



**ANTIFLOGISTIKÁ,  
ANTIREUMATIKÁ &  
ANTIURATIKÁ**

**Mgr. et Mgr. Marián Čurda**

# ZÁPAL

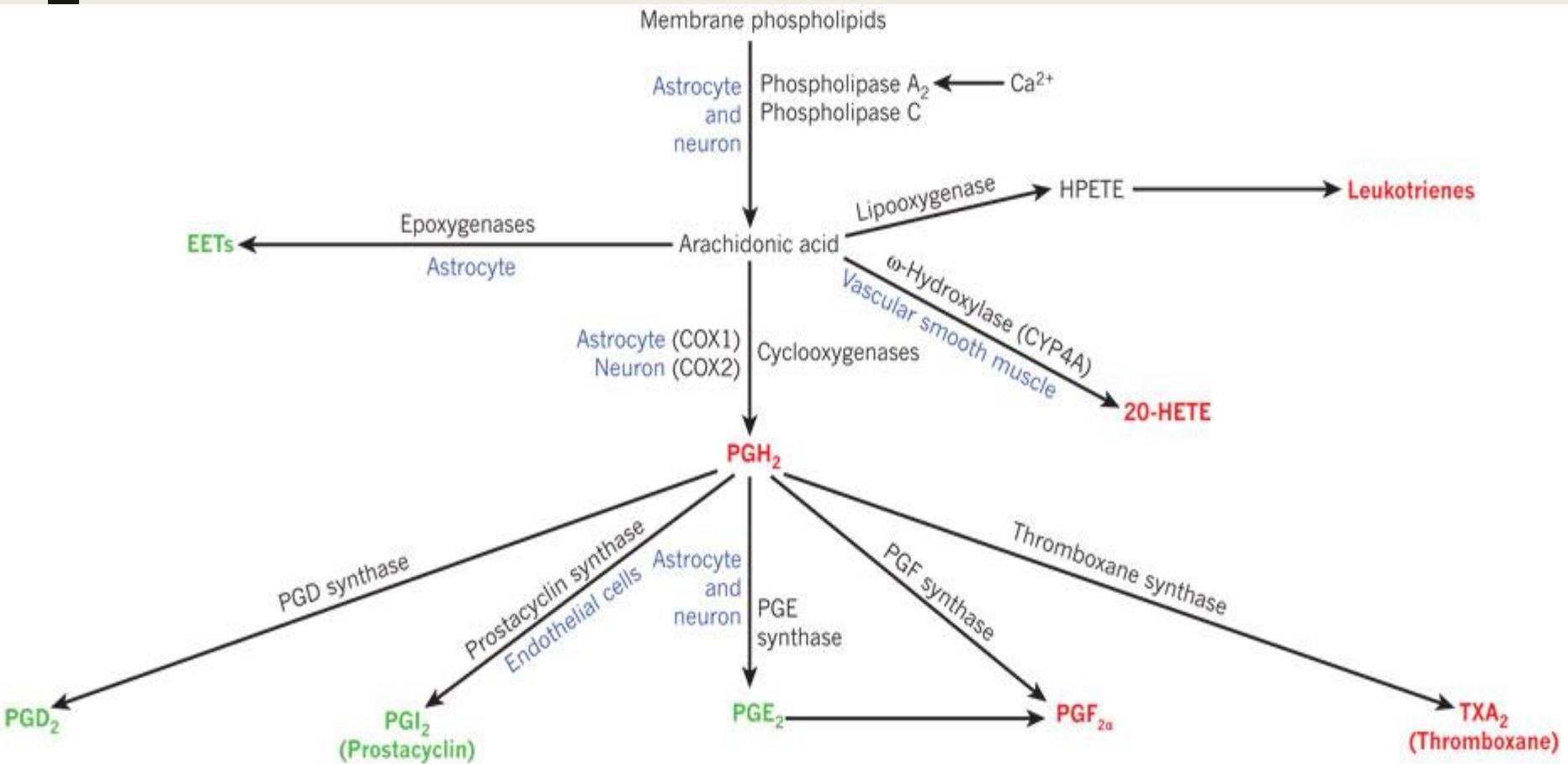
- komplexná odpoveď organizmu na poškodenie fyzikálneho, chemického, infekčného, imunologického alebo nutričného pôvodu
- **úloha** = vysporiadať sa s poškodením al. obnoviť homeostázu a zabezpečiť prežitie organizmu → priviesť tekutinu, proteíny a bunky z krvnej cirkulácie do poškodených tkanív
- **mechanizmy:**
  - vazodilatácia → zvýšenie krvného prietoku v postihnutej oblasti (*rubor*), zvýšenie teploty (*calor*)
  - zvýšená cievna permeabilita → únik tekutiny a väčších molekúl z kapilár (*tumor*)
  - bunková infiltrácia → migrácia zápalových buniek do miesta poškodenia

- pôsobením noxy na žírne bunky, endotel ciev, makrofágy, ale aj na krvné bunky (PMNL, monocyty, lymfocyty) → uvoľnenie **mediátorov** zápalu a ich tvorba z membr. PL
  - *cytokíny (TNF- $\alpha$ , IL, IFN)*
  - *chemokíny a chemotaktické faktory*
  - *histamín, sérotonín*
  - *PG, prostacyklín (PGI<sub>2</sub>), LT, PAF, bradykinín*
- produkcia reakt. intermediátov kyslíka a dusíka (NO) neutrofilmi

- aj tvorba protizápalových látok v poškodenom tkanive
  - *protizápalové cytokíny IL-4, IL-10, IL-13, TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$*
  
- nutný prísun energie (Glc) pri zápale

# MEDIÁTORY ZÁPALU

- uložené v zásobných granulách (histamín) alebo vznikajú v priebehu pôsobenia noxy (eikozanoidy)
- odvodené od kys. arachidónovej → **eikozanoidy** (PG, LT, PGI, TX a PAF)
  - *syntetizované de novo z fosfolipidov*
- **prostanoidy** = PG, PGI a TX
  - *tvorba z cyklických endoperoxidov*



## ■ PROSTANOIDY

- *kys. arachidónová* = súčasť PL bunk. membrán
- uvoľnenie prostredníctvom IC **PLA<sub>2</sub>**
- aktivácia PLA<sub>2</sub> → záv. od prítomnosti Ca<sup>2+</sup> v EC aj IC granulách
  - v trombocytoch ju akt. trombín
  - vo fibroblastoch bradykinín
  - v mastocytoch reakcia Ag-Ab
- *kys. arachidónová* ďalej metabolizovaná **COX** a **LOX**

