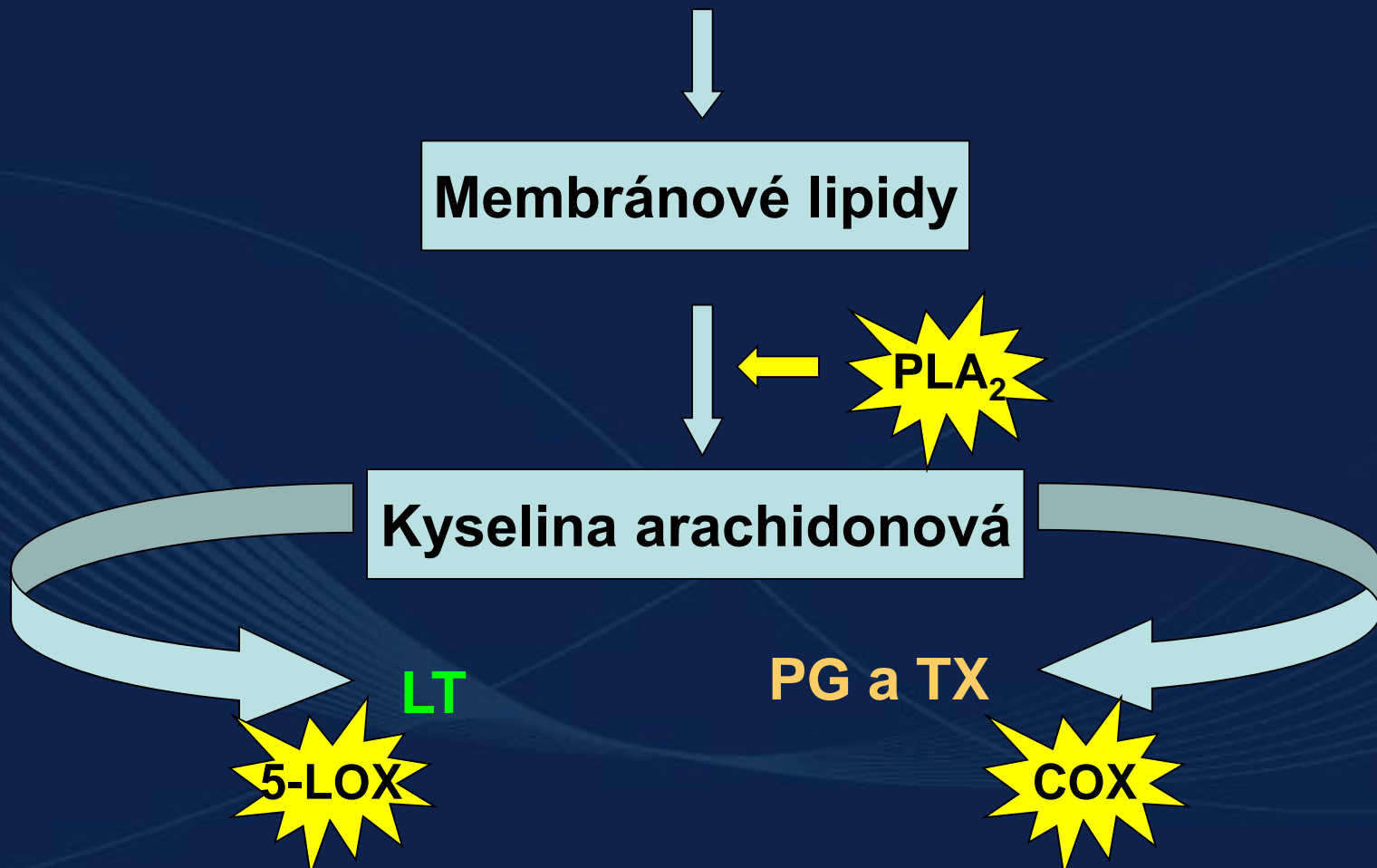
# Prostaglandíny

## A. PG ako lokálne mediátory

- Produkované prakticky všetkými tkanivami
- Účinkujú lokálne v mieste ich syntézy
- Rýchlo metabolizované
- V cirkulácii stopové množstvá

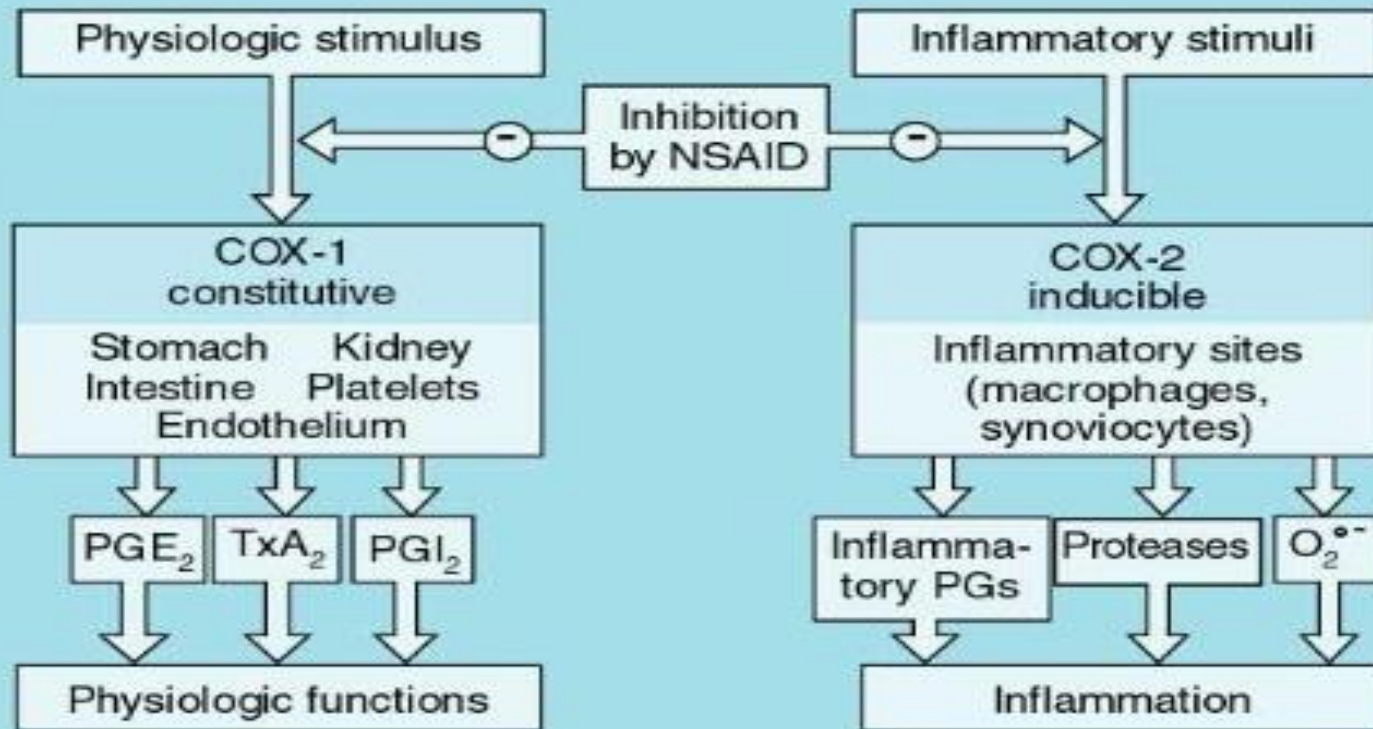
# Biosyntéza prostaglandínov (PG)

Chemická, fyzikálna, biologická stimulácia



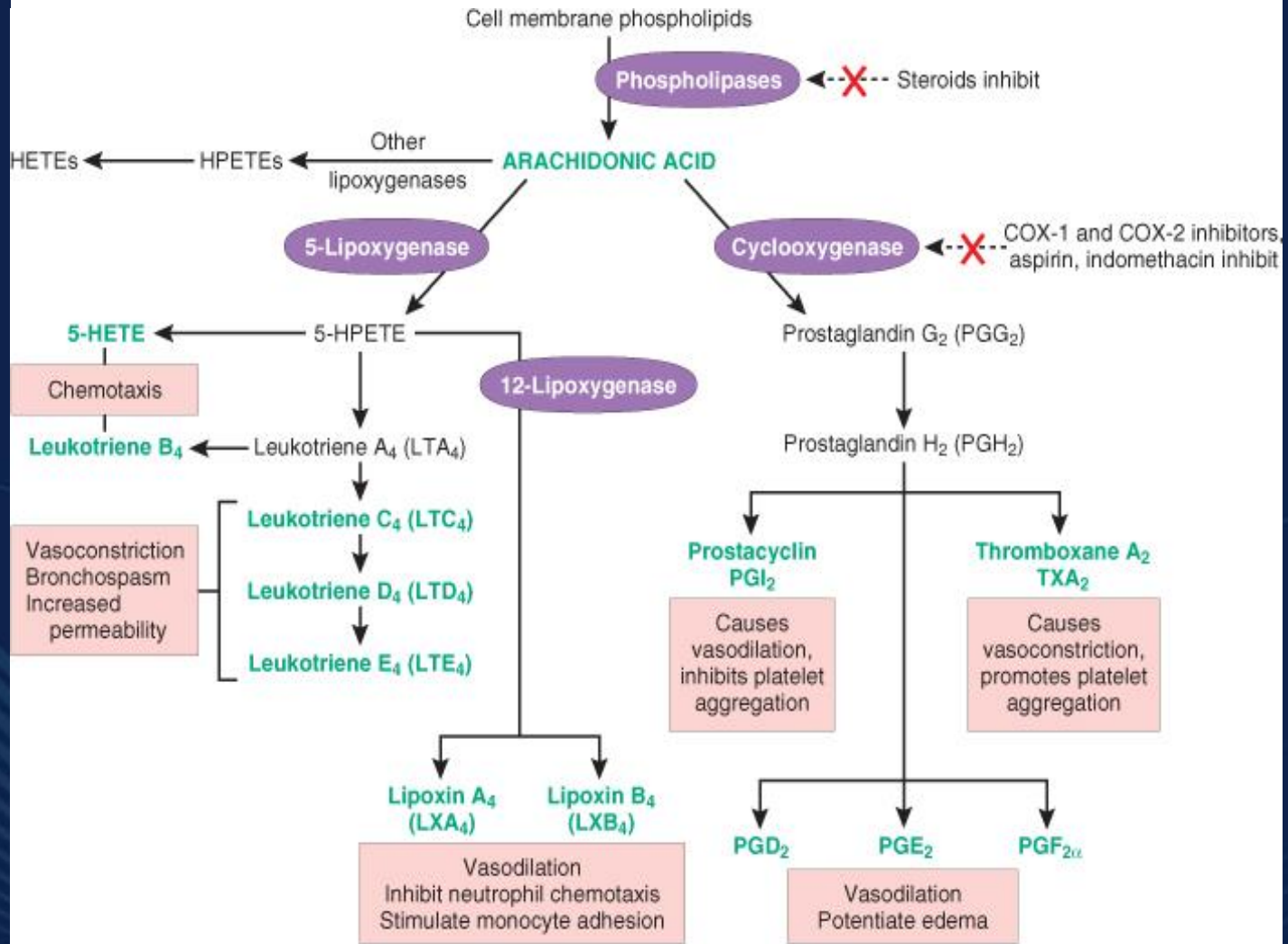
**COX-1 (konštitutívna)**- zodpovedná za produkciu prostaglandínov dôležitých pre fyziologické funkcie

