

Farmakoterapie revmatických chorob

Farmakologie Motol

Farmakoterapie v revmatologii

Tři linie:

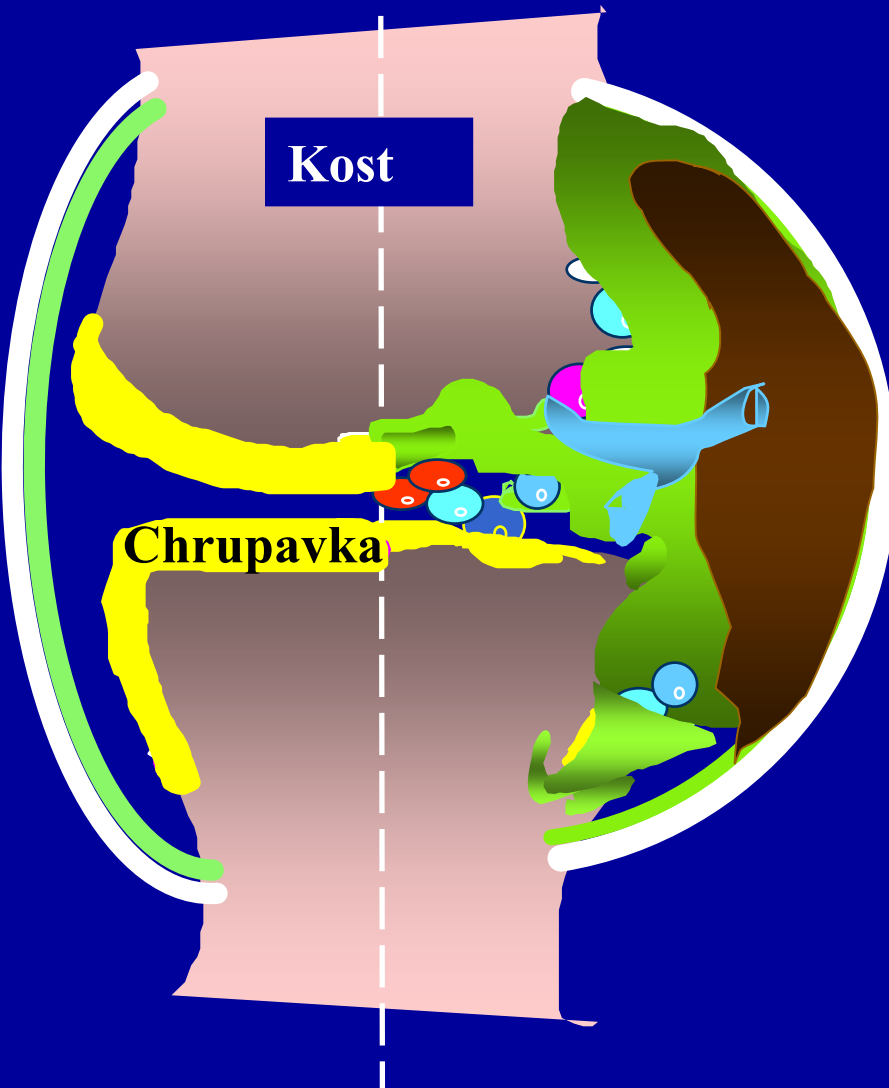
- Nesteroidní antirevmatika
- DMARDs
- Kortikosteroidy

Nově:

- Biologická léčba

**Normální
kloub**

**Revmatoidní
artritida**



**Proliferace
synoviálních
buněk**

**Infiltrace T a B
lymfocyty, PB,
Mø, F, NK, DC,
EC ...**

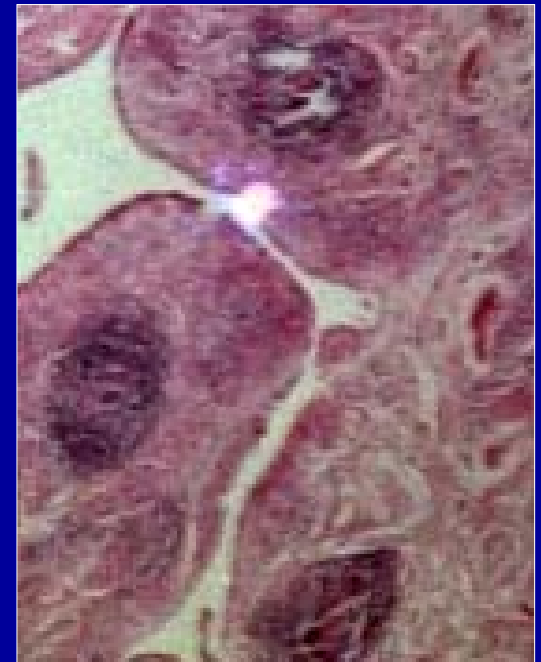
**Zvýšená
propustnost a
novotvorba cév**

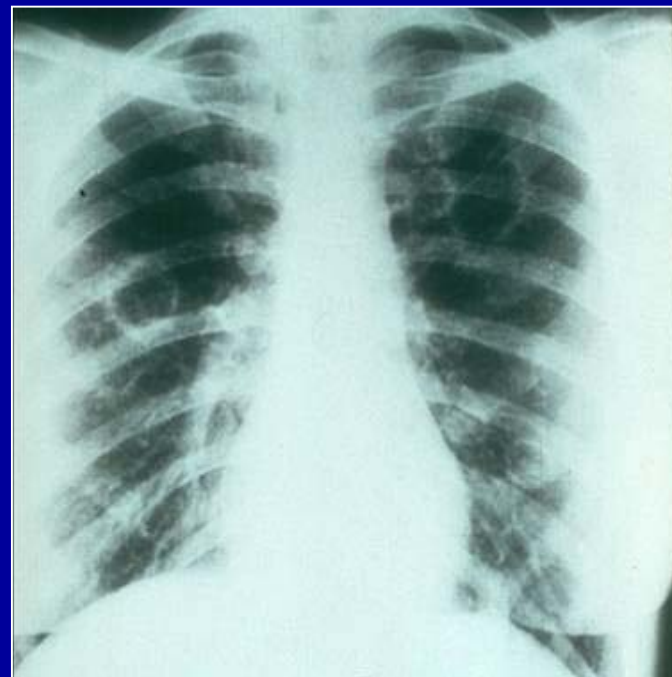
**Sekrece cytokinů,
autoprotilátek,
MMP**

**Destrukce
chrupavky
a kosti**

**Náhrada
fibrózní tkání**

Ankylóza





NSA-definice

- Farmaka s antiflogistickým, analgetickým a antipyretickým účinkem.
- Nejčastěji předpisovaná farmaka u všech RCH
- Indikace se rozšiřuje i mimo revmatologii:
 - *zánětlivá onemocnění v jiných lokalizacích*
 - *pooperační bolest*
 - *poúrazové stavy*
 - *migréna a jiné bolesti hlavy*
 - *renální kolika*

Mechanismus účinku NSA

1971 Sir John Vane: účinky aspirinu jsou podmíněny:

- inhibicí syntézy prostaglandinů (PG),
- v důsledku inhibice enzymu cyklooxygenázy,
- která konvertuje k.arachidonovou přes PGG na PGH (prostaglandin G resp.H)