– **cyklooxygenáza (COX)**

- **COX-1** (konštitutívna izoforma) - v tkanivách
- **COX-2** (indukovateľná) - akt. pri zápale (hl. pri kolorektálnom karcinóme, pri vývoji Alzheimerovej ch.)
- tvorba PG endoperoxidov ( $PGG_2$  a  $PGH_2$ ) → metabolizované na PG a TX
  - $PGH_2 \rightarrow PGE_2$  (endoperoxidizomeráza)
  - $PGH_2 \rightarrow PGF_2$  (endoperoxidreduktáza)  
endotelové b.
  - $PGH_2, PGG_2 \rightarrow PGI_2$  (prostacyklínsyntetáza)
  - $PGH_2, PGG_2 \rightarrow TXA_2$  (tromboxánsyntetáza) →  
trombocyty a pľúca



- *lipooxygenázy* (5-LOX, 12-LOX a 15-LOX)
  - LT (5-LOX)
  - hydroxyeikozatetraénové kys. (12-LOX)
  - lipoxíny (15-LOX)
  
- ***degradácia***
  - prostredníctvom IC enzýmov
    - *PG špecifické enzýmy (v pľúcach) = rýchla inaktivácia*
    - *enzýmy, kt. oxidujú MK = pomalá inaktivácia*

– ***prostanoidové receptory***

■ 5 skupín → spriahnuté s G-proteínom

– *DP* pre  $PGD_2$

– *FP* pre  $PFG_{2\alpha}$

– *IP* pre  $PGI_2$  → akt. AC → ↑ cAMP → ↓  $Ca^{2+}$

– *TP* pre  $TXA_2$  → akt. PLC → ↑  $IP_3$  → ↑  $Ca^{2+}$

– *EP* pre  $PGE_2$  ( $EP_{1,2,3}$ )

## – ÚČINOK

Orgán	Prostanoidy	Účinky
Trombocyty	TXA <sub>2</sub> PGI <sub>2</sub> , PGD <sub>2</sub>	Agregácia trombocytov Inhibícia agregácie
Bronchy	PGE <sub>2</sub> , PGI <sub>2</sub> , PGD <sub>2</sub> TXA <sub>2</sub> , PGF <sub>2α</sub>	Bronchodilatácia Bronchokonstrikcia
Cievy	TXA <sub>2</sub> , PGF <sub>2α</sub> PGI <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub> , PGD <sub>2</sub>	Vazokonstrikcia Vazodilatácia, ↓ TK
GIT	PGE <sub>1</sub> , PGF <sub>2α</sub> PGE <sub>1</sub> , PGE <sub>2</sub> , PGI <sub>2</sub>	Kontrakcia Cytoprotekcia
Obličky	PGE <sub>2</sub> , PGI <sub>2</sub> , PGD <sub>2</sub>	Vazodilatácia
Uterus	PGE <sub>2</sub> PGF <sub>2α</sub>	Kontrakcia gravidného u. Kontrakcia aj negrav. u.

- *akútny zápal* → tvorba  $PGE_2$  a  $PGI_2$  lokálne v zapálenom tkanive a cievach,  $PGD_2$  v mastocytoch
- *chronický zápal* → uvoľňovanie  $PGE_2$  a  $TXA_2$  z mastocytov a makrofágov
- **$PGE_2$ ,  $PGI_2$  a  $PGD_2$**  → vyv. vazodilatáciu, podp. vazodilatáciu vyv. histamínom a bradykinínom; potencujú úč. bradykinínu pri bolesti zvýšením citlivosti C-vlákien
- $PGE_2$  → úloha pri zvýšení telesnej teploty

## ■ LEUKOTRIÉNY

- z *kys. arachidónovej pôs. LOX*
  - prít. v cytozole, po akt. buniek v b. membráne
  - v pľúcach, trombocytoch, mastocytoch a leukocytoch
  - 5-LOX → LTA<sub>4</sub> → LTB<sub>4</sub> (tvorené neutrofilmi)
  - LTA<sub>4</sub> aj prekursor pre **cysteinylové** LT (tvorené eozinofilmi, mastocytmi, bazofilmi a makrofágmi)

– ***LTB<sub>4</sub>***

- väzba na LTB<sub>4</sub>-rec. → tvorba IP<sub>3</sub> → ↑ konc. Ca<sup>2+</sup>
- chemotaktický faktor pre neutrofily a makrofágy
  - *neutrofily* → *aktiv. membránové adhez. molekuly* → *podp. ich adhéziu na endotel ciev, ↑ produkciu tox. kyslíkových radikálov, ↑ uvoľň. enzýmov*
  - *MF a lymfocyty* → *stimuluje proliferáciu a uvoľň. cytokínov*
- hlavná úloha pri vzniku **bronchospazmu** pri anafylakt. reakciách (zvyšuje uvoľň. TXA<sub>2</sub>)
- prít. vo výpotku a tkanive pri zápalových procesoch (RA, psoriáza, ulcerózna kolitída)

- **cysteinylové LT** ( $LTC_4$ ,  $D_4$ ,  $E_4$  a  $F_4$ )
  - pôsobenie na KVS a dýchací systém
    - **KVS** → zníženie TK, konstriktia koronárnych ciev po *i.v.* podaní; po *s.c.* účinky podobné histamínu; po lok. zvýšenie krvného prietoku v nosovej sliznici a zvýšenie cievnej permeability
    - **dých. systém** → bronchokonstrikcia, zvýšenie sekrécie hlienu
    - náhle alergické a zápalové reakcie (pri chron. bronchitíde)
  
- inhibítory 5-LOX (zileuton), antag. LT-rec. (montelukast, zafirlukast), podanie kortikoidov (inh.  $PLA_2$ )

## ■ LIPOXÍNY

- tvorba pôsobením 15-LOX
- $LXA_4$  a  $LXB_4$ 
  - $LXA_4$  → dilatácia arteriol, antagonistické pôsobenie na vazokonstrikciu vyv.  $LTD_4$ ; blokáda chemotaxie neutrofilov vyv.  $LTB_4$  (= protizápalové pôs.)
  - inhibícia cytotox. aktivity NK buniek
  - antagonist. pôsobenie na bronchokonstrikciu vyv.  $LTC_4$  a  $LTD_4$



- **PAF** (trombocyty akt. faktor)
  - z *membrán. fosfolipidov pôs. PLA<sub>2</sub>*; prekursor = lyzo-PAF
  - *mediátor zápalových a alerg. reakcií*
    - tvorba pri zápale a aktivácii trombocytov pôs. trombínu
  - **účinky:**
    - aktivácia neutrofilov a trombocytov
    - chemotaktický faktor pre neutrofily a monocyty
    - hromadenie eozinofilov v bronch. sliznici pri astme
    - zvýšenie uvoľň. TXA<sub>2</sub> a agregácie trombocytov
    - spazmy bronchov a GIT
    - lok. podanie → vazodilatácia, erytém, zvýšenie cievnej permeability, opuch

