



Léčiva používaná v revmatologii

REVMATOIDNÍ ARTRITIDA, OSTEOARTRÓZA, DNA

Revmatoidní artritida

Autoimunitní onemocnění s těžkým průběhem

Kaskáda přemrštěných **imunitních reakcí** → poškození kloubů a orgánů

Zvýšená propustnost cév

- zánětlivá infiltrace synoviální membrány
- ztloustnutí membrány
- granulační tkáň, která prorůstá a ničí okolní chrupavku a kost

Příznaky: bolestivé otoky, ztuhlost kloubů, deformace

Cíl léčby: snížení aktivity nemoci a zpomalení destruktivních kloubních změn

Osteoartróza

Degenerativní onemocnění kloubů

Zánět nemusí být přítomen, vzniká druhotně

Destrukce kloubní chrupavky na základě **poruchy metabolismu chrupavky**

- Zvýšené působení prozánětlivých cytokinů – inhibice anabolických dějů
- Zvýšená exprese enzymů degradujících chrupavku

Léčiva v revmatologii

1) Nesteroidní antiflogistika

2) Glukokortikoidy

3) Chorobu modifikující léčiva (DMARDs) – revmatoidní artritida

4) Biologická léčiva

5) Symptomatic slow activity drug of osteoarthritis (SYSADOA) – osteoartróza

6) Léčiva používaná u dny

▫ Terapie akutního zánětu

▫ Antiuratika

} útlum imunitních procesů

→ cílený účinek proti TNF- α

→ útlum zánětu a bolesti, fagocytózy krystalů

→ snížení hladiny kyseliny močové

Nesteroidní antiflogistika

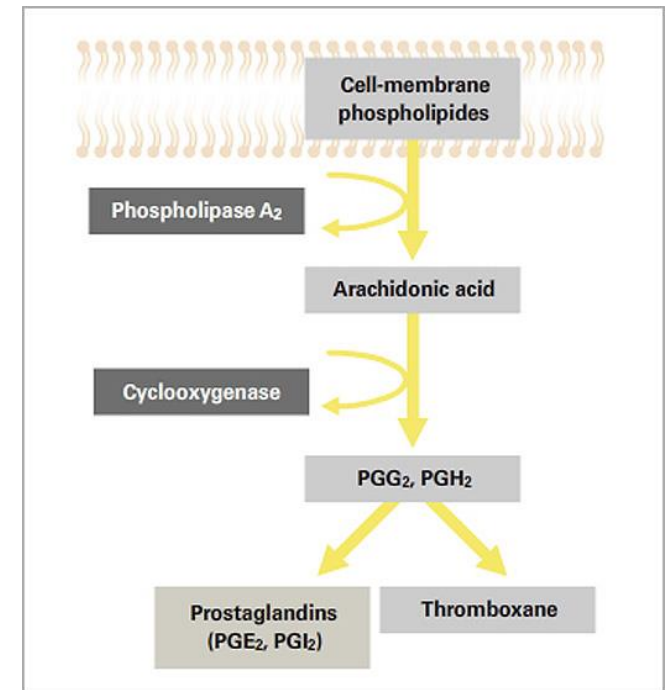
Analgetický, antiflogistický, antipyretický a antiagregační účinek

MÚ: inh. **cyklooxygenázy (COX)** a syntézy prostaglandinů

- COX-1 (konstituční – fyziologická), COX-2 (indukovatelná – při patologických stavech)

NÚ:

- **GIT** – krvácení, ulcerace
- Poškození ledvin (snížení průtoku), jater
- **CNS** – ušní šelest, závrať, poškození zraku (vysoké dávky)
- Kůže – vyrážky, fotosenzitivita
- Poruchy krve tvorby, zvýšená **krvácivost**
- Bronchospasmus



Nesteroidní antiflogistika

Slabé kyseliny

Velmi dobrá biologická dostupnost

Vysoká vazba na plazmatické bílkoviny

LI: mohou vytěsňovat z vazby na plazmatické bílkoviny

- Warfarin, sulfonamidy, deriváty sulfonylurey

KI: vředová choroba, astma, poruchy srážlivosti krve, 3. trimestr gravidity

Nesteroidní antiflogistika

Deriváty kyseliny octové – silný účinek

- **Indometacin**
 - Časté NÚ
 - **Krátkodobé** použití u akutních stavů
 - Čípky, lokální aplikace (gel, sprej, oční kapky)
- **Diklofenak**
 - Draselná sůl: rychlejší nástup účinku
 - Sodná sůl