**COX-2 – (indukovateľná)** – zvýšené produkcia PG zapojených do patologických procesov



<b>Vlastnosti</b>	<b>Cyklooxygenáza 1</b>	<b>Cyklooxygenáza 2</b>
Lokalizácia	cytoplazmatická v ER	perinukleárna
Regulácia	<b>konštitučná</b>	<b>indukovateľná</b>
Prítomnosť v tkanivách	GIT sliznica, obličkový parenchým, endotel, Tr	Mf, Mo, CNS, obličky, uterus, semenovod
Predpokladaná funkcia	<b>Integrita sliznice žalúdka, perfúzia obličiek, funkcia Tr</b>	<b>patogenéza zápalu a vznik bolesti</b>







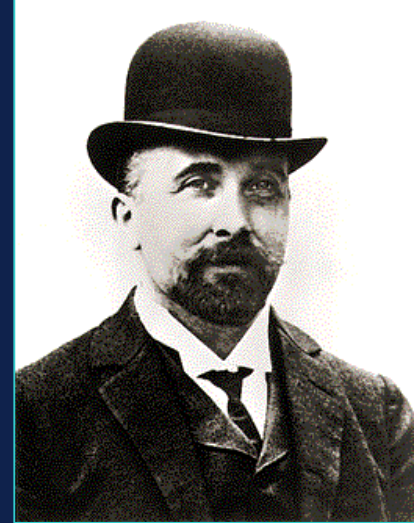
- látky odstraňujúce bolesť a znižujú zvýšenú telesnú teplotu
- niektoré majú aj antiflogistický účinok
- odstraňujú bolesť miernej intenzity
- (bolesť hlavy, zubov, myalgia, dysmenorhea....)
- v súčasnosti sa používajú:

**A) salicylany** - kyselina acetylosalicylová  
- cholínsalicylan  
- aloxiprín  
- diflunizal

**B) deriváty anilínu** - paracetamol

# Kyselina acetylosalicylová

- 1832 - syntetizovaná kyselina salicylová
- 1897 - Felix Hoffmann syntetizoval kyselinu acetylosalicylovú (aspirin)
- "a" - acetyl
- "spir" - *spiraea ulmaria* - zdroj salicínu
- "in" - bežná koncovka názvov liečiv
- 1899 - kyselina acetylosalicylová sa začala používať v praxi
- 1992 - Nobelova cena za objavenie mechanizmu účinku ASA
- 1999 - aspirin bol uvedený do Národného múzea americkej histórie za uľahčovanie bolesti, redukciu teploty, boja proti zápalu a každoročnú záchranu tisícov životov pacientov s IM



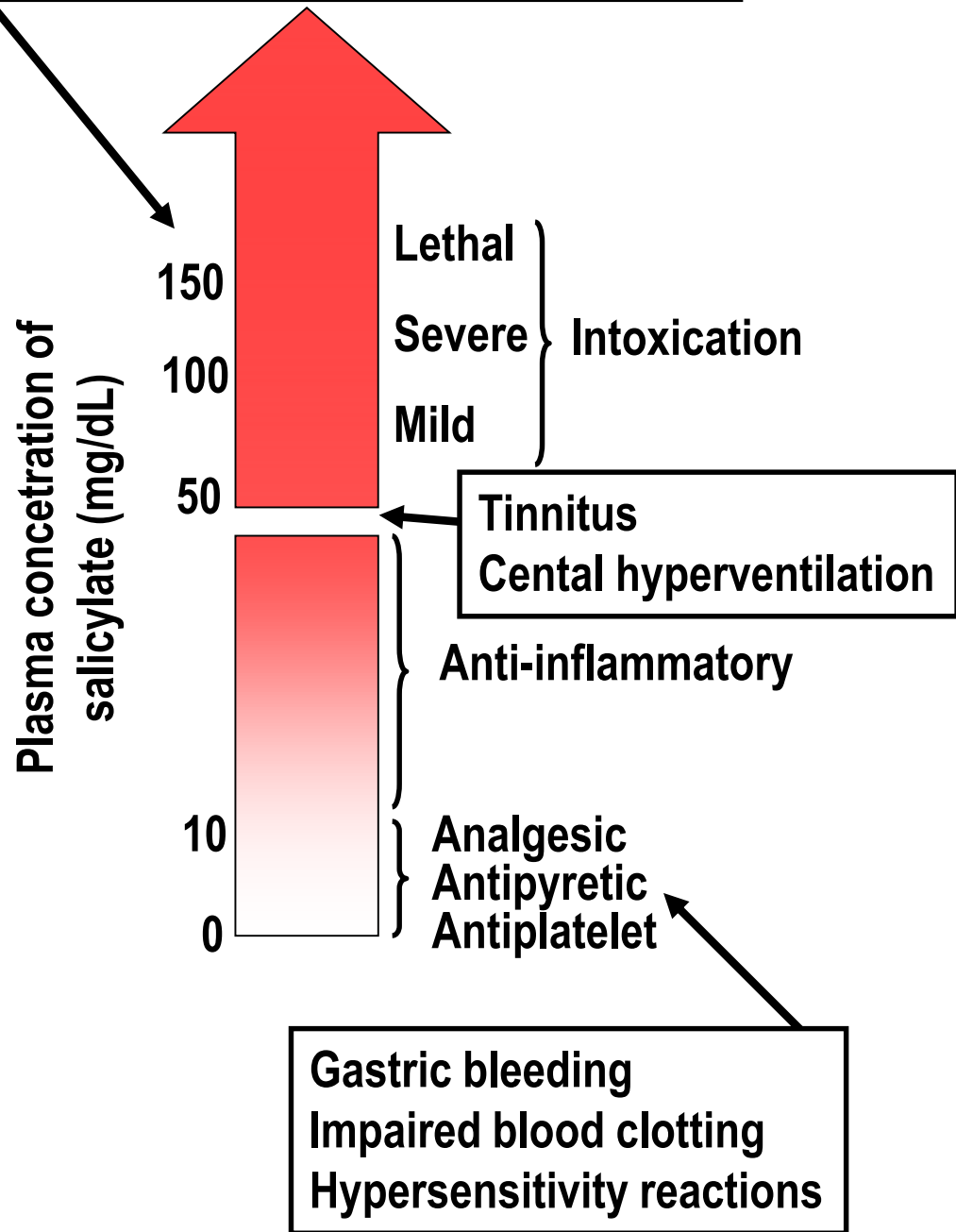
- **slabá kyselina, absorpcia v žalúdku a t. čreve**
- **interakcie liečivo-albumín**
- **kys. acetylosalicylová prechádza cez BBB, placentárnu bariéru a do mlieka**
- **metabolizuje sa na kyselinu salicylovú - účinná látka**
- **25% exkretovaných nezmenenej forme**

# Aspirin

Dávka	Účinok
80 – 160 mg	Antiagregačný
500 – 1000 mg	Analgeticko-antipyretický
2 – 6 g	Protizápalový
6 – 10 g	Respiračná alkalóza
10 – 20 g	Horúčka, dehydratácia, acidóza
> 20 g	Šok, kóma

# Dávkovo závislý účinok ASA

Vasomotor collapse; Coma; Dehydration



# Nežiaduce účinky

## 1) GIT

- - nauzea, vomitus, dyspepsia, gastritída, krvácanie, vredy

## 2) Krv

- inhibícia agregácie - predĺžené krvácanie

## 3) Respirácia

- depresia pri toxických dávkach
- metabolická acidóza

## 4) Metabolické procesy

- vysoké dávky – rozpojenie oxidatívnej fosforylácie  
→ energia používaná na produkciu ATP produkuje teplo → hypertermia pri intoxikácii salicylanmi

## 5) Alergie

- 15% pacientov
- urtika, bronchokonstrikcia, angioedém
- anafylaktický šok je zriedkavý

## 6) Reyeov syndróm

- aplikácia ASA deťom počas vírusovej infekcie - tuková degenerácia pečene, encefalopátie
- často fatálna



# Interakcie

## I. väzba na plazmatické bielkoviny

- + kumarínové antikoagulanciá - krvácanie
- + PAD - hypoglykémia
- + sulfonamidy - zvýšenie ich toxicity
- + metotrexát - zvýšenie jeho toxicity