## ■ HISTAMÍN

- *tvorba z histidínu dekarboxyláciou (predovšetkým v pľúcach, koži a v GIT)*
- *skladovanie v mastocytoch a bazofiloch v komplexe s kyslým proteínom a heparínom*
- *v **CNS** → neuromediátor, v histamínerg. neurónoch*
- *v **GIT** → v histamínocytoch*
- *uvoľňovanie exocytózou pri zápale al. alerg. reakcii*
  - *interakcia komplementu C3a a C5a so špecif. rec. na povrchu b., interakcia Ag s IgE*
  - *zvyšuje → morfín a tubokurarín*
  - *znižuje → kromoglykát sodný*

– **receptory:**

- **H<sub>1</sub>** → hladké svaly a CNS
  - *aktivácia PLC → zvýšená tvorba IP<sub>3</sub>*
  - *kontrakcia hl. svalov čriev, bronchov a maternice*
  - *dilatácia ciev a zvýšenie permeability → sčervenanie a opuch*
  - *dilatácia mozg. ciev → bolesti hlavy*
- **H<sub>2</sub>** → žalúdok a srdce
  - *aktivácia AC → zvýšená tvorba cAMP*
  - *stimulácia sekrécie HCl*
  - *zvýšenie frekvencie a sily kontrakcie srdca*
- **H<sub>3</sub>** → regulácia uvoľň. H z rôznych buniek
- intracelulárne receptory

- lokálny úč. → dráždenie nerv. zakončení, svrbenie až bolesť
- **antag.  $H_1$ -rec.** = antihistaminiká pri alerg. reakciách
- **antag.  $H_2$ -rec.** = terapia žalúdočného vredu

## ■ BRADYKINÍN

- *vazoaktívny nonapeptid*
- **tvorba:**
  - prokalikreín (pôš. akt. Hagemanovho faktora = faktor IX) → kalikreín
  - kininogén (pôš. kalikreínu) → bradykinín
  - počas zápalu (súčasť nešpecifických obranných mech.)
- **inaktivácia** → pôš. kinináz (II zodp. aj za premenu AT I na AT II)

– **účinky:**

- vazodilatácia, **zvýšená cievna permeabilita**
  - → *výsledok zvýšenej tvorby  $PGI_2$  a tvorby NO*
- **spazmy hl. svalstva** GIT a maternice
- zvýšený transport iónov a sekrécia v epiteli čreva a žlčníka
- zvýšená sekrécia pri alergickej rinitíde
- mediátor bolesti (potenc. PG)
- → výsledok interakcie s  $B_1$  a  $B_2$ -rec.
  - $B_1$  → *indukcia pri zápale a poškodení tkanív (zodp. IL-1), aktivácia je výsledkom interakcie s metabolitom - des-arg-bradykinínom*
  - $B_2$  → *prít. v norm. bunkách (akt. kalidínom a bradykinínom); antagonist = **ikatibant***

## ■ OXID DUSNATÝ

- *pri zápale - indukovateľná forma **NO-syntázy** (iNOS)*
  - expresia pôs. cytokínov → v bronch. epiteli u pac. s bronch. astmou, v črevnej sliznici u pac. s ulc. kolitídou, pri zápale kĺbov
- **účinky:**
  - vazodilatácia, zvýšená cievna permeabilita, zvýšená syntéza prozápalových PG
  - cytotox. úč. proti baktériám, vírusom, hubám a niekt. parazitom
  - aj protizápal. úč. → inh. adhézie neutrofilov a trombocytov = zníženie agregácie

## ■ NEUROPEPTIDY

- *úloha pri vzniku neurogénneho zápalu*
  - súčasť patogenézy niekt. druhov zápalu (neskorá fáza astmy, alerg. rinitída, Crohnova ch., niekt. formy artritídy)
  - hl. peptidy = **substancia P**, **neurokinín A** a **CGRP** (calcitonin gene-related peptide)
    - *zvyšujú uvoľňovanie histamínu a iných mediátorov*
    - *zvyšujú kontrakciu hl. svalov a sekréciu slizníc*
    - **CGRP** → *vazodilatácia*



## ■ CYTOKÍNY

- *patria sem:*
  - interleukíny
  - interferóny
  - rastové faktory a „tumor necrosis“ faktory
  - kolónie stimulujúce faktory
- *väzba na špecif. receptory (spriahnuté s kinázou, okr. chemokínov - rec. spriahnuté s G-proteínom)*
  - regulácia fosforylácie → regulácia expresie génov
- **účinky:**
  - priame = zvýšenie produkcie iných cytokínov
  - nepriame = zvýšenie citlivosti receptorov na pôsobenie cytokínov

– **rozdelenie:**

■ **prozápaloé cytokíny**

- *TNF- $\alpha$  a IL-1 → indukcia uvoľňovania sekundárnych cytokínov (chemokíny)*
- *rastové faktory → PDGF, FGF, VEGF → chronická fáza zápalu, opravné procesy*

■ **protizápaloé cytokíny**

- *TGF- $\beta$ , IL-4, IL-10 a IL-13 → inhibícia tvorby chemokínov*
- *inhibícia reakcií sprostredkovaných Th1 bunkami (T-pomocné lymfocyty)*

## – **INTERFERÓNY**

### ■ IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ a IFN- $\gamma$

–  $\alpha$  a  $\beta$  - protivírusové úč.,  $\alpha$  - protinádorové úč.,  $\gamma$  - indukcia Th1 reakcií

– **použitie:**

■ **IFN- $\alpha$**  → liečba chronickej hepatitídy B a C, Herpes zoster, prevencia niektorých och. z nachladnutia; liečba lymfómov a solídnych nádorov

■ **IFN- $\beta$**  → liečba sclerosis mutliplex

■ **IFN- $\gamma$**  → liečba chronických granulomatózných chorôb

– **CHEMOKÍNY**

- kontrola migrácie leukocytov
- koordinácia imunitných a zápalových reakcií
- niektoré spôs. degranuláciu mastocytov a zlepšujú angiogenézu
- neprimeraná expresia génov pre chemokíny → faktor pri:
  - *sclerosis multiplex*
  - *niekt. karcinómoch*
  - *reumatoidnej artritíde*
  - *niekt. KVS ochoreniach*
  - *niekt. vírusových infekciách*

# ANTIFLOGISTIKÁ

- inhibujú spúšťacie a kontrolné mechanizmu zápalu
- **vlastnosti:**
  - *tlmenie tvorby mediátorov zápalu → tlmenie aktivity COX al. 5-LOX, resp. PLA<sub>2</sub> a tvorby kys. arachidónovej*
  - *antagonizovanie úč. mediátorov*
  - *stabilizácia lyzozomálnej membrány al. inhibícia aktivity lyzozomálnych a iných proteolytických enzýmov*
  - *inhibícia chemotaxie*
  - *vychytávanie voľných kyslíkových radikálov*
  - *inhibícia katabolizmu Glc a odpájanie aeróbnej fosforylácie*