Nesteroidní antiflogistika

Deriváty kyseliny propionové

- Dobrá snášenlivost, **méně NÚ** – lze dlouhodoběji
- **Ibuprofen**
- **Ketoprofen**
- **Naproxen** – dlouhý biologický poločas (14 hod) → terapie chronických zánětů
- **Kyselina tiaprofenová** – delší biologický poločas v synoviální tekutině
 - Inh. uvolňování enzymů účastnících se degradace chrupavky

Nesteroidní antiflogistika

Oxikamy

- **Piroxikam** – dlouhý biologický poločas
- **Lornoxikam**
- **Meloxikam** – preferenčně inh. **COX-2**
 - Dobrý průnik do synoviální tekutiny, nižší gastrotoxicita

Nesteroidní antiflogistika

Nimesulid:

- Preferenční inh. **COX-2**
- Antioxidant, inh. syntézy enzymů účastnících se degradace chrupavky
- **NÚ:** **hepatotoxicita** (užívat max. 15 dní)

Nesteroidní antiflogistika

Koxiby:

- Selektivní inh. **COX-2**
- NÚ: méně GIT, avšak některé více tromboembolické komplikace
- **Celecoxib**
- **Etorikoxib**
- **Parekoxib**

Chorobu modifikující léčiva (DMARDs)

= *disease modifying antirheumatic drugs*

Základní antirevmatika (revmatoidní artritida)

Tlumí **imunitní procesy** v organismu a potlačují synovitidu

Účinek pomalý: týdny až měsíce

NÚ: závažné

- Zvážit poměr benefit / risk

Chorobu modifikující léčiva (DMARDs)

Chinoliny

Chlorochin

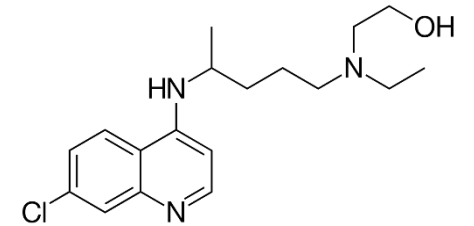
Hydroxychlorochin: lepší GIT snášenlivost

Antimalarika

MÚ: ovlivnění imunitních funkcí

- Inhibice funkce fagocytů
- Ovlivnění zpracování antigenu
- Snížení tvorby protilátek
- Inhibice tvorby prozánětlivých cytokinů
- Inhibice tvorby volných kyslíkových radikálů

Hypolipidemický, antiagregační a mírně hypoglykemický efekt



Chorobu modifikující léčiva (DMARDs)

Chinoliny

Biologický poločas: 40-50 dní

- Účinek za 2-6 měsíců

Kumulace v melanocytech kůže a sítnice

Nejnižší toxicita, ale i nejnižší účinnost → **lehké formy RA**, často v kombinaci

NÚ:

- **Kožní** – exantém, pigmentace, vypadávání vlasů
- Poškození **sítnice** (vzácné)

Indikace: RA, lupus erythematosus

Chorobu modifikující léčiva (DMARDs)

Soli zlata

MÚ: ovlivnění imunitní odpovědi

NÚ: hodně → téměř se nepoužívají

- Kožní a slizniční změny
- Poruchy krve tvorby
- Poškození ledvin a jater
- Ulcerózní kolitida

Auranofin: p.o.

- Méně účinný

Aurothiomalát sodný: i.m.

- U vysoce aktivní RA

Chorobu modifikující léčiva (DMARDs)

Sulfasalazin

Salicylový derivát

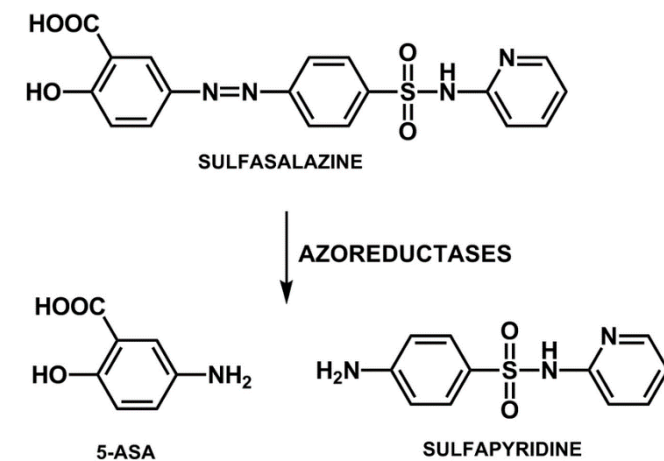
Účinek imunomodulační, antiflogistický a antibakteriální