## II. exkrécia

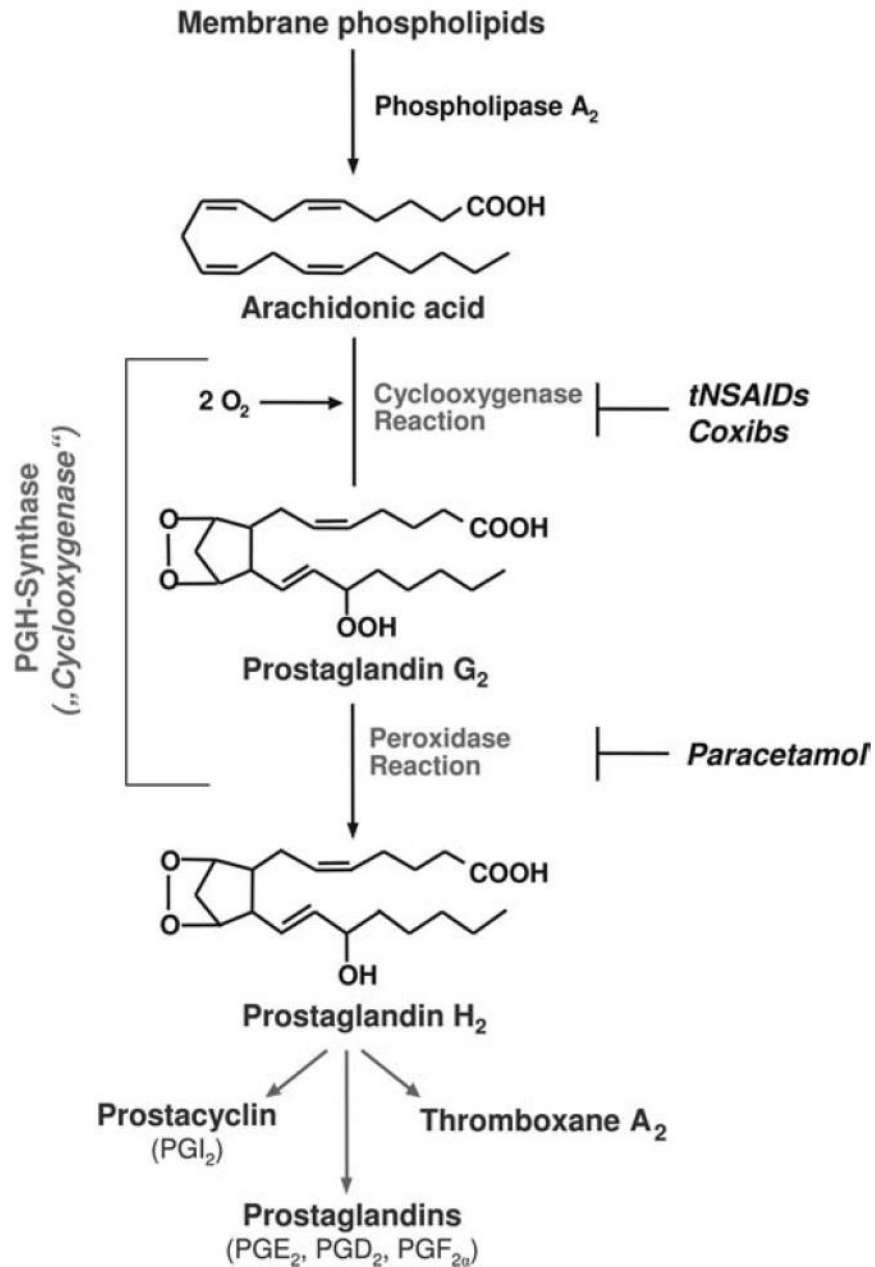
- + antacidá - zvýšené vylučovanie ASA

## Intoxikácia kyselinou acetylosalicylovou

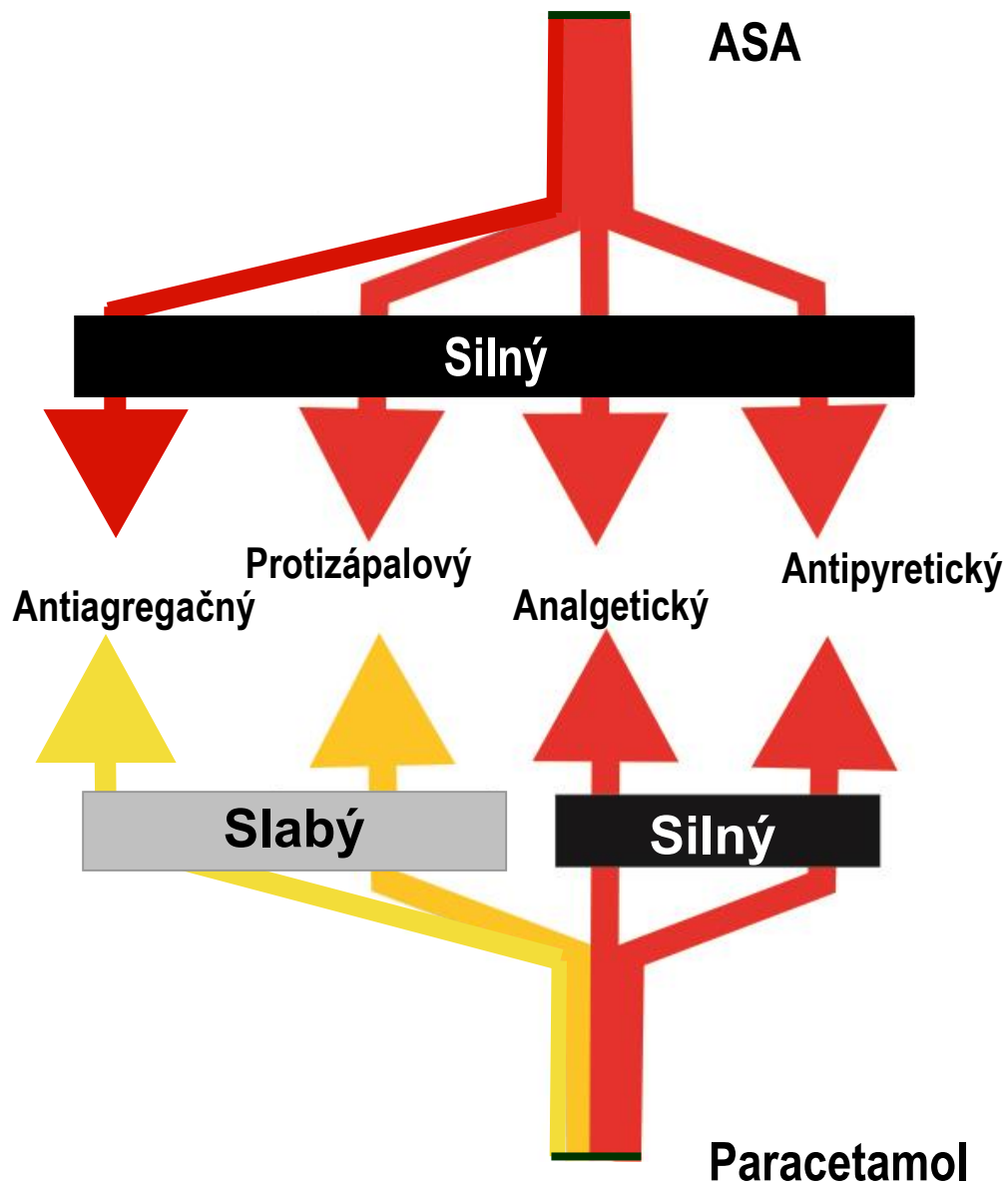
- u detí 150-170 mg.kg<sup>-1</sup>, u dospelých 20-30 g
- hyperpnoe, letargia, vracanie, hypertermia, hypokapnia
- kóma, kŕče, nekompenzovaná acidóza

# Paracetamol

- metabolický produkt nefrotoxického fenacetínu
- výrazný analgetický a antipyretický účinok
- slabý antiflogistický účinok, neovplyvňuje funkciu trombocytov
- inhibícia COX v CNS
- dobrá resorpcia po p.o. aplikácii
- slabá väzba na plazmatické bielkoviny
- asi 1% sa vylučuje nezmenené
- NÚ - zriedkavé
- liek voľby u pediatrických pacientov



# Kys. Acetylosalicylová vs. paracetamol



# Intoxikácia paracetamolom

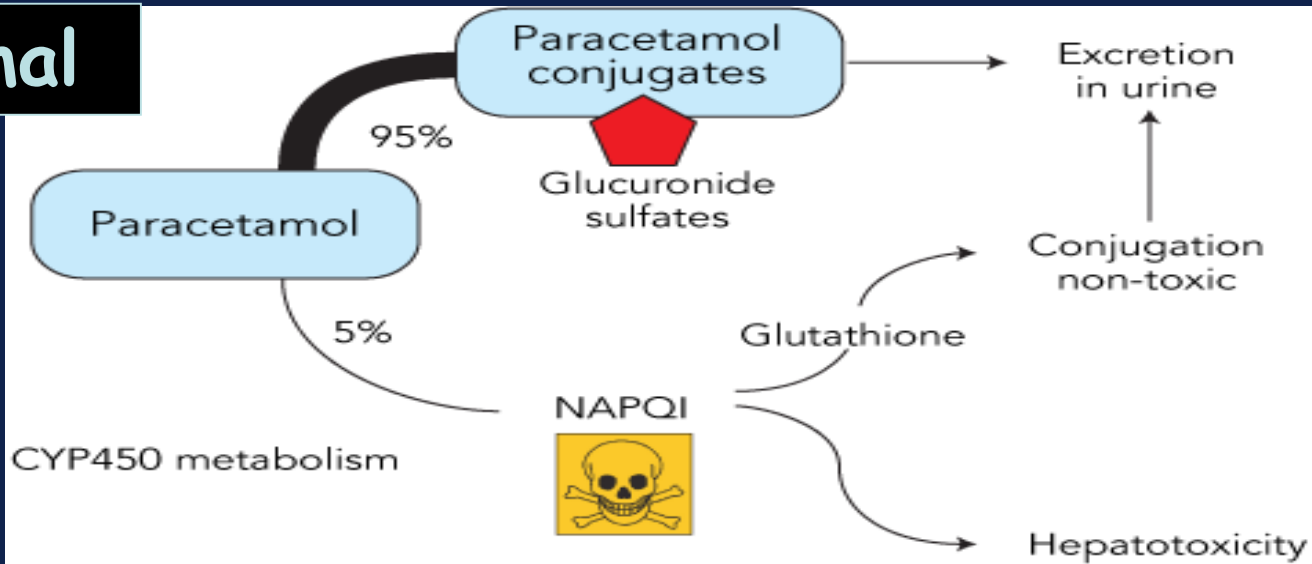
## terapeutické dávky

- primárne - konjugácia s kys. glukuronovou a sulfátmi
- malá časť paracetamolu sa oxiduje

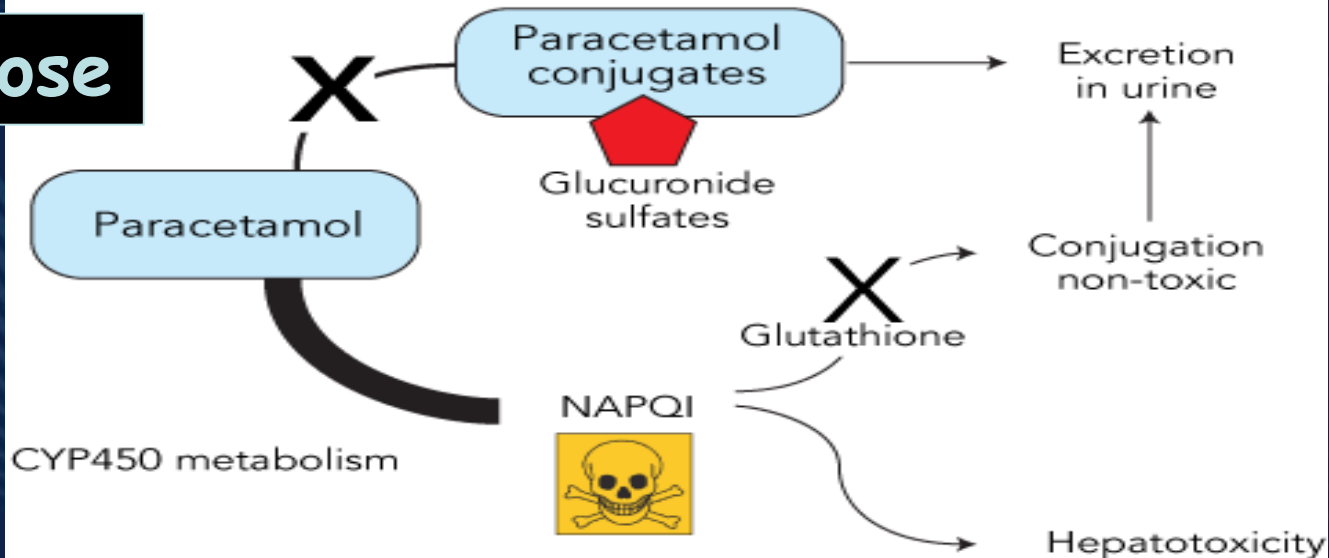
## toxické dávky

- konjugačné mechanizmy sú saturevané
- prevládajú oxidačné reakcie - tvorba VR
- väzba na makromolekuly v pečeni
- deplécia glutatiónu
- poškodenie hepatocytov
- terapia – N-acetyl cysteín