# NESTEROIDNÉ ANTIFLOGISTIKÁ

## ■ ROZDELENIE:

### – **KYSLÉ**

#### ■ deriváty enolových kyselín

##### – **pyrazolóny**

- fenylobutazón, ketofenylobutazón, azopropazón

##### – **oxikamy**

- piroxikam (*Flamexin, Hotemin*)
- izoxikam, tenoxikam
- meloxikam (*Lormed, Melobax, Meloxistad, Movalis, Recoxa*)
  - *prednostne selekt. úč. voči COX-2, inh. aj syntézu TXA<sub>2</sub>*
- lornoxikam (*Xefo, Xefo Rapid*)

- deriváty karboxylových kyselin

- **kys. salicylovej**

- ASA, diflunisal, lyzínsalicylát, aloxiprín, benorylát, salsalát

- **kys. antranilovej**

- kys. mefenamová, niflumová, tolfenamová, etofenamová

- **kys. acetoctovej**

- indometacín (*Elmetacin, Indobene*), tolmetín
- sulindak, diklofenak (*Almiral, Arthrotec Forte, Diclobene, Dolmina, Flector EP, Veral, Voltaren*)
- fenklofenak, aceklofenak (*Aflamil*), nepafenak (*Nevanac*)

– **kys. propiónovej**

- ibuprofén (*Brufen, Ibalgin, Iburion, MIG-400, Nurofen*)
- flurbiprofén (*Flugalin, Strepfen*)
  - *tiež ovplyvň. TNF- $\alpha$  a syntézu NO*
- fenbufén, indobufén (*Ibustrin*)
- fenoprofén, indoprofén, ketoprofén (*Fastum Gel, Ketonal*), dexketoprofén (*Dexadol, Ketesse*)
- naproxén (*Nalgesin S*)
- piroprofén, kys. tiaprofénová (*Surgam*)



– **NEUTRÁLNE**

■ alkanóny

– *nabumetón*

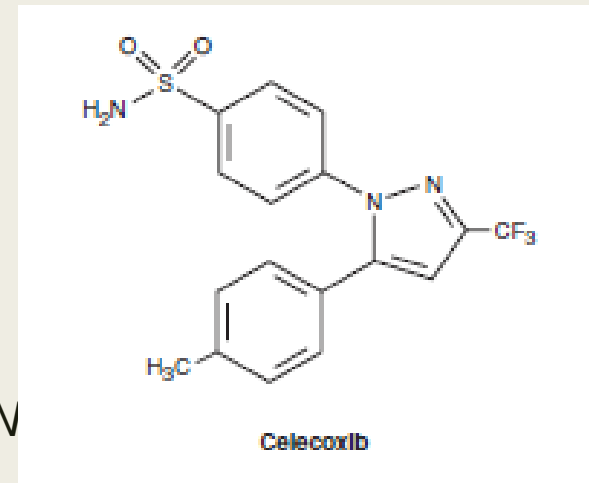
■ sulfónanilidy

– *nimesulid (Aulin, Nimed, N*

■ koxiby

– *celekoxib (Celebrex), valdekoxib, rofekoxib, palekoxib*

■ selektívne inh. COX-2



- *antipyretický a analget. úč. → o niekoľko min. až hod.*
- *antiflogistický úč. → do 7-14 dní*

■ **LI:**

- *oslabenie úč. diuretík,  $\beta$ -blok. a antihypertenz. terapie*
- *zvýšenie úč. warfarínu a p.o. antidiabetík*
- *ASA → zvýšenie tox. metotrexátu, SA, gastrotox. etanolu; ↓ urikozurického úč. probenecidu*

- **NÚ:**

- ***GIT***

- dyspepsia, iritácia, krvácanie, perforácia a žal. vred
    - nižšie rizikov pri selekt. inh. COX-2 (*koxiby*)
    - prevencia poškodenia → analógy PG (*misoprostol*)

- ***obličky***

- zníženie renálnej perfúzie a glom. filtrácie
    - zvýšenie absorpcie v prox. tubule, abs. Cl<sup>-</sup> a Na<sup>+</sup> v Henleho slučke
    - zvýšenie tvorby antidiuretického hormónu
    - retencia Na<sup>+</sup> a vody → tvorba edémov
    - možná **nefrotoxicita**
    - renálna vazokonstrikcia (vyv. AT II) → zlyhanie obličiek

– **CNS**

- bolesti hlavy, tinitus, nevoľnosť

– **KVS**

- hypertenzia, edémy, menej často IM a kongestívne zlyhanie srdca
- **koxiby** → zvýšené riziko tromboembolických KVS príhod a hypertenzie

– **krv**

- vplyv na zrážanlivosť (inh. agregácie trombocytov), supresia kostnej drene (hl. indometacín) → vzácné trombocytopénia, neutropénia al. aplastická anémia

– *bronchiálna astma (zvýšená tvorba LT)*

– *Reyov syndróm u detí*

- edém mozgu, steatóza pečene

■ I:

- zápalové och. cievneho systému, kože, parench. orgánov, urogenitálneho systému, ústnej dutiny a oka
- zápalové a degeneratívne och. pohybového ústrojenstva (RA, AS)
- zápalové infekčného pôvodu (komb. s ATB)
- urikozuriká (okr. tolmetínu)
- zníženie počtu záchvatov AP, prevencia IM (ASA)
- protinádorové úč. (**ASA** → zníženie výskytu kolorekt. karcinómu)
- **koxiby** → prevencia a liečba kolorekt. karcinómu, Alzheimer

– *topické antiflogistiká*

- podráždením v mieste aplikácie vyvolávajú zvýšené prekrvenie a urýchľujú vyplavovanie škodlivých patolog. produktov z postihnutého miesta

- **rozdelenie:**

- *hyperemiká*

- anorganické → S, KI, NH<sub>4</sub>OH
    - organické → kys. mravčia, mentol, gáfor, metylsalicylát (*Apisarthron*)

- *vazoaktívne látky*

- benzylnikotinát

# STEROIDNÉ ANTIFLOGISTIKÁ

## ■ GLUKOKORTIKOIDY

- *steroidné hormóny (prednisón a prednisolón)*
- *aj imunosupresíva a antiflogistiká*
- *ovplyvnenie expresie génov prostr. transkripčných faktorov (AP-1, NF- $\kappa$ B)*
  - *zníženie transkripcie → zníženie tvorby niekt. proteínov a enz. (COX-2, PLA<sub>2</sub>)*
  - *zníženie transkripcie génu pre IL-2 a iné cytokíny (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1)*
  - *indukcia transkripcie niekt. génov → syntéza špecif. proteínov (TGF- $\beta$ )*
  - *stimulácia tvorby **lipokortínu** → inh. PLA<sub>2</sub> → znížené uvoľňovanie kys. arachidónovej*