Fosfolipidy buněčné membrány

↓ *Fosfolipáza A2* ← lipokortiny ← GK

Kyselina arachidonová

↓ *Cyklooxygenáza*

PGG₂

↓ *Peroxidáza*

PGH₂

TXA₂

PGD₂

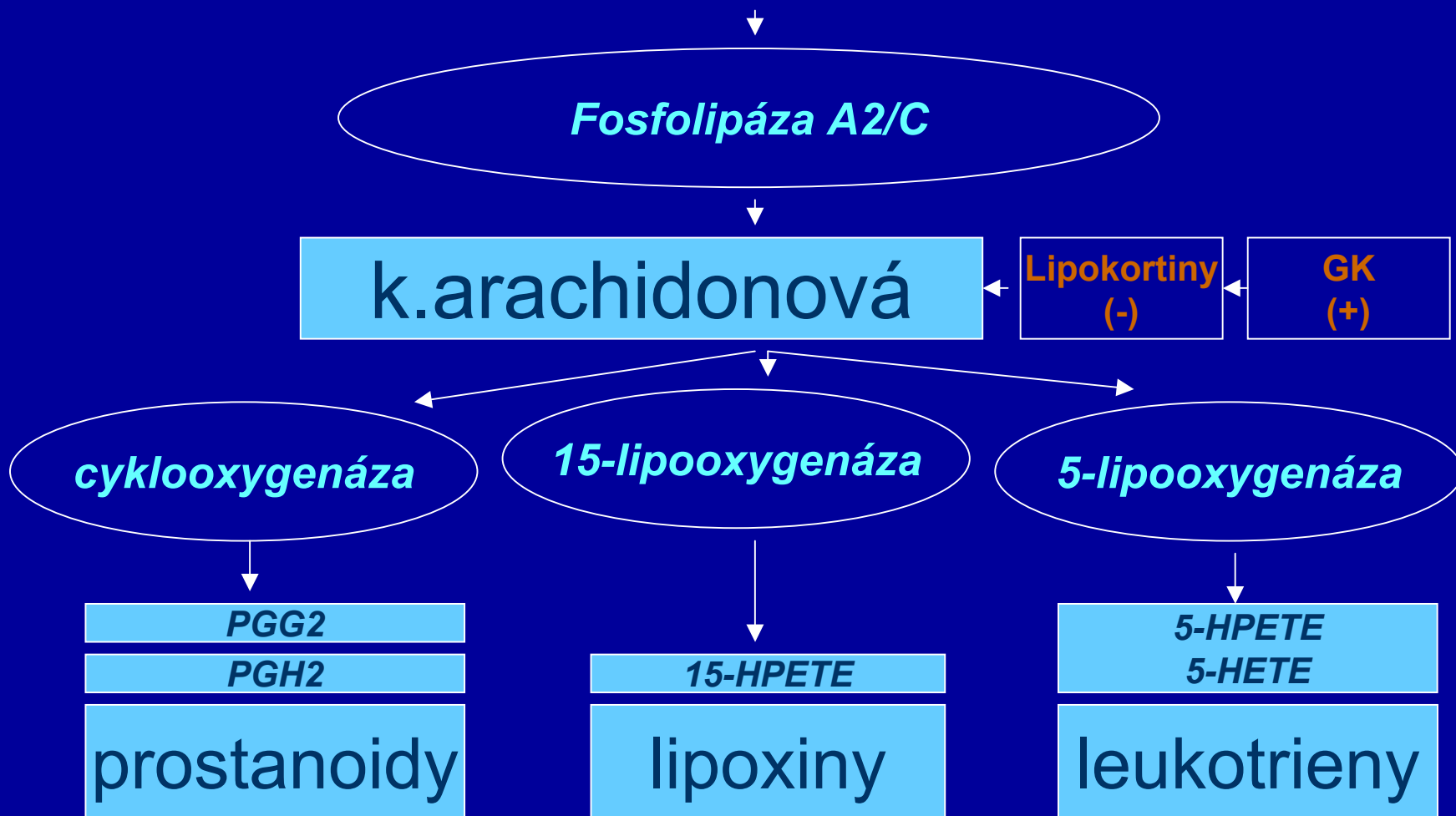
PGF_{2α}

PGE₂

PGI₂

COX

Fosfolipidy buněčných membrán



HPETE: kyselina hydroperoxyeikosatetraenová

HETE. kyselina hydroxyeikosatetraenová

Hlavní prostanoidy (PG)

- PGI_2 (prostacyklin): hlavní prostaglandin cévního endotelu.
Účinek: vazodilatace, antiagregace
- PGE_2 : hlavní prostaglandin mikrocirkulace.
- Účinek: vazodilatace, antiagregace (pouze PGE_1)
- PGD_2 : vazodilatace, antiagregace.
- $\text{PGF}_{2\alpha}$: vazokonstrikce
- TXA_2 : hlavní prostanoid trombocytů.
Účinek: vazokonstrikce, proagregace.

Podíl PG na vzniku projevů zánětu

(rubor, calor, tumor, dolor):

- vazodilatační účinek (PGE_2 , PGD_2)
- zvýšená permeabilita (PGE_2 , PGD_2)
- zvýšená agregabilita trombocytů (TXA_2)

Prostaglandin E_2 dále:

- má chemotaktický efekt na leukocyty
- zvyšuje produkci kolagenázy v makrofázích
- zvyšuje osteoklastickou aktivitu
- vyvolává horečku
- senzibilizuje receptory pro bolest

Fyziologické role prostanoidů

- v GIT: gastroprotektivní funkce
 - sekrece mucinu
 - sekrece bikarbonátů
 - perfúze žaludeční sliznice
- v cévním endotelu:
 - PGI₂: antiagregace, vazodilatace
 - TXA₂: proagregace, vazokonstrikce
- v ledvinách: kontrola perfúze a natriurézy
(za patologických okolností- hypovolemie)

Účinky NSA:

NSA inhibují obě funkce PG (prozántlivé i fyziologické).

Důsledek:

- **žádoucí účinky:** antiflogistický, analgetický a antipyretický a
- **Nežádoucí účinky:**
 - v GIT (NSA gastropatie)
 - v cévách (antiagregační efekt převažující inhibicí TXA_2)
 - v ledvinách (snížení perfúze za patologických stavů a retence natria).

Koncepce dvou izoform cyklooxygenázy

1990 Needleman, Masferrer, Garavito a j.:

- buňky monocyto-makrofágové linie syntetizují protein (enzym) s vlastností COX pod vlivem mediátorů zánětu (LPS, cytokiny, GH)

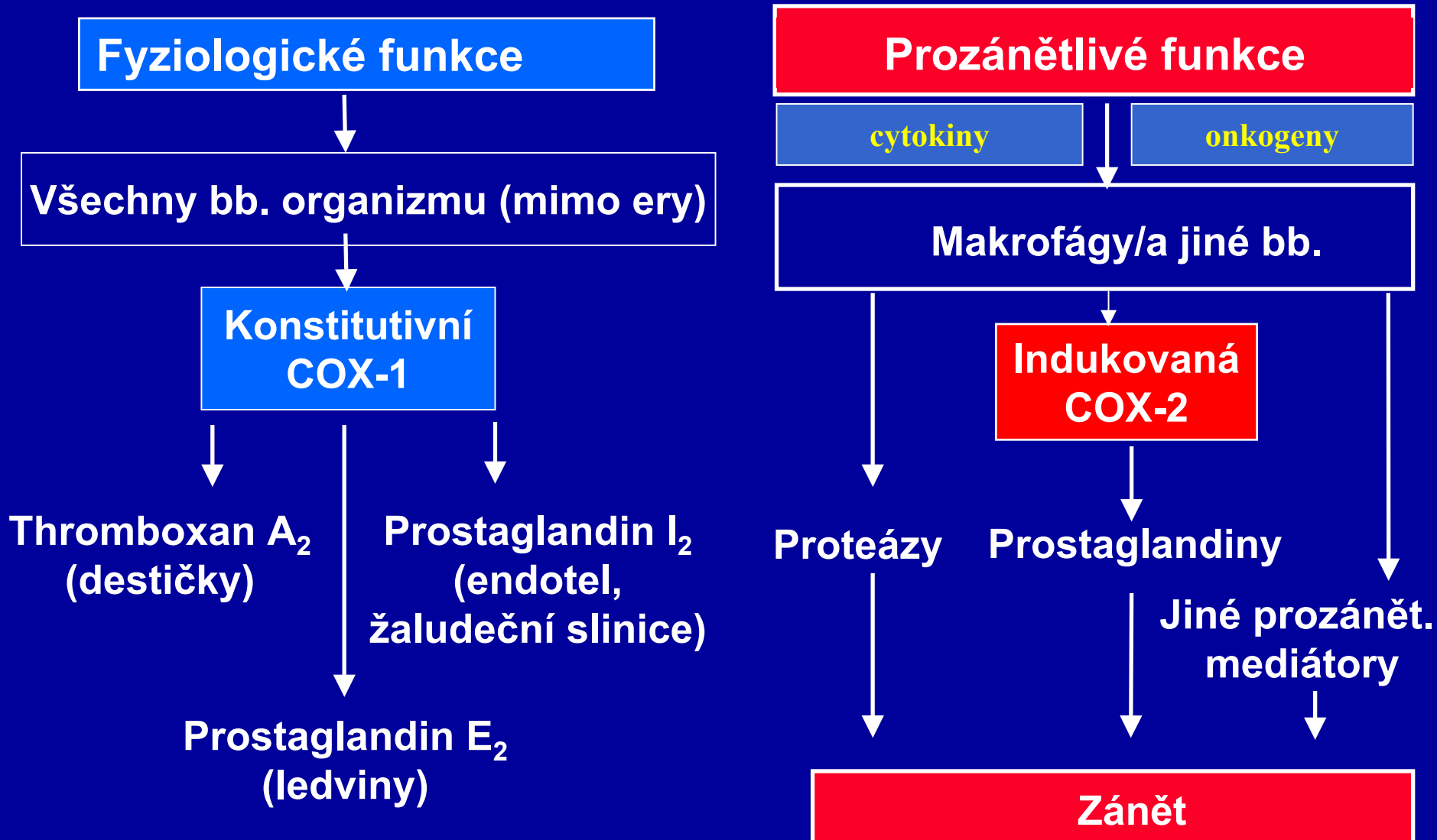
1991 Simons:

- klonováním tohoto enzymu byla prokázána existence druhé izoformy cyklooxygenázy- COX-2.

ROZDÍLY MEZI COX-1 A COX-2

- genetický kód:
 - COX-1: “house keeping gene family”
 - COX-2: “immediate early gene family”
- subcelulární lokalizace:
 - COX-1: endoplasmatické retikulum (vnitřní list lipidové dvojvrstvy)
 - COX-2: EP + jaderný obal (účast PG v regulaci genové transkripce-viz nález rcpt. pro PG v jádře buněk)

Koncepce dvou izoforem COX



Dělení NSA dle míry inhibice jednotlivých izoform COX

specifické inhibitory COX-1	<i>inhibují pouze COX-1</i>	aspirin v nízkých dávkách
nespecifické inhibitory COX	<i>inhibují ekvivalentně obě izoformy COX</i>	standardní NSA
preferenční inhibitory COX-2	<i>inhibují přednostně COX-2 (2-100x více)</i>	meloxicam nimesulid etodolac
specifické inhibitory COX-2	<i>inhibují převážně COX- 2 (>100x)</i>	celecoxib rofecoxib

Jiné mechanismy analgetického a protizánětlivého účinku NSA

- **inhibice syntézy leukotrienů**
- **inhibice syntézy NO** (*acetylace NO syntázy*)
- **inhibice fosfodiesterázy** (\uparrow IC cAMP \rightarrow *inhibice prozánětlivých buněčných fcí*):
 - *odpověď lymfocytů na stimulaci (produkce cytokinů...)*
 - *inhibice migrace, agregace a adheze PMN*
- **produkce a odstraňování aktivních kyslíkových radikálů**
- **uvolňování lysozomálních enzymů**
- **některé funkce buněčných membrán:**
 - *aktivita fosfolipázy C*
 - *vychytávání prekursorů prostaglandinů (AA)*

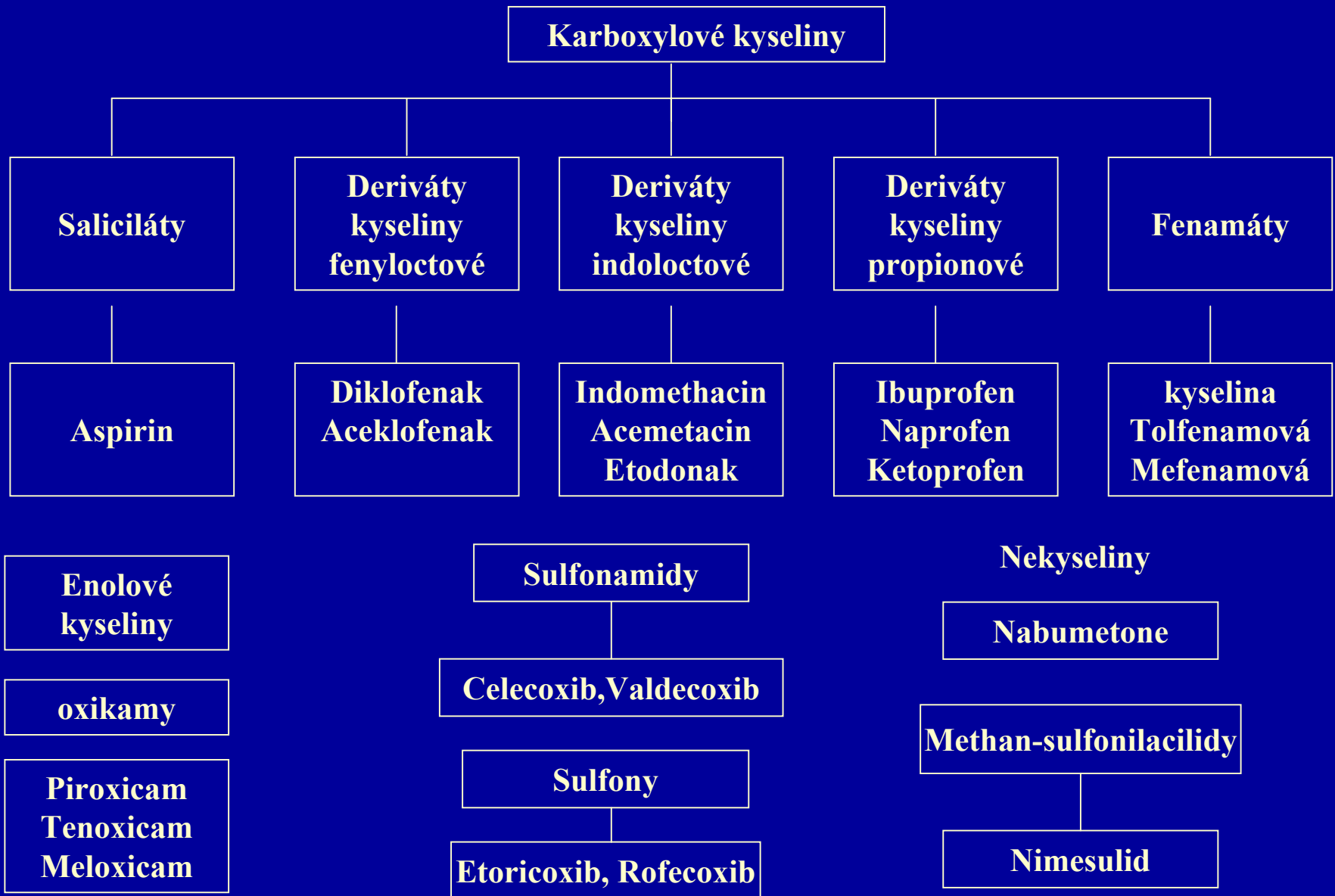
Společné vlastnosti nesteroidních antirevmatik

- Antiflogistický účinek
- Analgetický účinek
- Antipyretický účinek
- Kyselé charakter
- Rozpustnost v tucích
- Vazba na plazmatické bílkoviny
- Blokáda syntézy prostaglandinů v makrofágách a fibrocytech
- Blokáda syntézy tromboxanu v trombocytech
- Blokáda syntézy prostacyklinu v endotelových buňkách

Symptomatické působení NSA

- Ústup bolesti
- Zkrácení ranní ztuhlosti
- Zmírnění lokálního kloubního nálezu – artritidy
- Zlepšení pohybové funkce postiženého kloubu
- Optimalizace kvality života