# Normal



# Overdose



NAPQI - N-acetyl-p-benzochinónimín

# Fázy a príznaky intoxikácie paracetamolom

Fáza	Príznaky
I (0-24 h)	asymptomatická, anorexia, nauzea, vracanie, diaforéza, nevoľnosť
II (24-72 h)	zníženie intenzity príznakov fázy I, abdominálna bolesť, zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov (ALT, AST)
III (72-96 h)	centrilobulárna nekróza pečene a abdominálna bolesť, žltacka, koagulopátie, pečeňová encefalopátia, nauzea a vracanie, obličkové zlyhanie
IV (96 h-3 t)	závislé od rozsahu poškodenia, od úplnej normalizácie pečeňových funkcií po exitus



# NESTEROIDNÉ ANTIFLOGISTIKÁ

# ZÁPAL

- zápal - normálna, protektívna reakcia na poškodenie tkaniva
  - fyzickou traumou
  - chemikáliami
  - mikroorganizmami
- zápal je schopnosťou organizmu inaktivovať alebo zničiť invadujúce mikroorganizmy, odstrániť iritanty a iniciovať reparáciu tkanív
- zápal môže byť za niektorých podmienok výrazne zosilnený → obranná reakcia môže spôsobiť progresívne poškodenie tkanív → nutné protizápalové resp. imunosupresívne látky

**Kyselina arachidonová**

Konštitutívna

Indukovateľná

**COX-1**

**COX-2**

**INHIBÍCIA**

**NEŽIADUCA**

**ŽIADUCA**

**Neselektívne NSAID**

**COX-2 selektívne**

**Homeostáza**

**GIT**  
**Obličky**  
**Trombocyty**

**Zápal**

# PROSTAGLANDÍNY- funkcie v organizme

- $PGD_2$  – vazodilatácia, inhibícia agregácie Tc, relaxácia GIT a maternice;
- $PGF_{2\alpha}$  - kontrakcia maternice, bronchokonstrikcia  
vazokonstrikcia v myometriu;
- $PGI_2$  (prostacyklín) – vazodilatácia, inhibícia agregácie Tc
- $PGE_2$ 
  - konstrikcia bronchov a GIT ( $EP_1$  receptory),
  - bronchodilatácia, vazodilatácia, relaxácia GIT, stimulácia sekrécie GIT ( $EP_2$  receptory),
  - inhibícia sekrécie HCl, kontrakcia t. čreva, zvýšenie sekrécie žalúdočného hlienu, inhibícia lipolýzy  
zvýšenie tónusu gravidného uteru ( $EP_3$  receptory)
- $TXA_2$  – vazokonstrikcia, agregácia doštičiek

# PROSTAGLANDÍNY- úloha pri zápale

- pri zápale sa uvoľňujú hlavne  $\text{PGE}_2$  produkované v cievach a lokálne v tkanive
- mastocyty uvoľňujú  $\text{PGD}_2$
- pri chronickom zápale monocyty and makrofágy uvoľňujú aj  $\text{PGE}_2$  a  $\text{TXA}_2$
- $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGI}_2$ , a  $\text{PGD}_2$  – výrazne vazodilatačné účinky (začervenanie, zvýšenie krvného prietoku v mieste akútneho zápalu)
- potencovanie účinku histamínu a bradykinínu a zvýšenie permeability postkapilárnych venúl
- potencovanie účinku bradykinínu – bolesť
- $\text{PGE}_2$  – úloha pri zvýšení telesnej teploty

# NSAIDs - rozdelenie

<b>KYSLÉ NESTEROIDNÉ ANTIREUMATIKÁ</b>			
<b>Deriváty enolových kyselín</b>			
<b>Pyrazolóny</b>		<b>Oxikamy</b>	
fenylbutazón, ketofenylbutazón, azopropazón		piroxikam, izoxikam, tenoxikam, meloxikam	
<b>Deriváty karboxylových kyselín</b>			
<b>Kyseliny salicylovej</b>	<b>Kyseliny propiónovej</b>	<b>Kyseliny acetocovej</b>	<b>Kyseliny antranilovej</b>
kys. acetylsalicylová, diflunizal, lyzínsalicylát aloxiprín, benorylát, salsalát	<b>ibuprofén, flurbiprofén</b> fenbufén, fenoprofén, Indoprofén, ketoprofén, naproxén, piroprofén, tiaprofén	indometacín, sulindak, tolmetín, diklofenak, fenklofenak	kys. mefenamová, kys. tolfenamová, kys. etofenamová
<b>NEUTRÁLNE NESTEROIDNÉ ANTIREUMATIKÁ</b>			
<b>Alkanóny</b>	<b>Sulfónanilidy</b>	<b>Koxiby</b>	
nabumetón	nimesulid	celecoxib, valdecoxib	

# PROTIZÁPALOVÉ LÁTKY

## NSAID

- Aspirin
- Diflunisal
- Diclofenac
- Etodolac
- Fenamáty
- Flurbiprofen
- Ibuprofen
- Indomethacin
- Ketoprofen
- Kyselina tiaprofenová
- Lornoxicam
- Meloxicam
- Methylsalicylát
- Nabumeton
- Naproxen
- Nimesulid
- Oxaprozin
- Piroxicam
- Sulindac
- Tolmetín

Fenoprofen  
Ketorolac

## COX-2 INHIBITORY (KOXIBY)

- Celecoxib

## OSTATNÉ ANALGETIKÁ

- Paracetamol
- Metamizol
- Propyphenazon



## NSAID

### Kyselina acetylsalicylová a ďalšie salicyláty

- Acetylsalicylová kyselina
- Salicylát sodný

### Deriváty kyseliny octovej

- Diklofenak
- Indometacín
- Sulindak

### Deriváty kyseliny propiónovej

- Ibuprofén
- Dexibuprofén
- Ketoprofén
- Kys. tiaprofenová
- Naproxen

### Oxikamy

- Meloxicam
- Lornoxicam
- Piroxicam

## NSAID

### Ostatné

- Nabumeton
- Nimesulid
- Etodolak
- Celecoxib

# Antireumatiká

## NSAID

- Deriváty kyseliny octovej
- Deriváty kyseliny propionovej
- Kyselina acetylsalicylová
- Oxikamy
- Ostatné

## Glukokortikoidy

## Chorobu modifik. liečiva (DMARD)

### Soli zlata

- Auranofin
- Aurothiomalát sodný

### Chinolony

- Hydroxychlorochín
- Chlorochín

### Sulfasalazín

# Antireumatiká

## DMARD

### Imunosupresíva

- Metotrexát
- Cyklosporín
- Cyklofosfamid
- Azatioprim
- Leflunomid

### Biologické liečivá

- Etanercept
- Infliximab
- Adalimumab
- Rituximab
- Abatacept
- Anakinra

## Liečivá používané pri dne

### Akútny záchvat

- Kolchicín
- Glukokortikoidy
- NSAID

### Prevenia dny

- Allopurinol
- Probenecid

<b>NSAID</b>	<b>Pomer COX 1 / COX 2</b>
Aspirín (KAS)	<b>166</b>
Indometacín	<b>80</b>
Flurbiprofén	<b>10</b>
Ketoprofén	<b>5,1</b>
Piroxikam	<b>3,3</b>
Ibuprofén	<b>0,9</b>
Naproxén	<b>0,6</b>
Diklofenak	<b>0,5</b>
Meloxicam	<b>0,37</b>
Nimesulid	<b>0,19</b>
Rofekoxib	<b>0,013</b>

# Kyselina acetylsalicylová

- analgetikum, antipyretikum, antiflogistikum, antiagregans
- ireverzibilná a nešpecifická inhibícia COX
  - 325 – 1000 mg každé 4 – 6 hod.
    - max. denná dávka 4 g



# Deriváty kyseliny propiónovej

- *ibuprofén, naproxén, fenoprofén, flurbiprofén*
  - protizápalový účinok
  - analgeticko-antipyretický účinok
  - antiagregačný účinok
- vhodné pre dlhodobú terapiu RA a OA
- GI účinky slabšie ako u ASA
- dobre absorbované po p.o. aplikácii
- vysoká väzba na plazmatické proteíny
- metabolity sú vylučované močom

Flurbiprofén: COX,  
NO, TNF- $\alpha$

Ketoprofén: COX,  
LOX

# Deriváty kyseliny octovej

- *indometacín, sulindak, diklofenak, tolmetín*
  - analgeticko-antipyretický účinok
  - antiagregačný účinok
  - protizápalový účinok
- *indometacín* – účinnejší ako ASA pri zápaloch, ↓ účinok pri RA
- potláča kontrakcie uteru – predĺženie pôrodu
- patent ductus arteriosus
- NÚ: 50% pacientov, 20% - ukončenie terapie
- GIT – nauzea, vomitus, anorexia, hnačky, bolesť, vredy
- CNS – bolesť hlavy (25-50% pri dlhodobej terapii), vertigo, zmätenosť
- alergie – urtika, astma, 100% krížová reaktivita s ASA
- pankreatitída, hepatitída, neutropénia, thrombocytopénia

## ***diklofenak***

- **najpoužívanejšia látka v tejto skupine**
- **hromadí sa v synoviálnej tekutine – RA, OA**
- **stredne silný protizápalový účinok, dobrý analgetický a slabý antipyretický účinok**
- **nežiaduce účinky podobné ako u ostatných NSAID**

# Deriváty kyseliny enolovej

***piroxikam*** – druhá línia

- RA, OA, ankylóza
- opatrne u pacientov s poruchou renálnych funkcií
- GI problémy u 20% pacientov

***meloxikam***

- preferenčný ihibítor COX-2
- menej nežiaducich účinkov
- nepoškodzuje kĺbnu chrupavku
- zápalové a degeneratívne kĺbové ochorenia

# Deriváty kyseliny antranilovej

*kyselina mefenámová, flufenámová,  
tolfenámová, meklofenamát*

- podobné ostatným NSAID
- silnejší protizápalový ale slabší analgetický a antipyretický účinok ako salicylany

# Látky s preferenčným účinkom na COX-2

## *nimesulid*

- sulfonamidový derivát
- taktiež inhibícia tvorby a vychytávanie BFK
- inhibícia tvorby BFK v neutrofiloch
- inhibícia elastáz a kolagenáz - zabránenie degradácie chrupavky
- analgetický a protizápalový účinok porovnateľný s inými NSAID
- menej nežiaducich účinkov

# Selektívne inhibítory COX-2

- I. generácia: celekoxib, rofekoxib
- II. generácia: valdekokoxib, parekokoxib, etorikoxib, lumirakoxib
- vysoká afinita k COX-2
- dlhší polčas eliminácie
- metabolizuje sa v pečeni (99%)
- menej nežiaducich účinkov hlavne zo strany GIT

# !!!! Kardiovaskulárne komplikácie koxibov !!!!

## Selektívne COX-2 (rofekoxib)

- Stiahnutý celosvetovo z trhu vzhľadom k zvýšenému riziku IM, CMP a ďalších KV-komplikácií
- Ostatné coxiby - ?