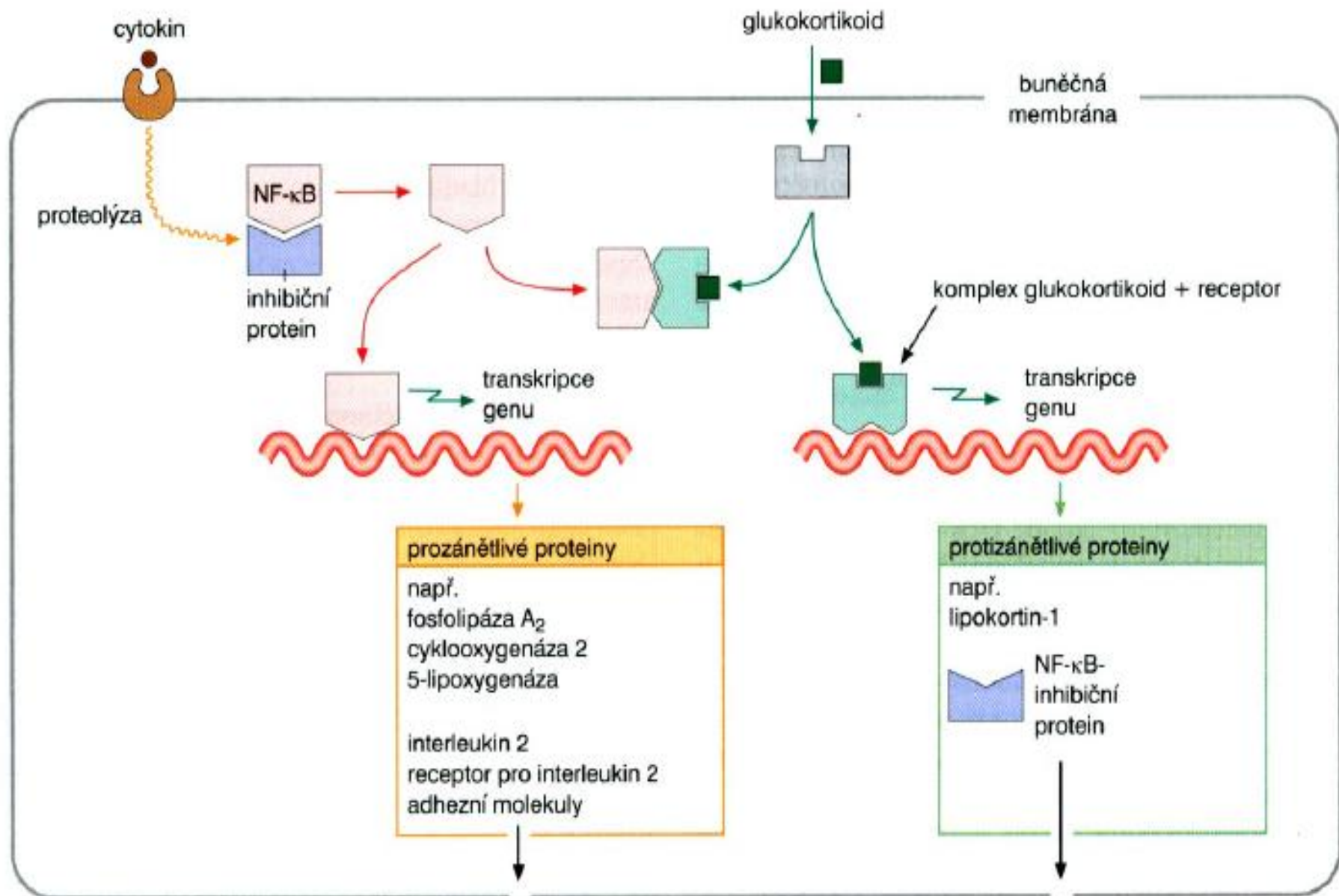
– ***NÚ:***

- metabolické
- imunologické
- hormonálne
- neuropsychické
- iatrogénne zmeny podobné Cushingovmu sy. (pri podávaní viac ako 100 mg denne počas 14 dní)

– ***I:***

- u pacientov s reumat. och. nereag. na liečbu bazálnymi antireumatikami
- u pacientov, u kt. je reumat. och. sprevádzané celk. prejavmi (horúčka, strata hmotnosti, neuropatie)





# ANTIREUMATIKÁ

- = lieky modifikujúce RA (*DMARDs*) al. pomaly účinkujúce antireumatické liečivá (*SAARDs*)
- iný MÚ ako NSAID
  - *spomaľujú priebeh choroby (→ remisia)*
  - *chránia kĺby pred deštrukciou*
- pomalý nástup účinku
- **patogenéza RA:**
  - *úloha prozápalových cytokínov (IL-1, TNF- $\alpha$ )*
  - *autoimunitná reakcia*

■ **delenie:**

- *tiozlúčeniny zlata*
- *antimalariká (chlorochín, hydroxychlorochín)*
- *D-penicilamín*
- *sulfasalazín*
- *imunosupresíva*
  - neselektívne - cytostatiká (metotrexát, cyklofosfamid, azatioprín)
  - selektívne - inh. tvorbu a úč. IL-2 (leflunomid, cyklosporín A, takrolimus)
- *kortikosteroidy*
- *monoklonálne protilátky (etanercept, abatacept, infliximab, rituximab, tocilizumab, adalimumab, certolizumab, golimumab)*

## ■ podľa klin. použitia:

– *bazálne = lieky prvej voľby*

■ chlorochín, sulfasalazín, prípravky zlata, D-penicilamín, leflunomid, metotrexát, cyklofosfamid

– *pomalý nástup účinku → kombinácia s liečivami s rýchlejším nástupom účinku (NSAID, glukokortikoidy)*

– *vysoká toxicita !!!*

– *lieky druhej voľby*

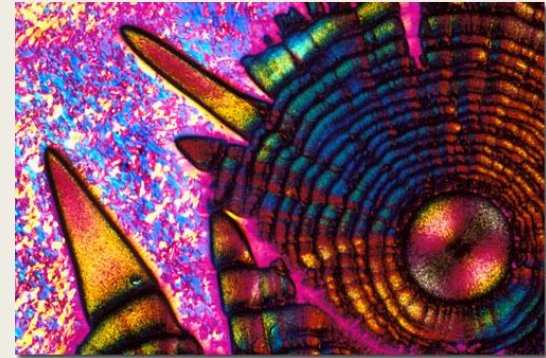
■ azatioprín, cyklosporín A, monoklonálne protilátky

– *u foriem RA, kt. nereagujú na monoterapiu ani na kombinovanú terapiu bazálnymi liekmi*

## ■ TIOZLÚČENINY ZLATA

- *obsah. zlato viazané na tiolové (-SH) sk.*
- → *i.m. podávaný aurotiomalát sodný (Tauredon) a p.o. auranofín*
- **MÚ:**
  - inhibícia fagocytózy, lyzozomálnej proteázy
  - inh. antigénnej prezentácie monocytov
  - inh. aktivácie T-lymfocytov
  - inh. expresie adhez. molekúl endotelovými bunkami
  - inh. tvorby cytokínov