Klasifikace podle chemického složení



NSA podle délky biologického poločasu

Krátký
(< 6 hod)

střední
(6-14 hod)

dlouhý
(≥ 15 hod)

aspirin	0,25	naproxen	14,0	piroxicam	57,0
diclofenac	1,1	diflunisal	13,0	meloxicam	20,0
ibuprofen	2,1	celecoxib	11,2	nabumeton	26,0
indometacin	4,6	-----		rofecoxib	17,0
flurbiprofen	3,8	Diclofenac duo	12 h	-----	
tiaprofenová kys.		3,0	Diclofenac ret.SR		24 h
nimesulid	4,7		Profenid SR		24 h

Galenické formy NSA

- perorální - rychlý nástup účinku
 - normální formulace
 - retardované formy
- čípky
- injekce
- lokální léčba - masti
 - gely
 - spreje
 - roztoky
 - náplasti

NSA pro lokální použití

Galenická forma	příklady
-----------------	----------

Masti	Veral ung.®
-------	-------------

Krémy	Ibuprofen krém ®
-------	------------------

Gely	Fastum gel ®, Voltaren
------	------------------------

Emulgel ®	
-----------	--

Spreje	Elmetacin ®
--------	-------------

Náplasti	Flector ®
----------	-----------

GD toxicita-

symptomy asociované s peptickým vředem

V žaludku a duodenu:

- dyspepsie
- eroze
- vřed
- komplikace vředu:
 - ⇒ perforace
 - ⇒ obstrukce
 - ⇒ krvácení

*(Caruso, Bianchi-Porro, BMJ 1980:
GD léze u 31% z 249 pac.,
užívajících NSA 1 r.)*

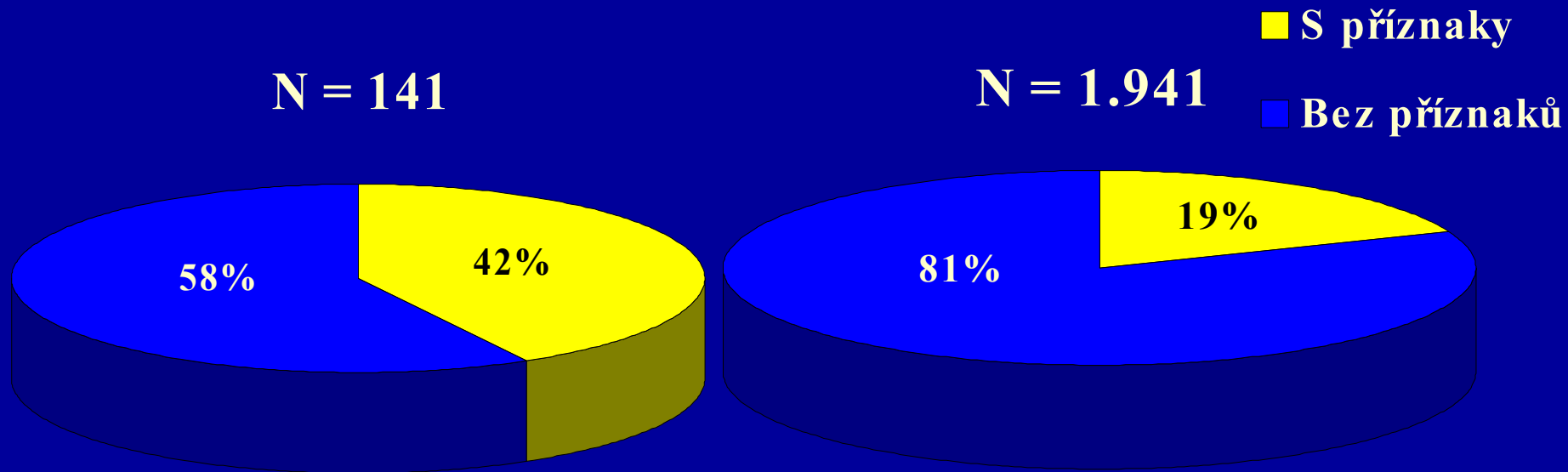
V jiných lokalizacích:

- v jejunu
- v ileu
- v tlustém střevě
- komplikace:
 - ⇒ perforace
 - ⇒ malabsorbce
 - ⇒ obstrukce

*(obstruktivní valvulární léze
v terminálním ileu,
spojené se zvýšenou mortalitou)*

GI příhody* v souvislosti s NSA

Většina nemocných je bez zjevných příznaků



Armstrong, Blower,
GUT. 1987; 28, 527-532

Singh et al. Arch Intern Med.
1996; 156, 1530-1538

* Krvácení, perforace a pylorická obstrukce

Rizikové faktory NSA gastropatie

	RR (95% CI)
• peptický vřed v anamnéze.....	5 - 10
• věk > 60 r.	4 - 5
• kombinace NSA	4 - 5
• současné užívání antikoagluancií .	2 - 4
• pohlaví (muži vs. ženy)	2 - 3
• užívání kortikosteroidů	1,5 - 2
• konzumace alkoholu	1,5 - 2
• kouření cigaret	1,3 - 1,5

Kardiovaskulární toxicita

- Koxiby nemají antiagregační aktivitu
- Antiagregační aktivita nesepecifických NSA se významně liší
(naproxen 93, ASA 92, ibuprofen 60, diklofenak 40%)
- Vlastní protrombot. potenciál koxibů?
(inhibice prostacyklinu)
- Při přechodu z nesepecifických na specifická NSA nutno zohlednit riziko manifestace AS komplikací u rizikových osob.

Hematologická toxicita

- agranulocytóza
- anemie - aplastická ("pure red cell anaemia")
- hemolytická
- Trombocytopenie

Vzácné, ale významná příčina smrti v souvislosti s NSA

(16 úmrtí / 1 milion- FDA advisory committee- Arthritis Rheum 1985; 28)

- porucha agregace trombocytů
(všechna NSA s výjimkou COX-2 selektivních)
 - aspirin irreverzibilně
(normalizace 4 dny po přerušení aspirinu)
 - ostatní NSA reverzibilně
(normalizace 3 poločasy po přerušení NSA)

Toxicita v oblasti CNS

Závisí na pH nesteroidního antirevmatika

($\downarrow \text{pH} \Rightarrow \downarrow \text{dissociace} \Rightarrow \downarrow \text{rozpustnost} \Rightarrow \uparrow \text{prostupnost lipid. membránami}$)

- bolesti hlavy (*indometcin*)
- aseptická meningitis (*ibuprofen u SLE*)
- apatie a poruchy nálady
- "centrálně" podmíněná nausea
(*non-ulcerózní dyspepsie*)
- tinitus (*aspirin- dávkově závislý jev*)

Chorobu modifikující látky

Chorobu modifikující léky RA (DMARDs)

antimalarika

methotrexát

solí zlata

azathioprin

sulfasalazin

cyklofosamid

penicilamin

cyklosporin

leflunomid

etanercept

infliximab

adalimumab

Kombinace DMARDs

Dokázaný účinek

MTX + antimalarika

MTX + SAS +
antimalarika

MTX + Cyklosporin

MTX + SAS

SAS + Cyklosporin

MTX + etanercept

MTX + infliximab

MTX + leflunomid

MTX + adalimumab

Pravděpodobně účinné

MTX + inj. zlato

SAS + antimalarika

Antimalarika

Toxicita

- makulární poškození
- vzácné u pacientů do 40 let věku
- vzácné u pacientů bez předchozí oční choroby

Kontrola

- oční každých 12 měsíců u dospělých u dětí každých 6 měsíců
- laboratorní: žádná

Imunosupresiva

Methotrexát v léčbě RA (I.)

- nejčastěji používaný lék ze skupiny DMARDs
- 2 x delší léčba MTX než jinými DMARDs
- indikací časná RA i pozdní a refrakterní RA
- rychlý nástup účinku
- navození remise vzácné
- různé formy podávání (p.o., s.c., i.m.)
- vhodný lék do kombinací (s klasickými DMARDs i biologickými léky)
- relativně levná léčba

Methotrexát v léčbě RA (II.)