## Preferenčné COX-2 (nimesulid, meloxicam)

- KV-komplikácie nepreukázané



AA

COX-1  
trombocyty



**Tromboxán A<sub>2</sub>**

**Agregácia trombocytov  
vazokonstrikcia**

AA

COX-2  
endotel



**Prostacyklín (PGI<sub>2</sub>)**

**Znížená agregabilita trombocytov  
vazodilatácia**

**ASA**

**COX-2 Inhibítory**

**COX-1**

**COX-2**

Prostacyklín Tromboxán

↓ Tromboxán

↓ Prostacyklín

**Pokles KV  
príhod**

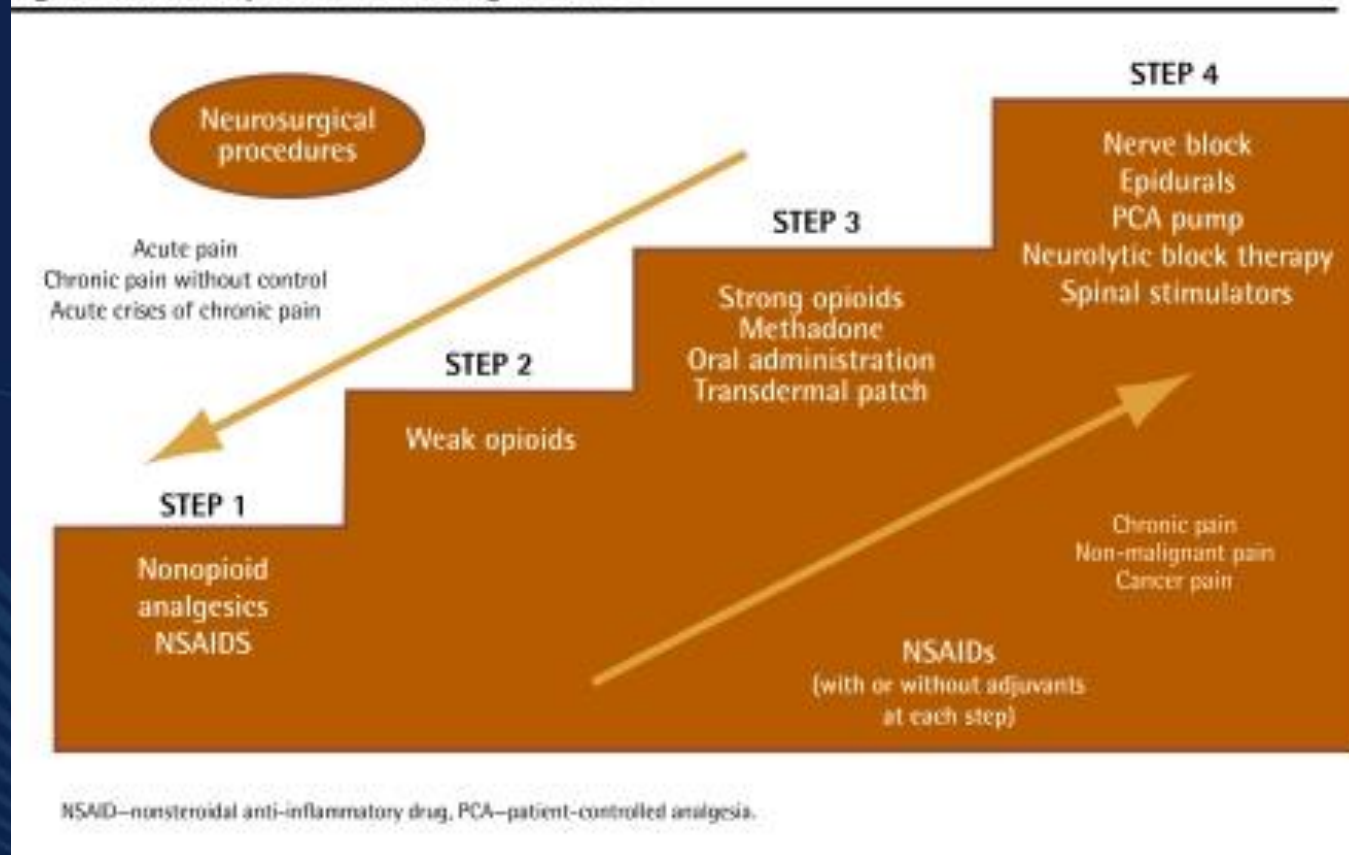
**Zvýšenie KV  
príhod**

# ASA a NSAID – zmeny koagulácie

- **NSAID** – ovplyvnenie koagulácie je reverzibilné do 24 hod
  - **ASA** – ireverzibilná  $\downarrow$ COX = vysadiť týždeň pred plánovaným zákrokom
- platí aj pre dávku pod 325 mg/deň

# WHO – terapia bolesti

Figure 2. New adaptation of the analgesic ladder



Akútna: step down  
Chronická: step up

# ANTIREUMATIKÁ

# Reumatoidná artritída

- **časté, závažné zápalové ochorenie kĺbov, ktoré postihuje všetky vekové skupiny s maximálnym výskytom u mladých ľudí a premenopauzalnych žien**
- **priebeh je progresívny a často vedie k invalidite; ochorenie taktiež skracuje život až o 10 rokov**
- **po 10-ročnom priebehu choroby si práceschopnosť udržiava len 50 % postihnutých**
- **príčina ochorenia nie je známa**
- **multifaktorové príčiny vrátane určitej genetickej predispozície a je preň charakteristický chronický zápal, ktorý je iniciovaný a udržiavaný autoimunitnými mechanizmami**

- u RA vnímajú leukocyty synovium ako cudzie tkanivo - iniciujú zápalovú odpoveď.
- aktivácia buniek imunitného systému (najmä pomocných lymfocytov T), ktorá spúšťa produkciu cytokínov
- tieto aktivujú ostatné bunky imunitného systému a bunky v tkanivách, podporujú zápalový proces a tým sa podieľajú na a poškodzovaní tkanív.
- hlavné prozápalové cytokíny sú: TNF, IL1 a IL6



# Klinická manifestácia RA



Včasná RA



Pokročilá RA



← ťažká RA





# Terapia

- cieľom liečby je dosiahnutie remisie, liečba však musí byť včasná a agresívna
- **NSAID** - lieky prvej voľby; cieľom je zmiernenie bolesti, zníženie prejavov zápalu a optimalizácia kvality života postihnutých do nastupu účinku bazálnych liečiv
- **Glukokortikoidy** - masívnou protizápalovou a imunosupresívnou účinnosťou pôsobia na potlačenie aktivity ochorenia; ohraničená doba v kombinácii s NSAID+bazálne liečivá; len vynimočne ako monoterapia.

# Terapia – pokr.

- **Bazálne lieky** - strategický prostriedok liečby.
- Ich nastup účinku nastáva o niekoľko týždňov až mesiacov - preto sa musia kombinovať s NSAID.
- Cieľom aplikácie – ovplyvnenie imunopatogenetických dejov choroby, zníženie zápalovej aktivity a spomalenie či zastavenie progresie choroby

**DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) - SAARDs (slow-acting antirheumatic drugs).**

**POMALY ÚČINKUJÚCE PROTIZÁPALOVÉ LÁTKY (ANTIREUMATIKÁ)**

**Neúčinkujú cez inhibíciu COX, nemajú analgetické či primárne protizápalové pôsobenie - používané pri reumatických onem. Spomaľujú priebeh choroby, môžu viesť k remisii, bránia ďalšej deštrukcii kĺbov a tkanív.**

**Majú schopnosť znižovať či brániť poškodeniu kĺbov.**

**Používané u RA (najmä ak táto nereaguje na NSAID).**

**Pomalý nástup účinku, niekedy 3-4 mesiace.**

**Liečba RA: protizápalové látky a/alebo imunosupresíva.**

**používajú sa u pacientov nereagujúcich na liečbu NSAID**

**Do skupiny antireumatík patria:**

- **tiozlúčeniny zlata**
- **antimalariká (chlorochín, hydroxychlorochín)**
- **D-penicilamín**
- **imunosupresíva**
  - **neselektívne: metotrexát, cyklofosfamid, azatioprín, cyklosporín A, takrolimus**
  - **selektívne:**
    - **inhibujúce tvorbu a účinok IL (anakinra)**
    - **antiTNF $\alpha$  liečivá – (etanercept, infliximab, adalimumab)**
    - **inhibujúce expresiu cytokínových génov – (GC)**
    - **zabraňujúce aktivácii autoimúnných lymfocytov (leflunomid, abatacept, rituximab)**

- Zlúčeniny zlata
- *auranofin, aurotiomalát sodný*
- mechanizmus nie je presne známy
- potláčajú fagocytózu a aktivitu lyzozomálnych enzýmov
- spomaľujú progresiu deštrukcie kostí a kĺbov
- sú účinné až po dlhodobom podávaní - (3-4 mesiace)
- biologický polčas je veľmi variabilný - 20-30 dní
- terapia reumatoidnej artritídy
- **NÚ:** dermatitídy a mukozitídy (ústa 20%), proteinúria, poruchy pečene a obličiek, agranulocytóza
- dimercaprol – antidótum