- úč. po 3-4 mesiacoch
- **LI:**
  - zvýšenie fotosenz. úč. sulfónamidov, chlorochínu a chlórpromazínu
- **NÚ:**
  - poruchy GIT, pečene a obličiek; supresia KD, exfoliatívna dermatitída, agranulocytóza, neuropatie → nutné ukončenie terapie
- *nutná kontrola krvného obrazu a moču počas liečby*
- *meranie aktivity hepatálnych transamináz a alkalickej fosfatázy (každé 3 mesiace)*



## ■ ANTIMALARIKÁ

- *chlorochín* vo forme *chlorochínfosfátu* a *hydroxychlorochínfosfátu*
- **MÚ:**
  - stabilizácia lyzozomálnych membrán a inh. enz.
  - inhibícia uvoľň. cytokínov (IL-1, IL-6) z monocytov a MF
  - inhibícia chemotaxie leukocytov, fagocytózy a tvorby voľných kyslíkových radikálov v PMNL
  - inhibícia syntézy RNA a DNA
  - inhibícia degradácie chrupavky prostr. IL-1

- **INÉ**

- ***D-PENICILAMÍN*** (*Metalcaptase*)

- **MÚ:**

- *inhibícia proteosyntézy a syntézy DNA*
      - *redukcia počtu T-lymfocytov, inh. funkcie MF, pokles IL-1 a reumatoid. faktora*
      - *inh. syntézy a dozrievania kolagénu*
      - *chelátotvorné účinky*

- **LI:**

- *vplyv na enz. funkcie a zníženie resorpcie kovov*
      - *antacidá obsah. Al → zníženie resorpcie*
      - *zvýšenie myelotox. Au, zníženie úč. digoxínu*



- **NÚ:**
  - *GIT problémy*
  - *kožné a slizničné komplikácie (erytém, ulcerácie sliznice)*
  - *hematologické komplikácie (trombocytopenia, leukopenia)*
  - *nefropatia*
  - *myasthenia gravis*
- **I:**
  - *RA, Wilsonova choroba (kum. medi v pečeni, obličkách a mozgu)*
- užívanie nalačno
- účinok po niekoľkých mesiacoch

– **SULFASALAZÍN** (Sulfasalazin-EN)

■ **MÚ:**

- pôsobenie na GALT = imunitne aktívna oblasť čreva; pôs. v periférnej cirkulácii a v synoviálnej membráne
- znížená produkcia IgA a IgM reumatoidných faktorov
- v čreve rozklad. na **sulfapiridín** a **kys. 5-aminosalicylovú** → vychytávanie voľných kyslíkových radikálov

■ **LI:**

- zníženie úč. digoxínu a sulfónamidov
- zvýšenie myelotoxicity merkaptopurínu
- širokospektálne ATB a cholestyramín → zníženie biolog. dostupnosti metabolitov sulfasalazínu

■ **NÚ:**

- *neurologické (depresia, bolesti hlavy, anorexia)*
- *GIT (pyróza, bolesti v epigastriu, nauzea, vracanie)*
- *kožné (urtikária)*
- *pľúcne (fibrotizujúca alveolitída)*
- *tachykardia*
- *horúčka*
- *→ zníženie výskytu pri podaní v enterosolventnej liek. forme*

■ **I:**

- *RA a iné zápalové reumatické och.*
- *nešpecifické zápaly hrubého čreva (chron. ulcerózna kolitída)*

## ■ IMUNOSUPRESÍVA

### – **CYTOSTATIKÁ (neselektívne)**

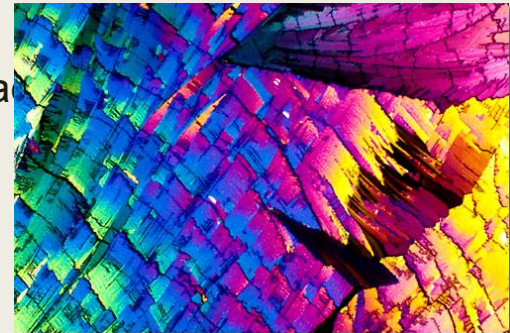
- použitie → chemoterapia zhubných nádorov, terapia autoimunitných och., antireumatiká

- **METOTREXÁT** (*M. Ebewe, M. Accord, Metoject, Trexan*)

- *rýchlejší nástup úč. ako ostatné AR → aj pri psoriatickej artritíde a systémovom LE*

- **MÚ:**

- zvýšenie IC a EC konc. **adenozínu** v mieste zápalu
- zníženie tvorby  $LTB_4$
- inhibícia cytokínov
- znížené uvoľň. voľných kyslíkových ra



- **CYKLOFOSFAMID** (*Endoxan*)

- *prodrug*
- *úč. na proliferujúce aj neproliferujúce lymfocyty (B > T)*
- **I:**
  - *ťažké formy RA komplikované vaskulitídou, kožnými vredmi a neuropatiou*
  - *systémový LE s pyelonefritídou*
  - *iné formy difúzných zápalov spojiva*
- *p.o. → účinok po 6 mesiacoch*

- **AZATIOPRÍN** (*Immunoprin, Imuran*)

- *terapia RA s vaskulitídou al. glomerulonefritídou*
- *terapia psoriatickej artritídy a systém. chorôb spojiva (LE)*
- **NÚ:** *supresia KD, GIT problémy, zvýšené riziko infekcie*

– **SELEKTÍVNE**

■ **LEFLUNOMID** (*Arava, Leflon, L. Sandoz*)

– **MÚ:**

- inhibícia aktivovaných T-buniek
- selekt. **imunomodulátor** → inhibícia syntézy purínov (inh. enz. *dihydroorotát dehydrogenáza*) (**metabolit**)
- zníženie syntézy IL-2, TGF- $\alpha$  a protilátok

– **LI:**

- zvýšenie tox. úč. hepatotox. liečiv a NSAID
- zvýšenie úč. tolbutamidu, inh. metabolizmu rifampicínu

– **NÚ:**

- hnačky, zvýšenie pečeň. transamináz, alopecia, zvýšenie hmotnosti, zvýšenie TK, hypokaliémia, kožné problémy

■ **CYKLOSPORÍN A** (*C. Mylan, Cyclaid, Equoral, Sandimmum*)

– *produk. plesňami Tolypocladium inflatum al. T. terricola*

– **MÚ:**

- väzba na *cyklofilín* → inhibícia *kalcineurínu*
- → inh. odpovede T-lymfocytov na antigénne podnety blokádou rec. pre IL-1 a IL-2;
- inhibícia uvoľňovania IL-2 a zníženie expresie IL-2 rec.
- zníženie aktivity B-buniek

– **NÚ:**

- nefrotoxicita (súv. s inh. *kalcineurínu*),
  - leukopénia a trombocytopénia; sterilita
- *terapia difúzných zápalov spojiva v mo*