- dávkové rozpětí 7,5 - 30 mg týdně
- efekt závislý na dávce
- suplementace kys. listovou snižuje toxicitu
- hepatotoxicita zvládnutelná (monitorování - zásady,
definice „závažného zvýšení JT“, vzácné trvalé poškození)
- plicní nežádoucí účinky vzácně
- možnost nepřerušovat léčbu MTX „kolem“ operací
- onkogenicitu neprokázána

CsA-

Cyklosporin A

**blokuje časnou f. aktivace T-ly.⇒
potlačení gén. transkripce cytokinů:**

- IL-2,
- IL-4
- IFN-gama.

**Př. protizánětlivý účinek inhibicí uvolňování zánět.
mediátorů z imunokompetentních bb.**

Indikován u:

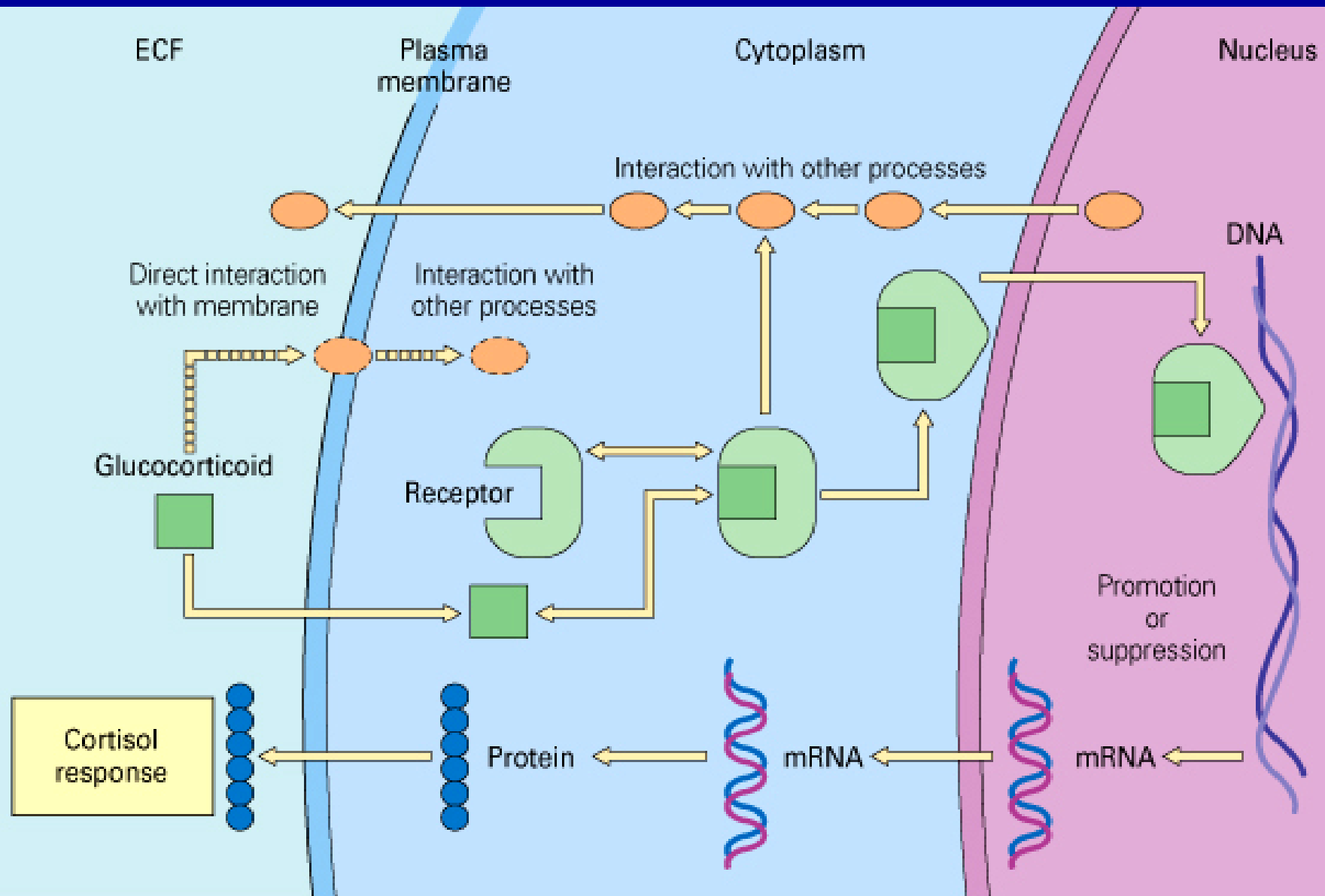
- RA, SpA
- SOP (SLE),

Renální insuficience

- Anemie
- Hypertenze

Glukokortikoidy

Účinek glukokortikoidů



Fyziologické účinky glukokortikoidů

Protizánětlivé:

Ovlivnění periferních lymphocytů
(množství, distribuci a aktivace funkcí)

Inhibice fosfolipasy A_2

Imunosupresivní:

Snížení počtu imunokompetentních buněk
(lympho, Eo, Baso, Mono/Makrofagy)

Stabilisace lysosomálních membrán

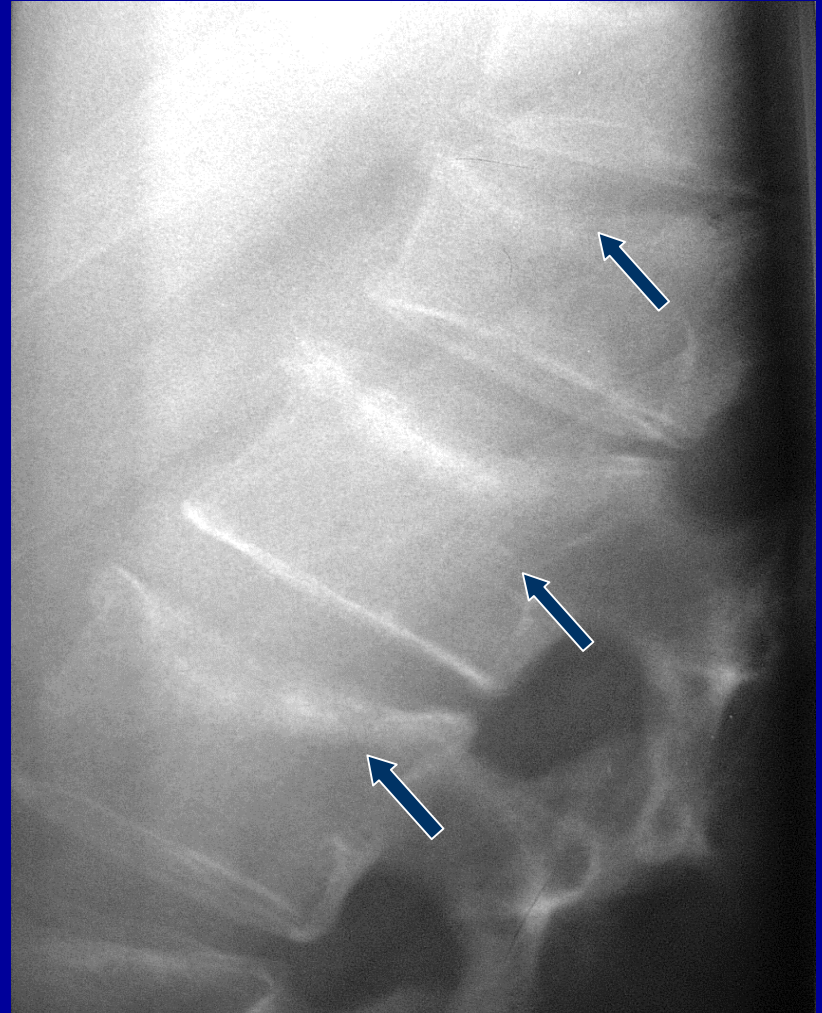
Inhibice účinku komplementu

Snížení produkce protilátek

Nežádoucí účinky kortikoidů

1. Osteoporosa
2. Zhoršení metabolismu glukosy (manifestace diabetes melitus)
3. Kardiovaskulární účinky (hypertense, urychlení rozvoje atherosklerosy)
4. Účinky na oko: rozvoj katarakty, glaukom
5. Psychiatrické účinky: aktivace psychozy