## Chlorochín, hydroxychlorochín

- antimalariká
- mechanizmus účinku nie je známy
- stabilizácia lyzozomálnych membrán
- inhibícia uvoľnenia cytokínov (IL-1, IL-6) z monocytov a makrofágov
- antioxidantný účinok
- ľahšie formy reumatoidnej artritídy
- účinok cca za 1 mesiac
- biologický polčas je 18 dní
- nižšia toxicita
- vzácne poškodenie sietnice - oftalmologické kontroly

## D-Penicilamín

- analóg cysteínu, chelatačná látka
- účinok - veľmi pomaly, často po niekoľkých mesiacoch
- inhibícia proteosyntézy
- útlm syntézy kolagénu
- spomaľuje deštrukciu kostí
- dlhodobá aplikácia - vážne problémy
  - dermatologické
  - nefropátie
  - aplastická anémia
- môže byť použitý ako chelatačná látka pri otrave ťažkými kovmi, Wilsonovej choroby

- **Metotrexát**
- **imunosupresívny a protizápalový účinok metotrexátu sú výsledkom zvýšenia intracelulárnej a extracelulárnej koncentrácie adenozínu v mieste zápalu, zníženia tvorby LTB4, inhibície cytokínov a zníženého uvoľňovania voľných kyslíkových radikálov**
- **pri ťažkej reumatoidnej artritíde**
- **účinok za 3-6 týždňov**
- **NÚ: poškodenie pečene, ulcerácie na slizniciach, neutropénia, pneumónia**
- **Leukovorín – aplikácia na druhý deň po MTX redukuje jeho NÚ**



## Leflunomid

- Isoxazolový imunomodulátor (inhibuje autoimunitné lymfocyty účinkom na dihydroorotát dehydrogenázu, ktorá sa zúčastňuje na tvorbe pyrimidínu).
- Autoimunitné bunky T a B sú závislé na tvorbe pyrimidínu *de novo* oveľa viac ako iné bunky ⇒ leflunomid silne ↓ ich proliferáciu
- Imunosupresívny, antiproliferatívny a protizápalový účinok, spomaľuje progresiu ochorenia.
- Dobre sa absorbuje p.o. aplikácii, väzba na albumíny viac ako 90%, biol. polčas cca. 14-18 dní.
- Prekurzor - rýchlo menený na aktívny metabolit.
- **NÚ**: bolesti hlavy, nauzea, hnačka, strata váhy, alergické reakcie (vrátane "flu-like" syndrómu, kožných vyrážok), alopecia. Teratogenita u zvierat! - KI v gravidite.

# Biologická - anticytokínová liečba RA

**Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) a interleukín-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) - prozápalové cytokíny, zapojené do patogenézy RA**

**Keď sú vylučované synoviálnymi makrofágmi, stimulujú synoviálne bunky k proliferácii a syntéze kolagenázy, takže dochádza k degradácii chrupavky, stimulujú rezorpciu kostného tkaniva a inhibujú proteoglykanovú syntézu.**

**Nepodáva sa pri akútnych infekčných ochoreniach a ešte 3 mesiace po ukončení terapie nie je možné očkovať živými oslabenými vakcínami.**

# Biologická liečba

- **stredne ťažká až ťažká forma aktívnej RA**, u ktorej bola **nedostatočná odpoveď na liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, vrátane MTX**
- **ťažká, aktívna a progresívna forma RA** u dospelých pacientov, ktorí v minulosti **neboli liečení metotrexátom, alebo pri KI metotrexátu** alebo iných DMARDs
- **Ďalšie indikácie: aktívna a progresívna psoriatická artritída u dospelých; ťažká aktívna ankylozujúca spondylitída; aktívna juvenilná idiopatická artritída v prípade ak konvenčná terapia bola neúčinná**

# ETANERCEPT

- viaže 2 molekuly TNF (nerozlišuje medzi TNF  $\alpha$  aj TNF  $\beta$ )
- podáva sa s.c., dobre tolerovaný;
- po vysadení sa symptómy vracajú cca do 1 mesiaca
- používaný aj u psoriatickej artritídy
- vhodná kombinácia s metotrexátom

**nepodávať chorým s ťažkými,  
život ohrozujúcimi infekciami !!**

## INFLIXIMAB

- monoklonálna protilátka – viaže sa špecificky na  $TNF\alpha$
- požívaný aj u Crohnovej choroby
- i.v. infúzia;  $T_{1/2}$  - 9.5 dní;
- dlhodobé podávanie - vývoj anti-infliximabových protilátok pokiaľ nie je používaný s metotrexátom
- reakcie pri infúzii: horúčka, vyrážky, pruritus, urtika
- predispozícia ku infekciám, aj veľmi ťažkým
- leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, pancytopenia

## ADALIMUMAB

- rekombinantná monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na TNF- $\alpha$  receptor, takže interferuje s endogénnou TNF- $\alpha$  aktivitou (TNF je zvýšený v synoviálnej tekutine – bolesti, deštrukcia kĺbov).
- terapia aktívnej RA u pacientov, ktorí nereagujú na jedno alebo viacero DMARDs.
- Tiež u psoriatickej artritíde, ankylozujúcej spondylitídy a Crohnovej choroby
- Monoterapia resp. + metotrexát
- S.C.
- **NÚ:** bolesť hlavy, naužea, vyrážky, reakcia v mieste podania
- **Pozor:** Zvýšená predispozícia k infekciám
- **Ďalšie Mab: Certolizumab, Golimumab**

# Anti-TNF a TBC

- reaktivácia latentnej TBC alebo o vznik novej TBC infekcie
- **vyšší výskyt infekcii TBC** - TNF ma priaznivý vplyv na ohraničenie TBC infekcie v organizme
- náš organizmus nedokáže eradikovať *M. tuberculosis*, ale dokáže ho účinne kontrolovať
- TNF - kontrola replikácie bacila tuberkulózy a tvorby granulómov, ktoré potom bránia diseminácii infekcie
- vznik infekcie TBC je častejší u všetkých troch anti-TNF liekov a voči skupine pacientov liečených DMARDs je asi 10 – 20-krat častejší
- pred nasadením liečby je preto potrebné v spolupráci s pneumológom dôsledne vylúčiť aj latentnú formu TBC



# ANAKINRA

- **antagonista IL-1 receptora**
- **IL-1 je indukovaný zápalovými stimulmi a sprostredkováva rad imunologických odpovedí, vrátane degradácie chrupaviek a stimulácie rezorpcie kostí.**
- **liečba stredne ťažkej až ťažkej aktívnej RA u dospelých, kde zlyhal jeden alebo viacero DMARDs.**
- **používaná samotná alebo v kombinácii s DMARDs (nie TNF-blokujúce látky).**
- **monitorovať známky infekcie (TBC) a počet neutrofilov (podanie spojené s neutropeniou).**
- **s.c. 1x denne (pri normálnej funkcii obličiek) resp. obdeň (pri miernom poškodení obličiek).**



# ABATACEPT

## Rekombinantný proteín

Selektívne moduluje kľúčový kostimulačný signál potrebný pre úplnú aktiváciu T-lymfocytov exprimujúcich CD28.

**I:** Zoslabenie príznakov a spomalenie progresie štruktúrnych zmien; liečba stredne ťažkej až ťažkej aktívnej RA u dospelých, kde zlyhal jeden alebo viacero DMARDs.

Používaný samotný alebo v kombinácii s DMARDs (nie TNF-blokujúce látky – zvýšené riziko ťažkých infekcií).

i.v. infúzia

**NÚ:** bolesť hlavy, infekcie horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, nauzea

## RITUXIMAB

chimerická IgG1-κ monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže ku antigénu CD20 na B- bunkách, a tým dochádza k ich zničeniu.

**Použitie:** kombinácia s metotrexátom - ↓ symptómov u dospelých pacientov pri nedostatočnej odpovedi na TNF-inhibítory. Redukcia erózie kĺbov.

*Pozn.: tiež v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou v terapii non-Hodgkin lymfómov.*

Pre zníženie reakcii na infúziu sa často 30 min pred podáva napr. metylprednizolón (100 mg i.v.).

**NÚ:** reakcie na infúziu (urtika, hypotenzia, angioedém) – typicky pri 1. infúzii.

**Liečba:** infúziu prerušiť; vazokonstrikčné látky, antihistaminiká, tekutiny

## **TOCILIZUMAB**

**Ľudská monoklonálna protilátka viažuca (IL)-6 – solubilný aj viazaný na membráne**

**Stredne ťažká až ťažká RA**

**Systémová juvenilná idiopatická artritída**

**i.v. každé 4 týždne**

**NÚ: infekcie horných d. ciest (viac 10% pacientov), nazofaryngitídy, bolesti hlavy, hypertenzia (5% pacientov).**

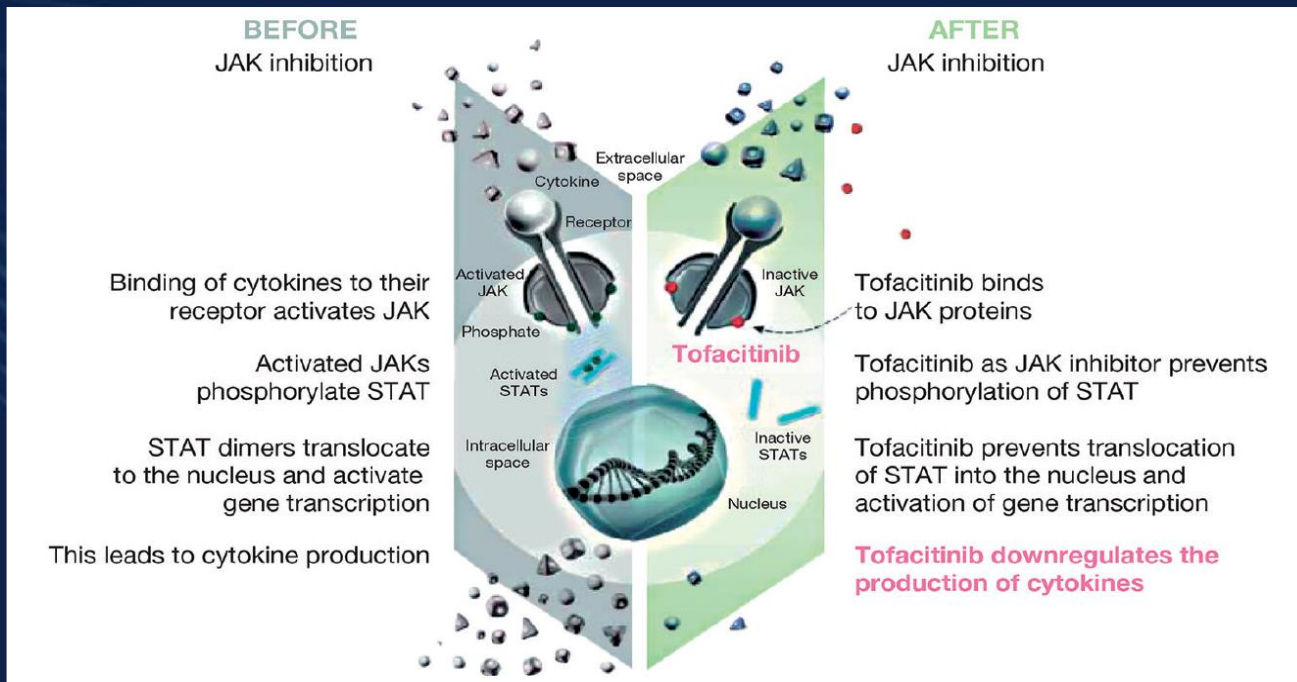
**Vzácnne anafylaxia a perforácia žalúdka**