- **TAKROLIMUS** (*Advagraf, Gecrol, Prograf, Protopic masť*)
  - *makrolidové ATB*
  - *100x vyšší imunosupresívny úč. ako cyklosporín A*
  - *neviaže sa na cyklofilín, ale na proteín **FKBP** → inhibícia kalcineurínu*
  
- **MYKOFENOLÁT MOFETIL** (*Mycofenor*)
  - *premena na aktívnu formu - **kys. mykofenolová***
  - *inh. inozínmonofosfát dehydrogenázy → supresia proliferácie T- a B-lymfocytov*
  - *terapia ochorení obličiek pri systémovom LE, pri RA zriedkavo*



## ■ MONOKLONÁLNE PROTILÁTKY

- vplyv na aktivitu cytokínov (TNF- $\alpha$  a IL-1, IL-6)
- → **etanercept** (Enbrel), **abatacept** (Orencia), **infiximab** (Remicade), **adalimumab** (Humira), **certolizumab** (Cimzia) a **golimumab** (Simponi)
- terapia rezistentných foriem RA
  - monoterapia al. kombinácia s metotrexátom
- možný výskyt infekcií a septických komplikácií (hl. v hornej časti dých. traktu)

## ■ INÉ

### – *organopreparáty*

#### ■ **D-glukóзамín** (*Bonartos, Dona, Glucomed*)

- *súčasť polysacharidových reťazcov v chrupavke a súčasť glukozaminoglykánov v synoviálnej tekutine*
- *podporuje syntézu fyziolog. GAG a proteoglykánov v chondrocytoch, a tvorbu kys. hyalurónovej v chondrocytoch*
- **I:**
  - ľahká až stredne ťažká osteoartritída kolena

#### ■ **adametionín**

- → *získava sa hydrolýzou chrupavky*

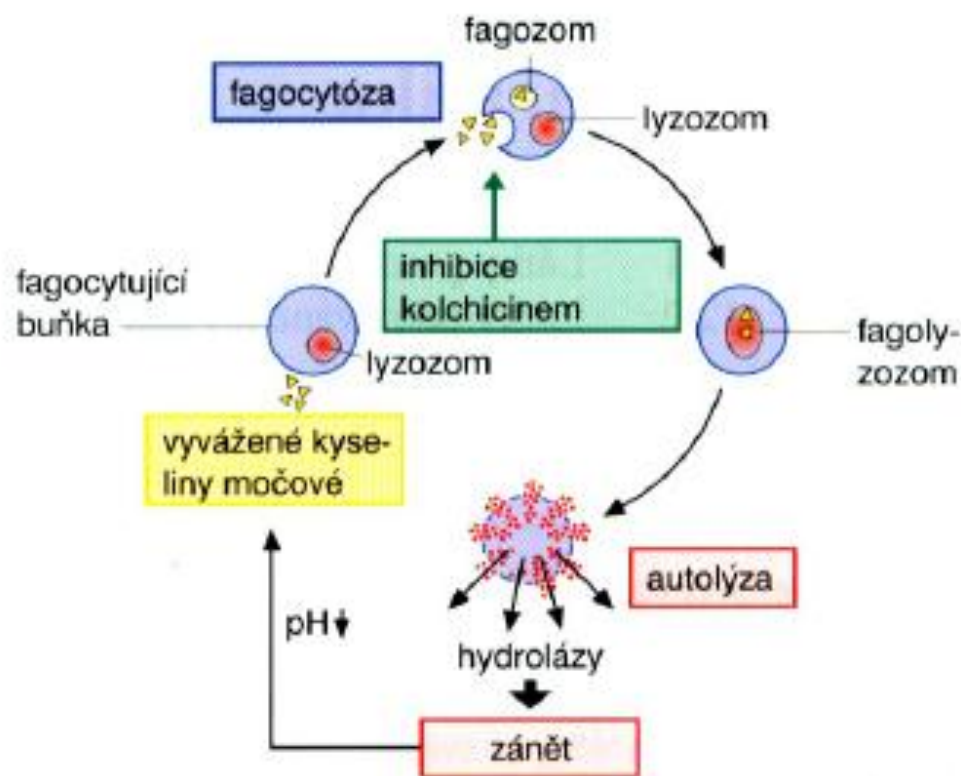
# ANTIURATIKÁ

## ■ DNA (*arthritis uratica*)

– *metab. ochorenie charakt. akútnymi záchvatmi zápalov jednotlivých kĺbov → spontánna remisia*

■ spôsob. poruchami metabolizmu kys. močovej → hyperurikémia, ukladanie kryštálov **urátu sodného** v tkanivách kĺbov → synovitída až artropatia

■ infiltrácia miesta zápalu granulocytmi, kt. fagocytujú kryštáliky → tvorba reakt. foriem kyslíka a poškodenie buniek → uvoľň. lyzozomálnych enz., LT a iných mediátorov zápalu (PG, IL-1) → zhoršenie zápalového procesu



**Obr. 12.1 Patofyziologie záchvatu dny a účinek kolchicinu.** Příčinou záchvatu dny je poškození lyzozomů, vyvolané fagocytovanými krystaly urátu, a uvolnění lyzozomálních enzymů. Kolchicin, léčivo při záchvatu dny, zabraňuje fagocytóze (viz str. 347).

– **príčiny hyperurikémie:**

■ **zvýšený prívod/tvorba kys. močovej**

- *geneticky podmienené metabolickou abnormalitou so zvýšenou produkciou kys. močovej*
- *na základe zvýšeného rozpadu buniek (nádor. och., terapia cytostatikami, terapia žiarením)*
- *nadmerný prívod potravín s obsahom purínov*

■ **znížené vylučovanie kys. močovej**

- *pri genet. podmienenej zníženej sekrécii v ren. tubuloch*
- *na základe inh. eliminačného mechanizmu (vyv. liekmi kyslého charakteru - diuretiká, niekt. NSAID, kys. nikotínová)*
- *vysoký príjem org. kys. potravou*

■ **terapia** - látky, kt.:

- *znižujú tvorbu kys. močovej = urikostatiká (alopurinol, febuxostat)*
- *zvyšujú vyluč. kys. močovej = urikozuriká (probenecid, benzbromaron, sulfinpyrazón)*
- *tlmia zápal (kolchicín, NSAID)*

■ **z klinického hľadiska:**

- *terapia akútneho záchvatu*
  - kolchicín, indometacín, ibuprofén, sulindak, kebužón, naproxén, GK
- *profylaxia záchvatov akútnej artritídy*
  - kolchicín, alopurinol, probenecid, sulfinpyrazón
- *liečba chronickej dny*
  - kolchicín, alopurinol, NSAID (ale nie ASA - interferuje so sekréciou kys. močovej v prox. tubule)

# L. TLMIACE ZÁPÁL

## – **KOLCHICÍN** (*Colchicum-Dispert*)

### ■ **MÚ:**

- väzba na tubulín a jeho depolymerizácia → porušenie b. funkcie (funkcie granulocytov) → zníženie ich migrácie do postihnutého miesta
- blokáda b. delenia väzbou na mitotické vretienko
- zníženie syntézy a uvoľň.  $LTB_4$
- inh. fagocytózy urátových kryštálov leukocytmi → tlmenie zápalu