Osteoporóza vyvolaná klukokortikoidy



Nejčastěji používané glukokortikoidy

GC	Ekvivalent dávky per os (mg)	Plasmatický poločas (min)	Relat. proti- zánětlivý účinek	Relativní mineralo- kortikoidní účinek
kortisol	20	90	1	1
prednisolon	5	200	4	0,8
metylprednisolon	4	200	5	0,5
triamcinolon	4	200	5	0
dexametason	0,75	300	25	0

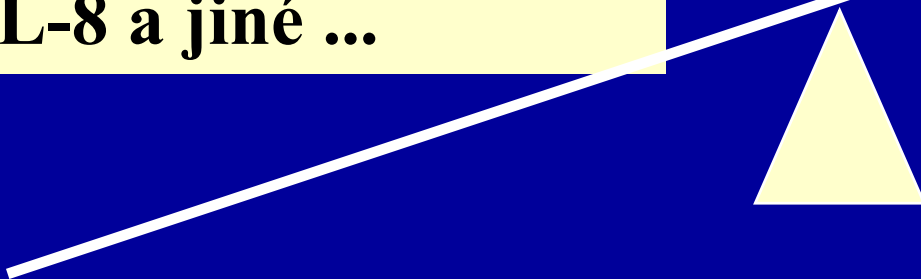
Rozdělení glukokortikoidů podle délky účinku

- **Krátkodobě působící** (24-36 hodin):
 - Hydrokortison
 - Methylprednisolon
 - Prednison
- **Středně dlouho působící** (48 hours)
 - Triamcinolon
 - Parametason
- **Dlouhodobě působící** (>48 hours):
 - Betametasone
 - Dexametasone

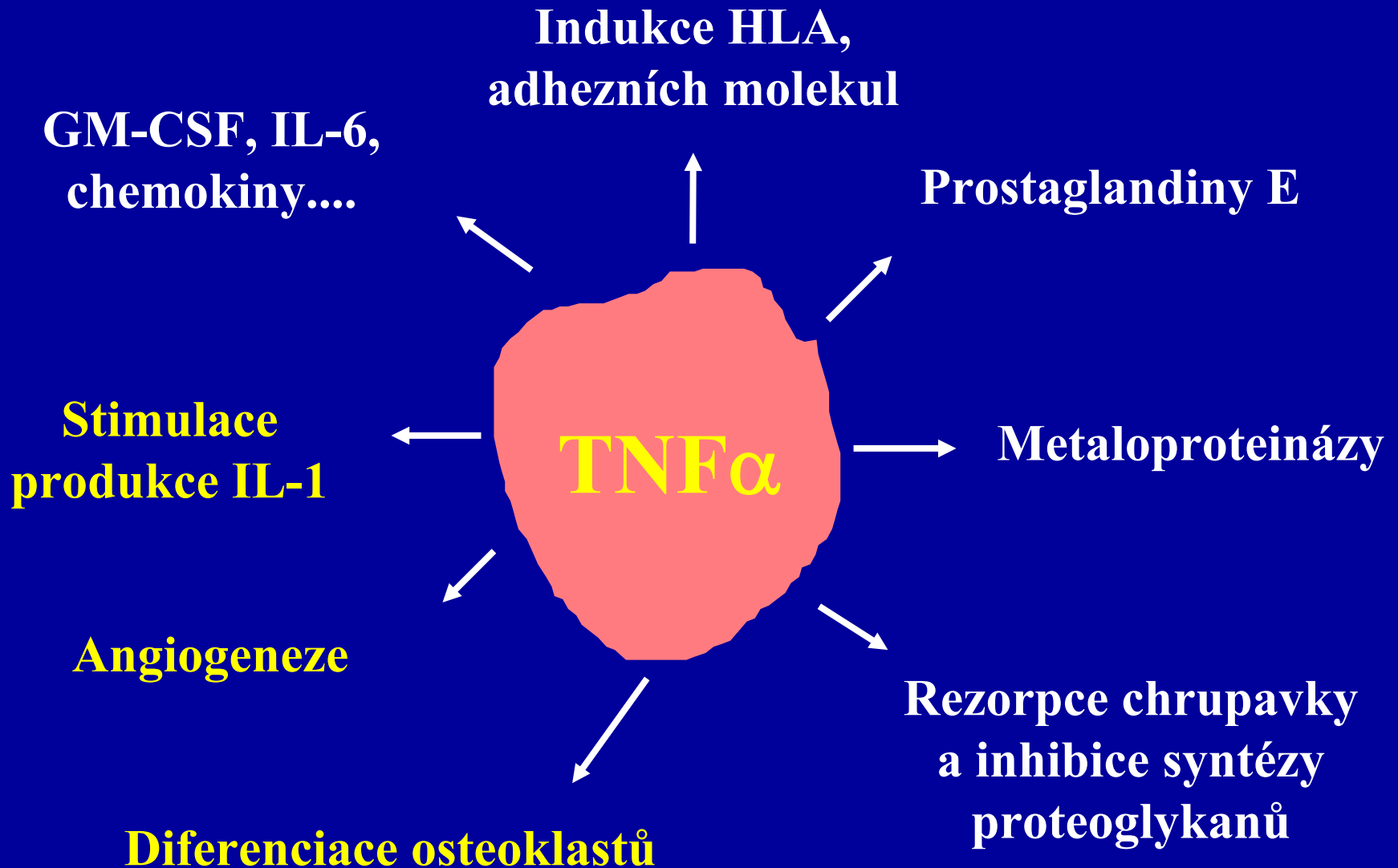
Nerovnováha mediátorů u RA

TNF- α , IL-1, IL-6,
IL-12, IL-15, IL-16,
IL-17, IL-18, MMP,
IL-8 a jiné ...

sTNF-R, IL-1Ra,
IL-10, IL-4, IL-11,
IL-13, TIMP, IL-18bp,
IFN- β a jiné ...