Střevními bakteriemi rozložen na **kys. 5-aminosalicylovou (salicylát)** a **sulfapyridin (sulfonamidové ATB)**

Nástup účinku: 1-2 měsíce

Účinnější než chinoliny

Použití i u **ulcerózní kolitidy**



Chorobu modifikující léčiva (DMARDs)

Penicilamin

Imunomodulační účinek

Chelát, váže na sebe kovy → použití při **otravě olovem**

Málo často používaný

Chorobu modifikující léčiva (DMARDs)

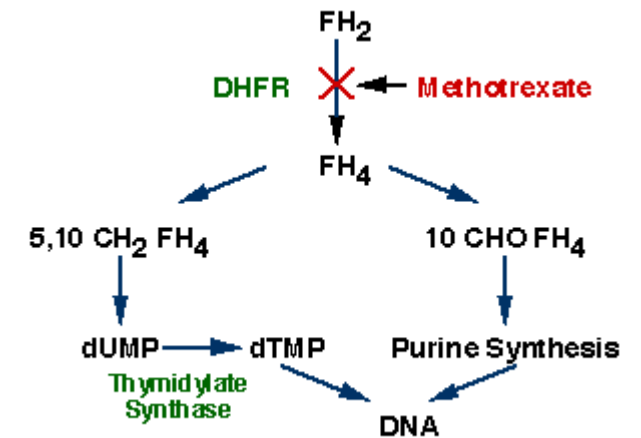
Imunomodulancia a imunosupresiva

Cytotoxické, kancerogenní, teratogenní látky

Nižší dávky než v onkologii

Methotrexát: nejčastěji užívaný

- **MÚ:** inh. dihydrofolátreduktázy (nutná pro tvorbu nukleových kyselin)
- **Nástup účinku:** 3-7 týdnů
- Aplikace 1x týdně p.o., i.m., i.v.
- **NÚ:** relativně málo
 - Poškození jater
 - Pneumonitida
 - Snížená odolnost proti infekci



Chorobu modifikující léčiva (DMARDs)

Imunomodulancia a imunosupresiva

Cyklosporin A:

- **MÚ:** blokáda kalcineurinu → blokáda přenosu signálu k jaderným faktorům účastnícím se transkripce genů pro cytokiny → **inhibice zánětlivých cytokinů** (IL-1, IL-2, IL-4, TNF, IFN)
 - Ovlivnění CD4+ lymfocytů i jiných buněk
 - P.o., lze kombinovat s methotrexátem
- **LI:** metabolizace **CYP 3A4**
- **NÚ:**
 - Poškození **ledvin** (konstrikce přívodných tepen), zvýšení krevního tlaku
 - Hypertrichóza
 - **GIT** (nechutenství, nauzea, zvracení)

Chorobu modifikující léčiva (DMARDs)

Imunomodulancia a imunosupresiva

Cyklofosfamid:

- **MÚ:** alkylace DNA (→ DNA se stává nefunkční)
- Vlastní aktivní metabolit: **akrolein**
- P.o., i.v.
- **NÚ:** velmi toxický
 - Poruchy **krvetvorby**
 - Hemoragická cystitida, pyelitida, uretritida, **ulcerace až nekróza močového měchýře**
 - Profylakticky se současně podává mesna
 - **GIT**

Chorobu modifikující léčiva (DMARDs)

Imunomodulancia a imunosupresiva

Azathioprin:

- **MÚ:** antimetabolit purinů
 - Chemická struktura podobná purinům → vznik **nefunkční DNA**
 - Inhibice T-lymfocytů
- P.o.
- **NÚ:**
 - Poruchy **krvetvorby**
 - **GIT**
 - **Hepatotoxicita**
 - Vyšší výskyt infekcí
 - Alopecie

Chorobu modifikující léčiva (DMARDs)

Imunomodulancia a imunosupresiva

Leflunomid:

- **MÚ:** inhibice enzymu nutného pro syntézu pyrimidinu
 - → **potlačuje tvorbu lymfocytů**
- Imunosupresivní, antiproliferativní, antiflogistický účinek
- **Nástup účinku:** 1-3 měsíce
- **NÚ:**
 - GIT
 - Bolesti hlavy
 - Závratě
 - Jaterní poškození