# Novinky

## JAK (Janus kinase) inhibitory

RA – v patogenéza RA sú zapojené početné cytokíny  
Aktivácia cez JAK signalizáciu

## TOFACITINIB



Cytokines
IL-7
IL-15
IL-21
IL-6*
Type I IFNs (IFN $\alpha$ /IFN $\beta$ )
IL-10
IL-12
IL-23
IL-1
IL-17
IL-18
TGF $\beta$
TNF

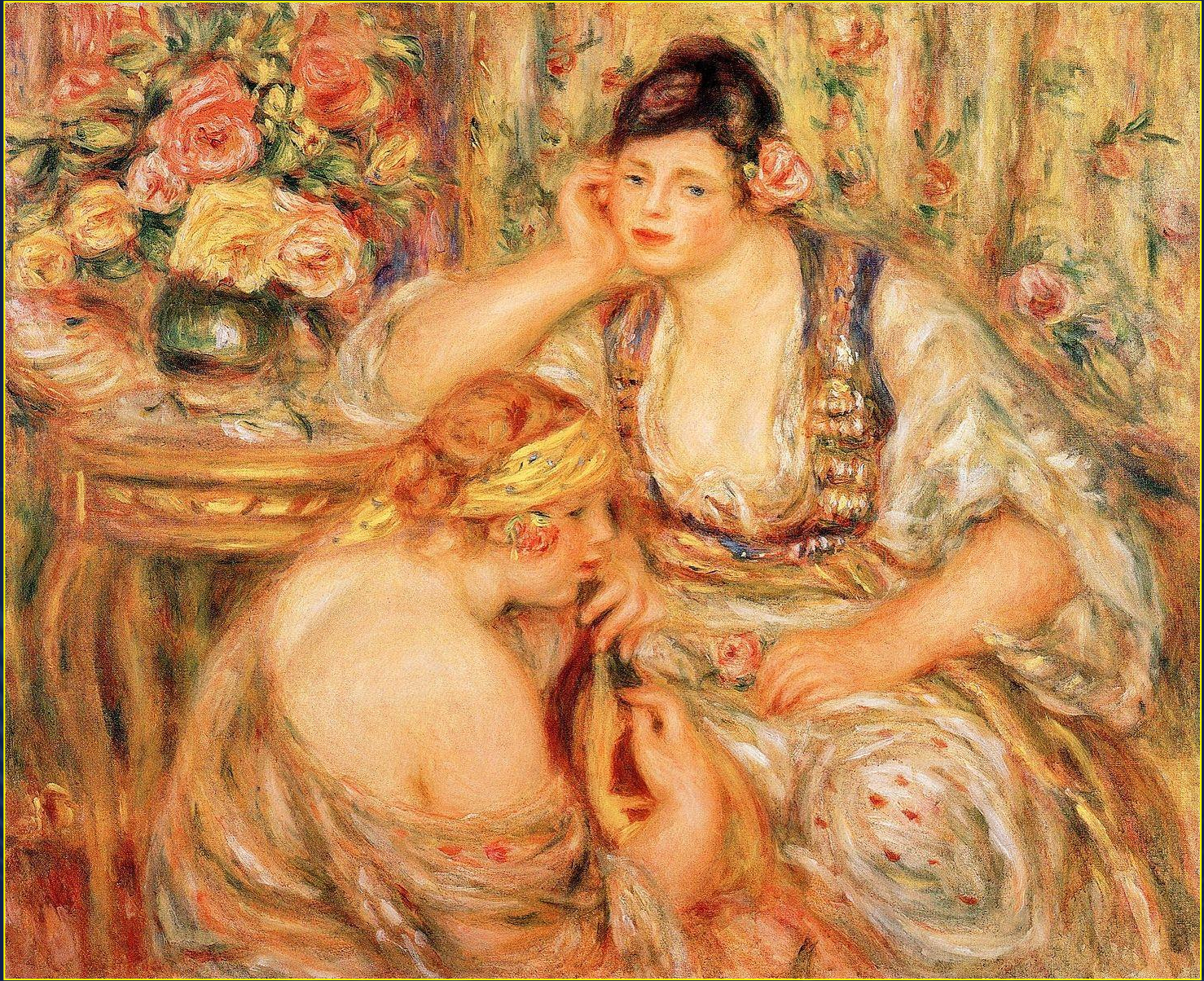
Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT)



**“„Človek sa musí z času na čas pokúšať o veci, ktoré sú mimo jeho schopností.“.”**

**—Pierre-Auguste Renoir (1841-1919)**





Pierre-Auguste Renoir „The Concert“ (1918)



# Dna

- **metabolické ochorenie**, ktorého charakteristickým znakom je nadmerná tvorba kyseliny močovej v organizme
- **primárna dna** (dedičná porucha látkovej výmeny)
  - narušenie vylučovania kyseliny močovej alebo kvôli enzymovému defektu jej vzniká priveľa
- **sekundárna dna** (napr. nadbytočná konzumácia stravy s vysokým obsahom tukov, alkoholu, niektorých liekov, ale tiež hladovaním, chudokrvnosť a rôzne ochoreniami,...).
  - Odstrániť vyvolávajúcu príčinu

Riziková skupina –obézni jedinci, znížená diuréza

# Dnavá artirída

- **Kĺbna manifestácia celkovej poruchy metabolizmu purínov s nadmernou produkciou alebo nedostatočným vylučovaním kyseliny močové**
- **Mechanizmus vzniku :**
  - **precipitácia natrium urátových kryštálov do synoviálneho tkaniva (ev.iných - boltec, obličky)**
  - **rozpútanie prudkej zápalovej reakcie so všetkými prejavmi**



# Dnavý záchvat

- extrémna bolesť, zdureníe /opuch aj výpotok), začervenanie kĺbu a okolia
- najčastejšie postihnutý kĺb palca nohy, koleno
- klasický začiatok - skoro ráno
- provokačné momenty záchvatu - exces v jedle a pití, alkohol, psychický stres, trauma, infekcie

# Dnavá artritída



Dnavá artritída MCP kloubu

## Terapia akútnych záchvatov

kolchicín

NSAIDs (indo, diclo, ibu, napro, celo)

Steroidy (pri zlyhaní predchádzajúcej terapie)

## Prevenia dny

Urikozuriká

probenecid

lezinurad

Urikostatiká (liečivá inhibujúce XO)

alopurinol

febuxostad

Urikázy

peglotikáza

## Kolchicín

- **blokáda polymerizácie tubulínu**
- **↓ migrácia granulocytov do postihnutého miesta**
- **blokáda bunkového delenia väzbou na mitotické vretienko**
- **rýchle inhibuje fagocytózu urátových kryštálikov leukocytmí a tak tlmí rozvoj zápalovej reakcie, lebo sa ↓ inkorporácia urátových kryštálikov do zapáleného tkaniva v kĺbe**
- **NÚ: intolerancia zo strany GIT (vracanie, bolesti, hnačka)**  
**menej časté - po chronickom podávaní je známa aplastická anémia, myopatia, alopecia, nefrotoxicita a hepatotoxicita**

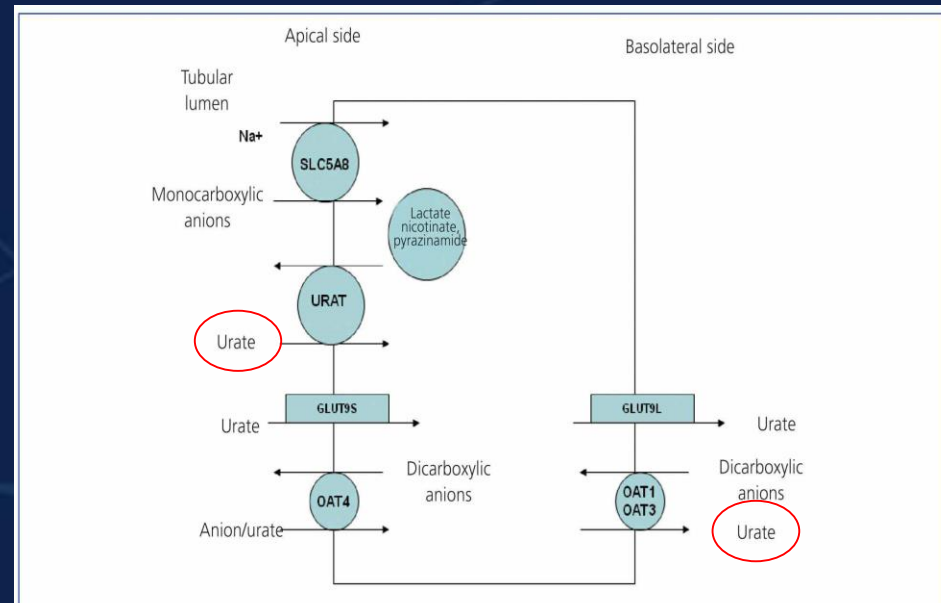
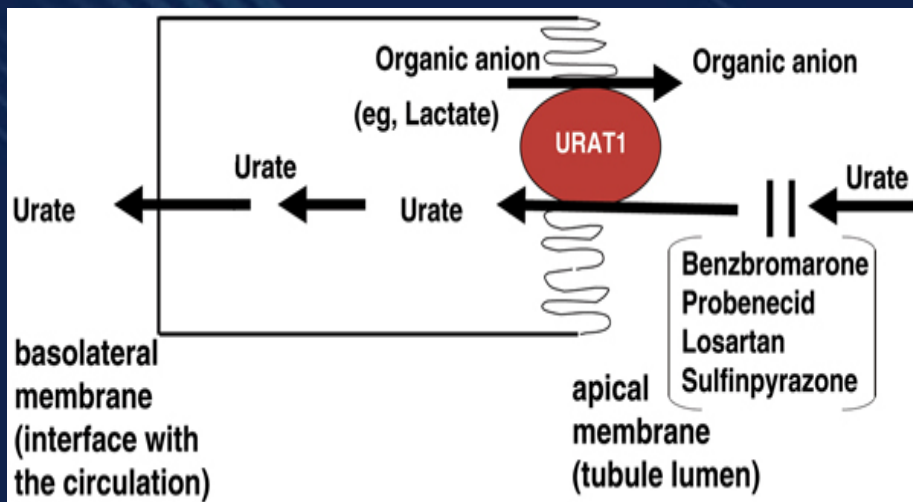
**Kontraindikovaný v gravidite**