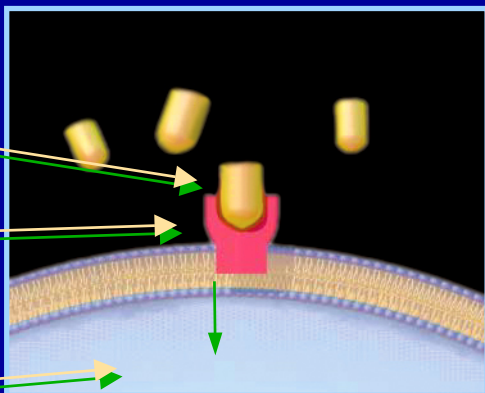


Centrální role TNF alfa u synovitidy



Možnosti anticytokinové léčby

Normální interakce

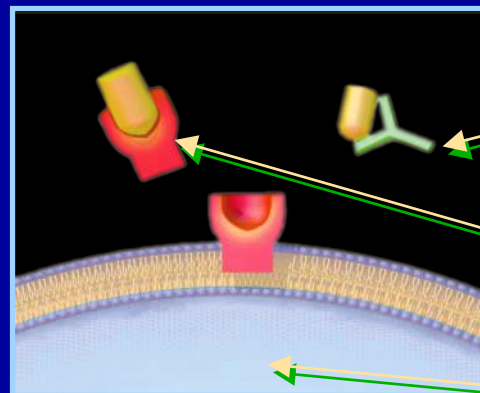


Prozánětlivé
cytokiny

Cytokin.
receptor

Zánětlivý
signál

Neutralizace cytokinů

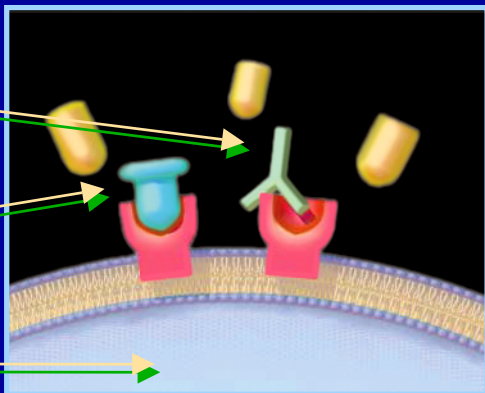


Monoklonální
protilátka

Solubilní
receptor

Žádný signál

Blokáda receptorů

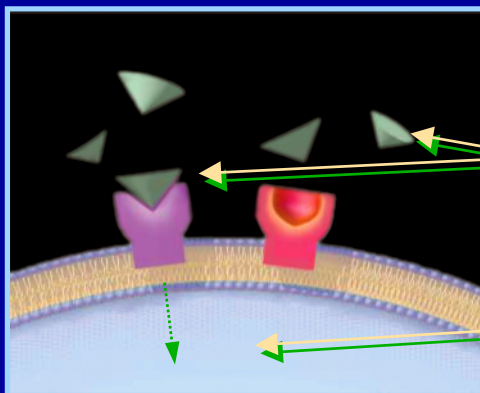


Monoklon.
protilátka

Receptorový
antagonista

Žádný signál

Aktivace protizánětl. mechanizmů

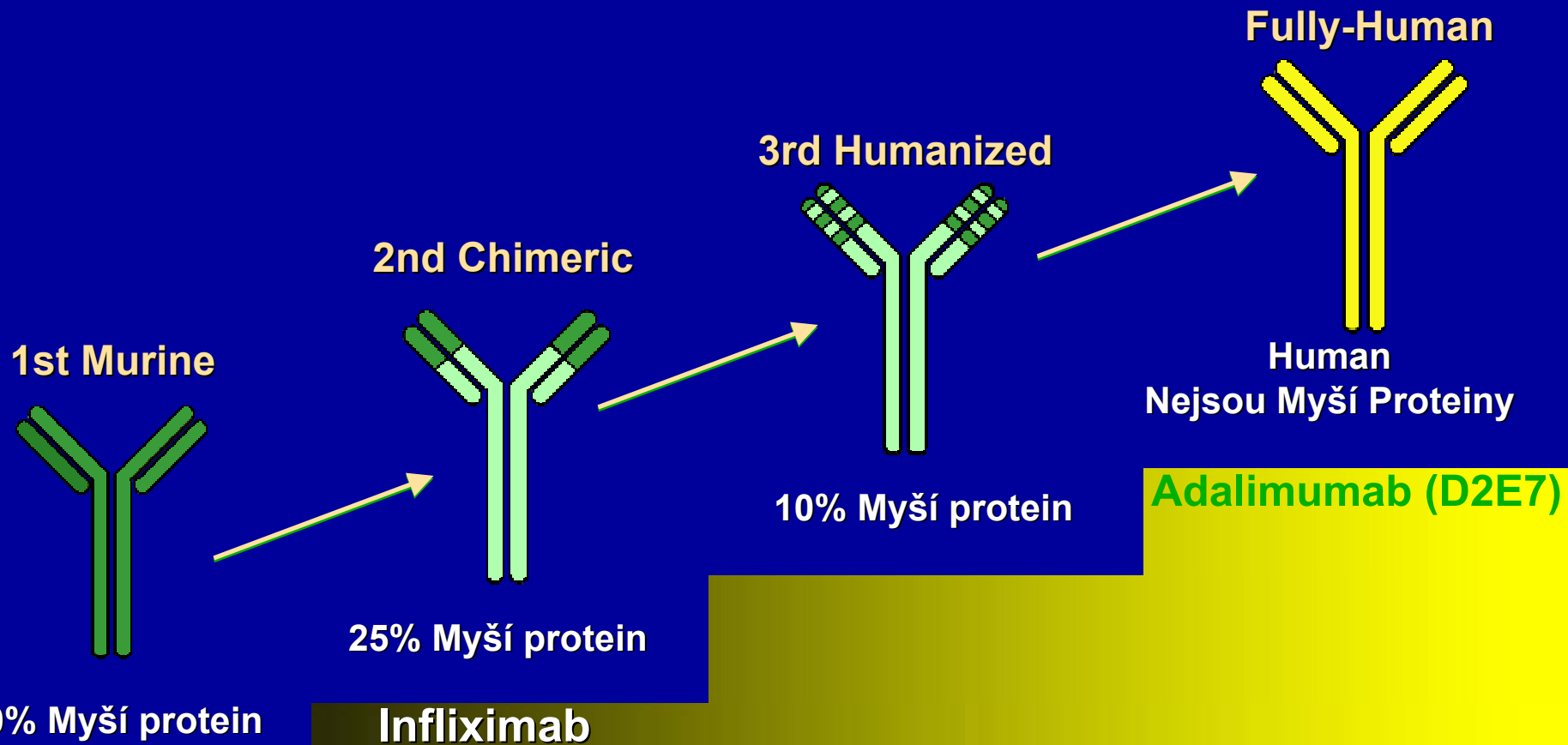


Protizánětlivý
cytokin

Suppress
prozánětlivých
cytokinů

*Adaptováno dle Choy EHS, Panayi GS. N Engl J Med. 2001;344:907–916.
Copyright © 2001 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.*

Generace protilátek TNF α



Etanercept (ENBREL)

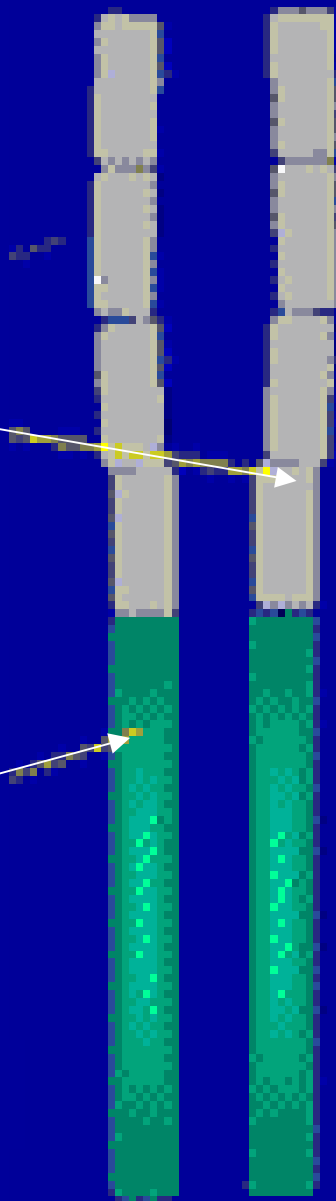
Dimerický r. humánní solubilní receptor pro TNF α fúzaný s lidským Fc fragmentem IgG1

s (p75) TNF-RI

Lidský Fc - IgG1

1000x větší neutralizační kapacita než přirozený receptor

Knight DM, et al. *Mol Immunol* 1993; 30(16):1443-53.