Biologická léčiva

MÚ: působení proti **TNF- α**

Cílený účinek

Rychlejší nástup účinku

NÚ: vyšší riziko infekčních onemocnění

Infliximab

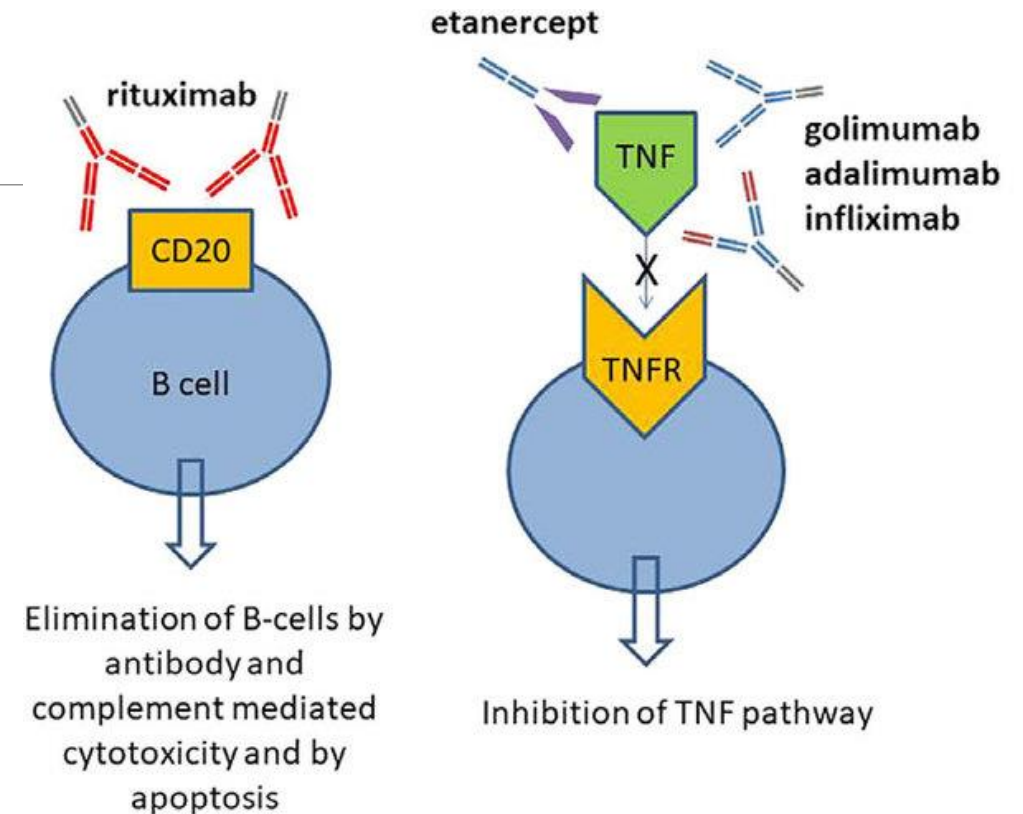
Etanercept

Adalimumab

Golimumab

Certolizumab

Rituximab: odlišný MÚ – vazba na **CD20-antigen** na B-lymfocytech, blokáda



Pomalou působící léčiva u osteoartrózy (SYSADOA)

= symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis

Symptomatický účinek (úleva od bolesti a zlepšení funkce)

Vliv na zpomalení destrukce chrupavky nebyl jednoznačně prokázán

Nástup účinku: 2-4 týdny

Pomalou působící léčiva u osteoartrózy (SYSADOA)

Chondroitin sulfát

- **MÚ:**
 - Inhibice apoptózy chondrocytů
 - Zvýšená syntéza proteoglykanů chrupavky
 - Inhibice degradačních enzymů
 - Inhibice sekrece prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6)
- P.o.
- Tříměsíční terapie následovaná tříměsíční pauzou
- **NÚ:** GIT (vzácné)

Pomalou působící léčiva u osteoartrózy (SYSADOA)

Glukosamin sulfát

- **MÚ:**
 - Anabolický efekt na chrupavku
 - Inhibice enzymů účastnících se degradace chrupavky
- P.o., i.m.
- Tříměsíční terapie následovaná tříměsíční pauzou
- **NÚ:** GIT, vyrážka (vzácně)

Pomalou působící léčiva u osteoartrózy (SYSADOA)

Diacerein

- **MÚ:**
 - Inhibice IL-1 β (hlavní katabolický cytokin)
 - Stimulace tvorby chrupavkových růstových faktorů (TGF- β , kolagen)
 - Snížení fagocytózy, migrace makrofágů a chemotaxe neutrofilů
 - Antioxidační účinek
- P.o.
- **NÚ:** GIT (průjem) – lze zahájit nižší dávkou