### ■ **LI:**

- zvýšenie hepatálnej, renálnej, neuromuskulárnej a GÍT toxicity cyklosporínu A

■ **NÚ:**

- *intolerancia zo strany GIT (vracanie, bolesti, hnačka) - nie po i.v.*
- *pri chron. podávaní → aplastická anémia, myopatia, alopécia, nefrotoxicita a hepatotoxicita, možná supresia KD*
- *i.v. → pálenie v hrdle, krvavá hnačka, šok, hematúria a oligúria, depresia CNS*



# URIKOSTATIKÁ

## – **ALOPURINOL** (Milurit)

### ■ **MÚ:**

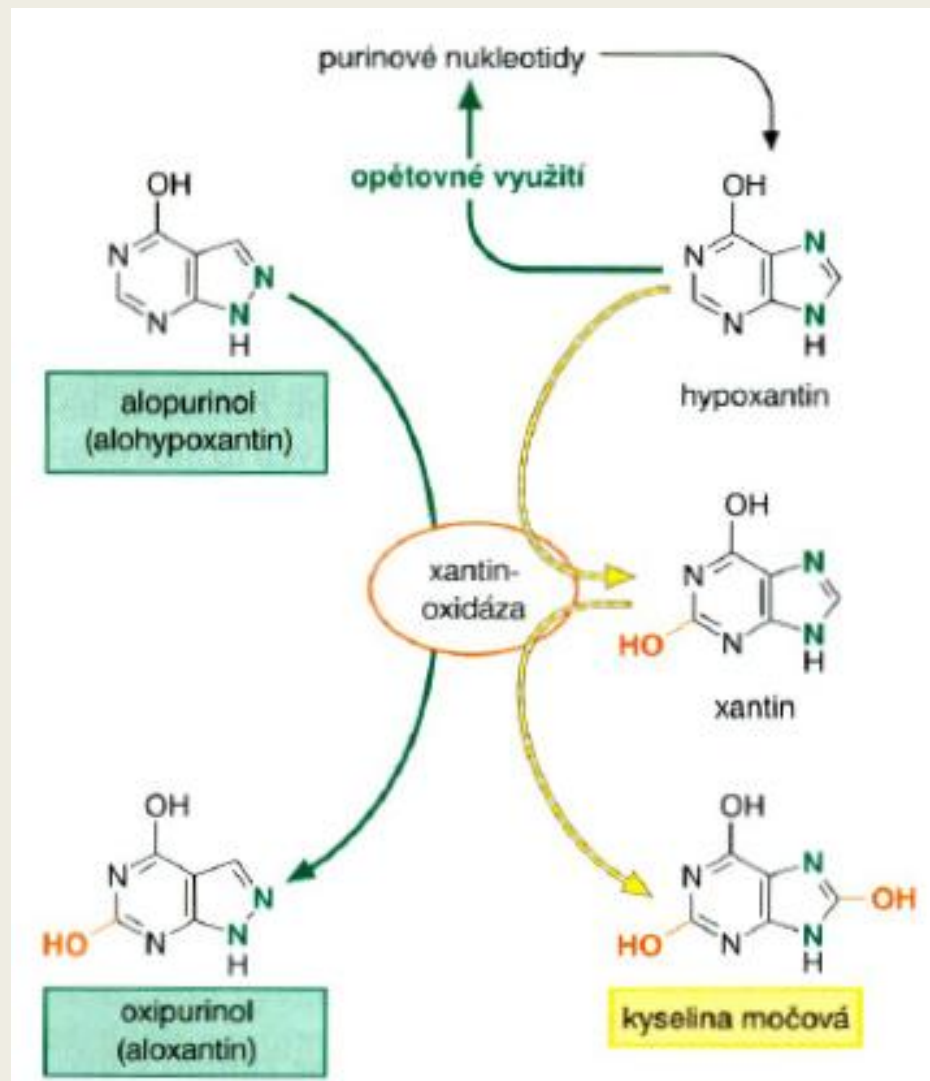
- kompet. antagonista **xantínoxidázy**, kt. konvertuje puríny na kys. močovú
- metab. xantínoxidázou na **aloxantín** → tiež inh. tohto enz.

### ■ **LI:**

- zníženie biodegradácie 6-merkaptopurínu, azatioprínu, cyklofosfamidu a kumarínových antikoagulancií → zvýšenie ich tox.

### ■ **NÚ:**

- alergické kožné reakcie (generaliz. vaskulitída), poruchy GIT, akútny záchvat dny na zač. terapie (komb. s NSAID a kolchicínom)



– **FEBUXOSTAT** (Adenuric)

■ **MÚ:**

– *nepurínový selekt. inh. xantínoxidázy → redukcia tvorby xantínu a kys. močovej (bez ovplyvnenia iných enz.)*

■ terapia chronickej hyperurikémie

■ **NÚ:**

– *poruchy funkcie pečene, hnačka, nausea, bolesti hlavy*

– **PEGLOTIKÁZA** (Krystexxa)

- injekčná forma

- **MÚ:**

- *katalyz. premenu kys. močovej na inertný metabolit - **alantoín** dobre rozpustný vo vode → ľahko sa vyluč. obličkami, a tým sa zníži hladina kys. močovej v sére*
- *vedľajšie produkty oxidácie sú  $H_2O_2$  a  $CO_2$*

- **I:**

- *chronická dna u pac. s erozívnym och. kĺbov a u pac., kt. nereagujú na terapiu inh. xantínoxidázy*

- **KI:**

- *pacienti s deficitom G6PD*

- **NÚ:**

- *nauzea, vracanie, kožné problémy, hyperglykémia, alerg. reakcie v mieste podania*

# URIKOZURIKÁ

## – **PROBENECID, BENZBROMARON**

### ■ MÚ:

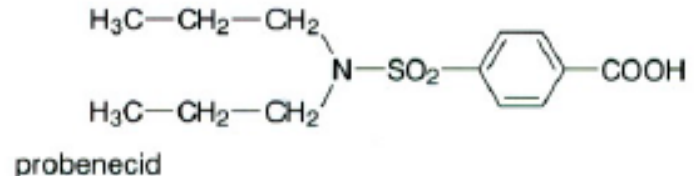
- *blokáda spätnej resorpcie kys. močovej v tubuloch → zvýšené vylučovanie*

### ■ NÚ:

- *GIT ťažkosti a kožné alerg. prejavy, hemolyt. anémia (u pacientov s deficitom G6PD)*
- *vysoké dávky → akútny záchvat dny a mech. poškodenie obličiek urát. kryštálmi*

## – **SULFINPYRAZÓN**

- silný urikozurický účinok
- zriedkavé použitie (vážne NU,



KONIEC