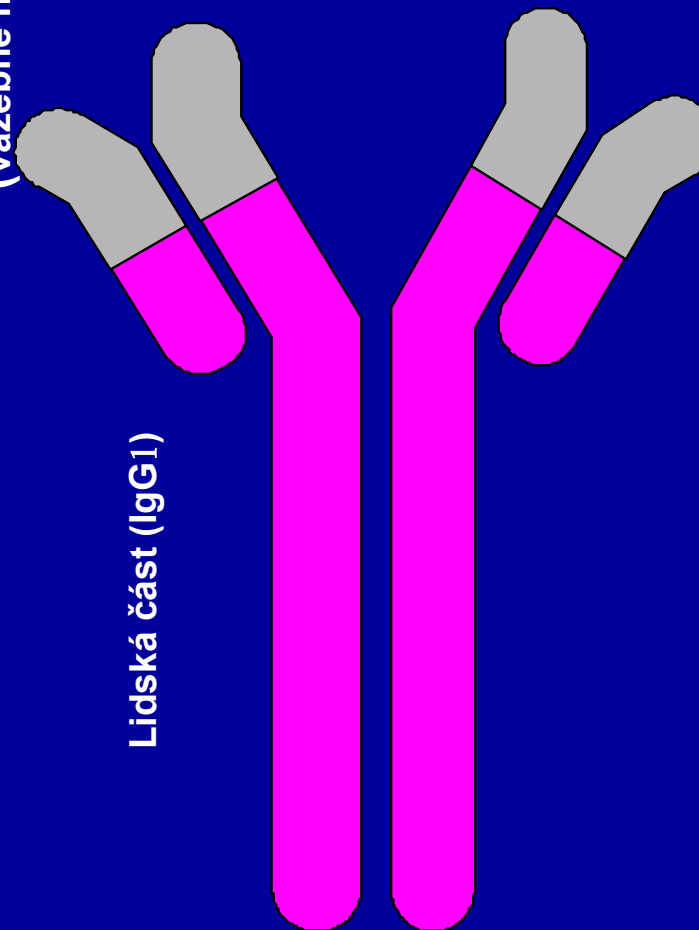


Myší část
(vazebné místo pro TNF α)

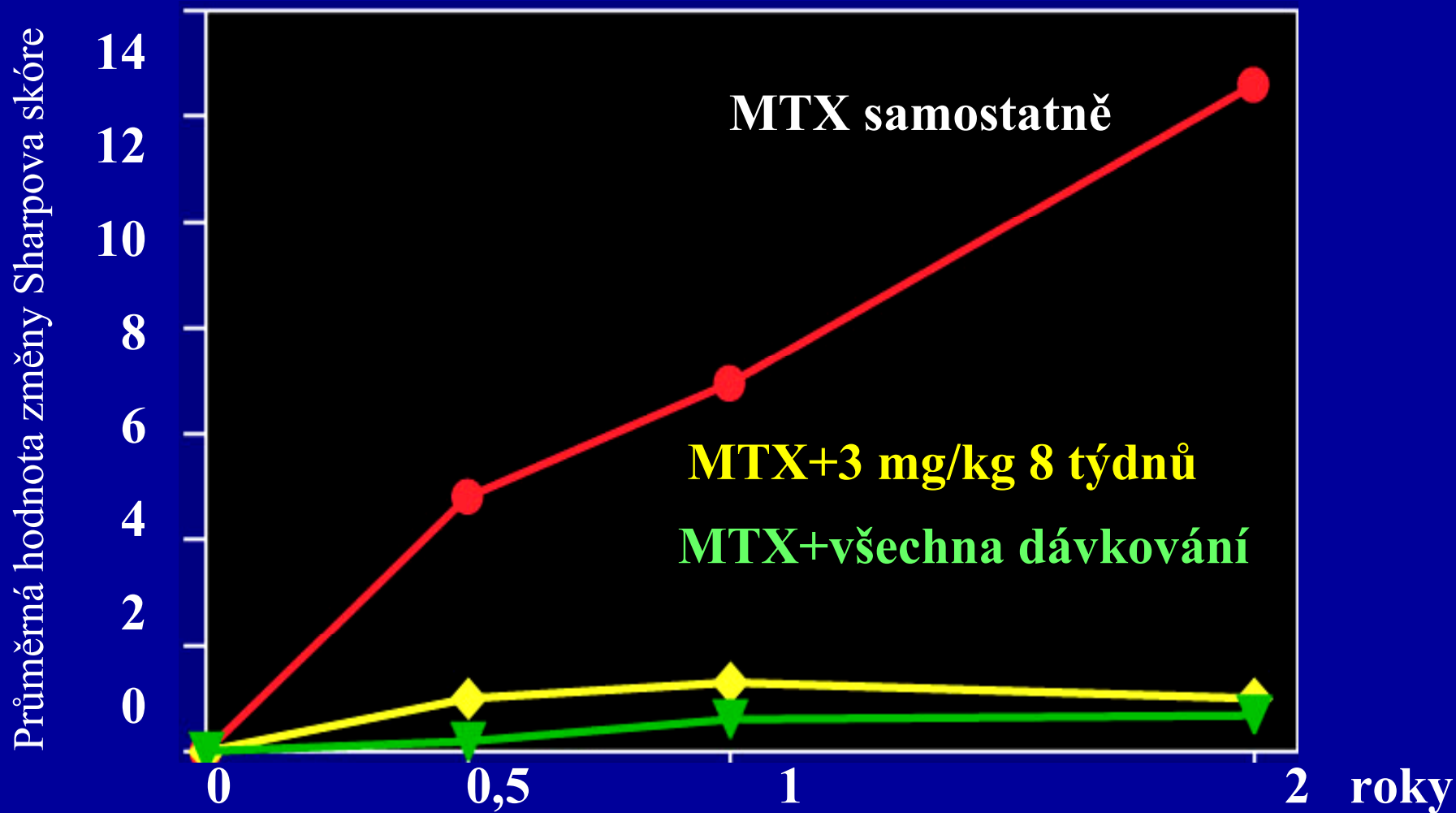
Infliximab (REMICADE)

Lidská část (IgG1)

chimerická (myší/lidská)
IgG1monoklonální Ab.



Účinnost léčby hodnocena rtg. nálezem po 102 týdnech sledování - ATTRACT



Toxicita TNF α blokujících léků

- infekce
- pancytopenie a aplastická anémie
(5 úmrtí)
- demyelizační onemocnění (?)
- autoimunitní onemocnění (?)
- tumory (?)

Léčba osteoporózy

Pokročilá gonartróza



Terapie OA

1) Konzervativní

- nefarmakologická (režim, rehabilitace- pomůcky, fyzikální th)

- farmakologická A) symptomatická

Rychle působící

NSA p.o. + místní

analgetika

i.a.

Pomalů působící

(SYSADOA)

glukosamin sulfát (DONA)

chondroitin sulfát (Condrosulf)

k. hyaluronová (Hyalgan, Synvisc...)

diacerhein (Arthrodar)

B) strukturu modifikující

(SYSADOA) ???

Experimentální léčba (TET, inhibitory MMP, bisfosfonáty)

2) Chirurgická



Terapie dny

- přesná diagnóza
- charakteristika nemoci a asociovaných onemocnění
- akutní dnavý záchvat
- chronická dna

Terapie akutního dnového záchvatu

- **NSA – nesteroidní antirevmatika
(včetně COX-2)**

intraartikulární kortikoidy

systemové kortikosteroidy

syntetické ACTH

perorální kolchicin

i.v. kolchicin – není doporučen

Možné dávkování NSA u akutního dnavého záchvatu

NSA	Iniciální dávky (1-2 dny)	Po částečné úlevě (2-4 dny)	Po odeznění bolesti (5-do odeznění)
Indometanic	4 x 50 mg	3 x 50 mg	1 – 3 x 25 mg
Diclofenac	3 x 50 – 75 mg	3 x 25 mg	1 – 2 x 25 mg
Ibuprofen	3 x 800 mg	3 x 600 mg	1 – 3 x 400 mg
Naproxen	2 x 500 mg	2 x 250 mg	1 x 250 mg
Rofecoxib	1 x 50 mg	1 x 25 mg	1 x 12,5 – 25 mg
Celecoxib	2 x 400 mg	1 x 200 mg	1 x 100 – 200 mg
Etoricoxib	1 x 120 mg	1 x 90 mg	1 x 60 mg

Indikace pro léčbu snižujícími urikémií

- opakované ataky závažné dny
- přítomnost tofů
- chronická dnavá artritida
- ataky urolithiázy (pouze alopurinol)
- nadprodukce kyseliny močové (pouze alopurinol)
- preventivní vyšetření pacientů s plánovanou léčbou hematologické malignity

Strategie snížení urátů

- **Zvýšení renální exkrece**
 - urikosurika
- **Redukce tvorby kyseliny močové**
 - dieta
 - inhibitory xanthinoxidázy
- **Konverze kyseliny močové na allantoin**
 - preparáty urikázy