Pomalou působící léčiva u osteoartrózy (SYSADOA)

Kyselina hyaluronová

- **MÚ:**
 - Viskosuplementace (upravuje reologické poměry v kloubu)
 - Stimulace sekrece endogenní kys. hyaluronové
 - Protizánětlivý, analgetický účinek
- Intraartikulární inj. – opakovaně 3x-5x po 2 týdnech
- **NÚ:** místní alergie, bolest, zanesení infekce

Pomalou působící léčiva u osteoartrózy (SYSADOA)

Výtažek z avokáda a sóji

- MÚ: inhibice IL-1
- P.o., 3 měsíce
- NÚ: GIT, alergie, zvýšení jaterních enzymů (vzácně)

Terapie dny

Dna:

- Porucha metabolismu purinů
- Hyperurikémie a ukládání urátu sodného v chrupavkách a kloubech
- → zánětlivé změny spojené s fagocytózou krystalů
- → degenerativní kloubní změny

Terapie akutních záchvatů dny

1) Nesteroidní protizánětlivá léčiva

- **MÚ:** inhibice COX a tvorby zánětlivých mediátorů
 - Některá potlačují fagocytózu

Ibuprofen, diklofenak, naproxen – slabší, méně NÚ

Piroxikam, indometacin – účinnější, více NÚ

2) Glukokortikoidy

- Pokud nelze jinak
- I.m. nebo přímo do kloubu

Terapie akutních záchvatů dny

3) Kolchicin

- Látka přírodního původu
- **MÚ:** potlačuje fagocytózu krystalů urátu
- **Dávkování:** 0,5 mg při záchvatu, dále 0,5 mg každé 2 hod do ústupu bolesti nebo maximální dávky 8 mg
 - Překročení dávky se projeví průjmem = poškození sliznice GIT
- **NÚ:** GIT (průjem, nauzea, zvracení)
- Lze podávat i profylakticky

Antiuratika

Látky snižující urikémii

1) Urikostatika – inhibují syntézu kys. močové

2) Urikosurika – potencují vylučování kys. močové

Antiuratika

1) Urikostatika

MÚ: inh. xanthinoxidázy → inhibice tvorby kys. močové

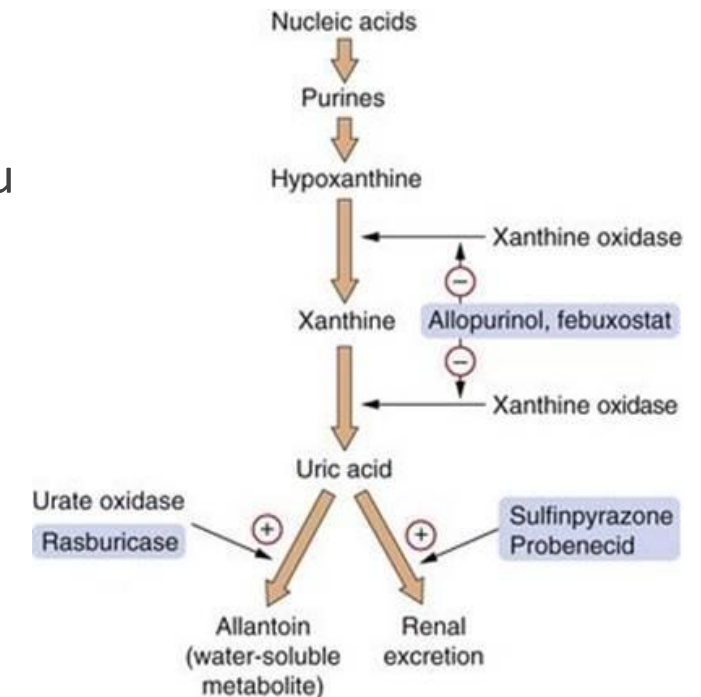
Zahájení nižší dávkou (aby se nevyvolal akutní dnavý záchvat)

LI: možné prodloužení biologického poločasu warfarinu a theofylinu

NÚ: GIT, hepatotoxicita, útlum kostní dřeně, vyrážka

Allopurinol

Febuxostat



Antiuratika

2) Urikosurika – v ČR v současnosti neregistrovány

MÚ: blokují resorpci organických kyselin v tubulech → **vyloučeny močí**

Při zahájení: vyplavení kyseliny močové vedoucí k akutnímu záchvatu

NÚ: poškození ledvin krystalky kys. močové

- → dodržovat diurézu a alkalizovat moč

Probenecid

Benzbromaron