# Vylučovanie kys. močovej

## URAT1 a OAT

- **URAT1** – reabsorpcia filtrovanej KM z tubulov do buniek

- **OATs** – transport KM z buniek do cirkulácie



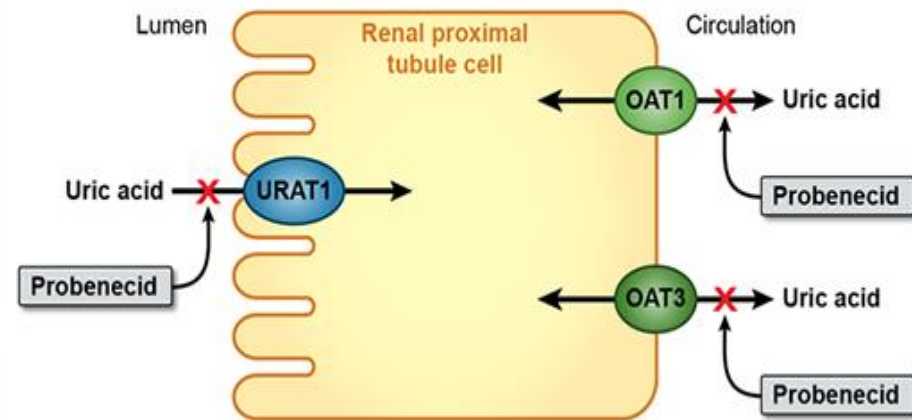
# Probenecid

- Blokuje transport KM v renálnych tubuloch; urikozurikum:

➤ ↓ tubulárnu reabsorpciu urátov ⇒ ↑ exkréciu KM

➤ ↓ sérové koncentrácie KM

## Probenecid: Mechanism of Action



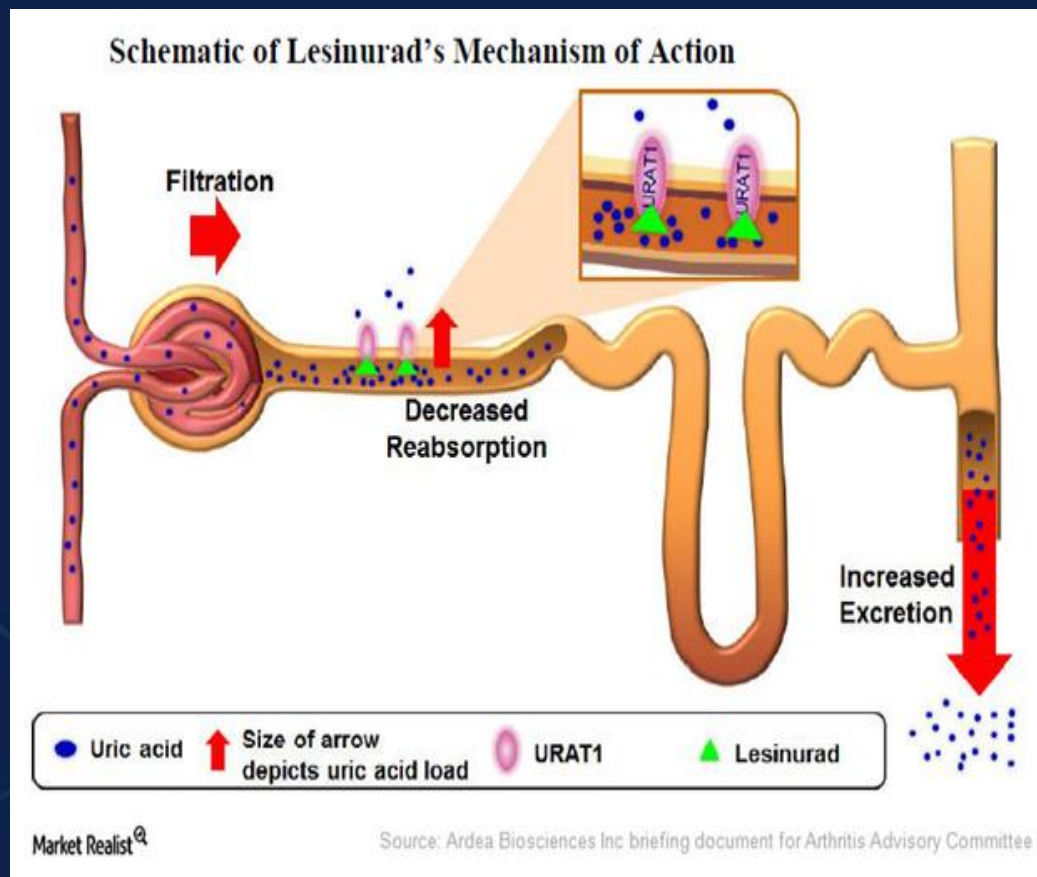
## Probenecid

- **terapeutická dávka** - blokáda spätnej resorpcie kyseliny močovej v tubuloch - ↑ jej vylučovania
- **veľmi nízke dávky** - paradoxná retencia kyseliny močovej (zvyšuje jej reabsorbciu v proximálnych tubuloch,).
- **veľmi vysoké dávky** - akútny záchvat dny a mechanické poškodenie obličiek urátovými kryštálmi
- **Interakcie:**
  - Salicyláty ↓ účinok probenecidu.
  - Probenecid inhibuje tubulárnu sekréciu penicilínu, NSAID; ↑ toxický účinok metotrexátu (↓ jeho renálnu exkréciu).
- **NÚ:** žalúdočné ťažkosti a kožné alergické prejavy. U pacientov s deficitom G-6-PD môže vyvolať hemolytickú anémiu.



# Lesinurad

- Inhibícia URAT1 OAT4 ⇒ zvýšená exkrécia KM
- V kombinácii s inhibítormi XO ak tieto nedostatočne znižujú plazmatickú koncentráciu KM
- Riziko zlyhania obličiek





# Inhibitory XO



XO = xantínoxidáza

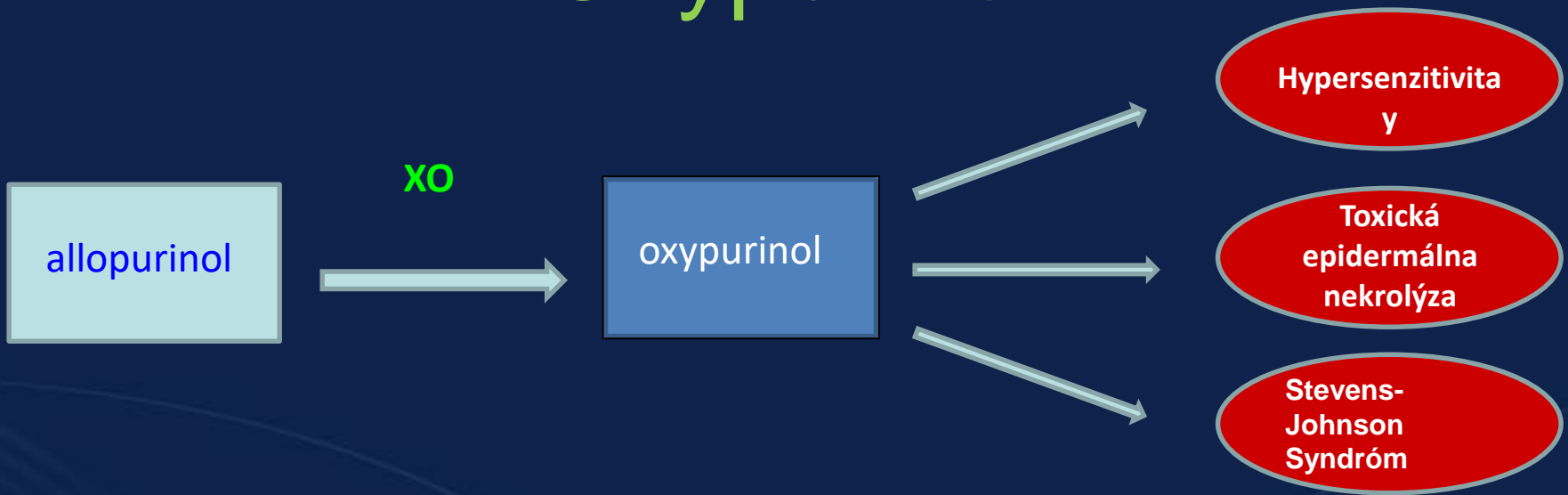


Alopurinol a febuxostat inhibujú XO a  
blkujú tvorbu KM

## Alopurinol

- liečba hyperurikémie pri dne ako aj pri liečbe sekundárnej hyperurikémie pri niektorých malígnych karcinómoch
- používa sa profylakticky pri chronickej dne alebo pri farmakologicky navodenej hyperurikémii (po cytostatikách, niektorých diuretikách, pyrazínamide).
- **NÚ:** medzi nežiaduce účinky patria asi u 5% pacientov alergické kožné reakcie; môžu sa objaviť aj poruchy GIT
- v začiatočnej fáze liečby sa môže objaviť akútny záchvat dny, preto obvykle sa kombinuje s NSA a kolchicínom.

# Oxypurinol



- Oxypurinol – metabolit allopurinolu vylučovaný obličkami sa môže kumulovať u pacientov s renálnym zlyhaním - NÚ

# Febuxostat

- ne-purínový selektívny inhibítor XO
- Bezpečný a efektívny u pacientov netolerujúcich alopurinol
- Aj pri renálnej insuficiencii
- NÚ: GIT dyskomfort, poruchy pečenejých funkcií, edém, bolesti hlavy
- Zriedka – vážna hypersenzitivita

# Peglotikáza

(rekombinantná urikáza)

- Urikáza katalyzuje premenu kyseliny močovej na allantoín, ktorého rozpustnosť v porovnaní s kyselinou močovou je 5 až 10-násobne vyššia
- je **pegylovaná**, čím sa jej eliminačný polčas predĺžil
- z pôvodne 8 hodín (rasburikáza) na 10 – 12 dní,
- 1x za 2-4 týždne
- terapia ťažkej chronickej dny nereagujúcej na terapiu

**Ďakujem za pozornosť**