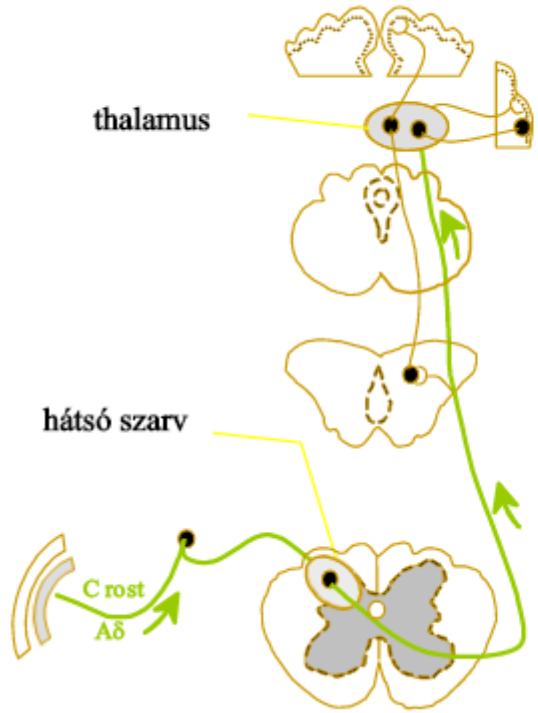


# Nem szteroid gyulladásgátlók, Rheumatoid arthritis terápiája, Köszvény terápiája,

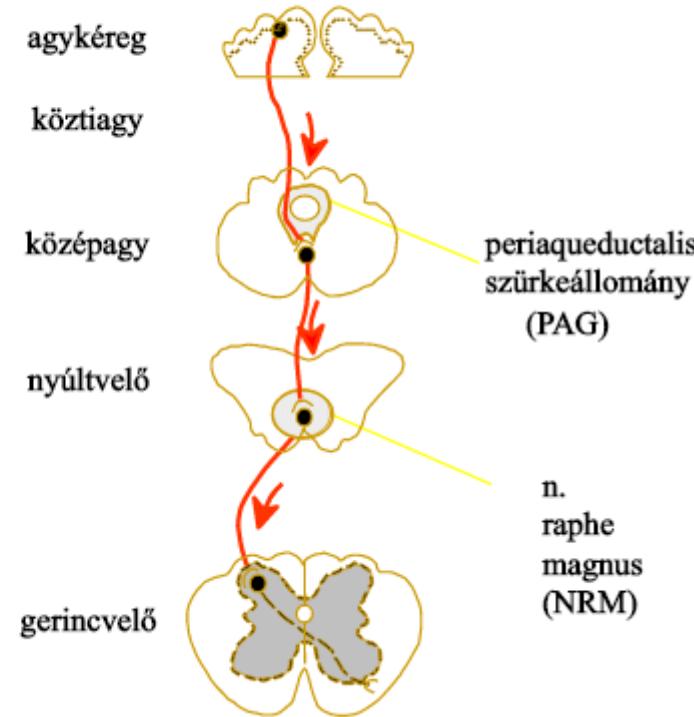
Varga Balázs Pharm.D., PhD  
Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet  
Debreceni Egyetem

# Fájdalom/Nociceptív pályák

felszálló fájdalomérző pálya



leszálló fájdalomgátló pálya



felszálló pályák:  
perifériás szövet  
hátsó szarv  
spinothalamicus pálya  
thalamus  
kéreg (area postcentralis)

## leszálló (befolyásoló) pályák:

periaqueductalis szürkeállomány, raphe magok  
neurotransmitterek: szerotonin, endogén opioidok

locus coruleus  
neurotranszmitterek:  
NA, A, D, Ach

GABAerg interneuronok által gátolva  
(tónusos gátló hatás)

# Nociceptor

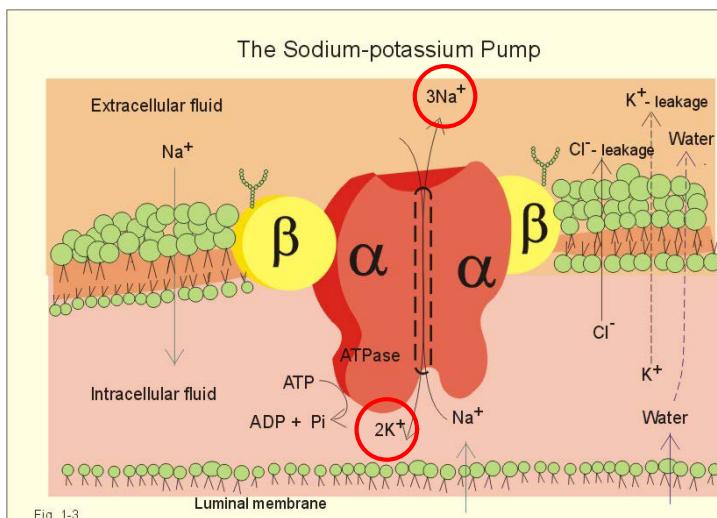
- ▶ A nociceptor egy szenzoros neuron.
- ▶ A nociceptor perifériás végződésénél a fájdalmat ingerek elektromos energiává alakulnak át.
- ▶ Környezeti tényezők, amelyekre reagálnak = nociceptorok típusai:
  - ▶ Hőmérséklet
    - ▶ Hő vagy hideg aktiválja (pl. TRPV1 receptoron keresztül = kapszaicin receptor = vanilloid receptor 42°C vagy magasabb hő aktiválja; TRPM8 rec. = menthol receptor = hideg receptor 20°C vagy hidegebb aktiválja)
  - ▶ Mechanikai
    - ▶ Túlzott nyomásra vagy mechanikai deformációra reagál
    - ▶ Polimodális TRP receptorokat használ pl. TRPA1 (TRP = tranziens receptor potenciál kation csatorna) (polimodális = több féle környezeti tényezőre (modalitásra) reagál)
  - ▶ Kémiai
    - ▶ Kémiai ingerekre reagál
    - ▶ Polimodális TRP receptorokat használ pl. TRPA1, TRPV1
  - ▶ Alvó/csöndes
    - ▶ Az ilyen nociceptorok receptorai magas küszöbűek, így csak gyulladás esetén aktiválódnak
  - ▶ Polimodális
    - ▶ nociceptor amely, több környezeti tényezőre képes reagálni

# A nociceptoruktól induló idegpályák

- ▶ Nociceptoroknak két fajta axonjuk lehet
  - ▶ A $\delta$  rostok: myelinizált vezetési sebesség: 20m/sec
  - ▶ C rostok: enyhén/nem-myelinizáltak és lassabb vezetésűek (2m/sec)
- ▶ Következmény: a fájdalomérzésnek két fázisa van:
  - ▶ A $\delta$  rostok = kezdeti igen éles fájdalom
  - ▶ C rostok = valamivel később, elnyújtott és kevésbé intenzív fájdalom

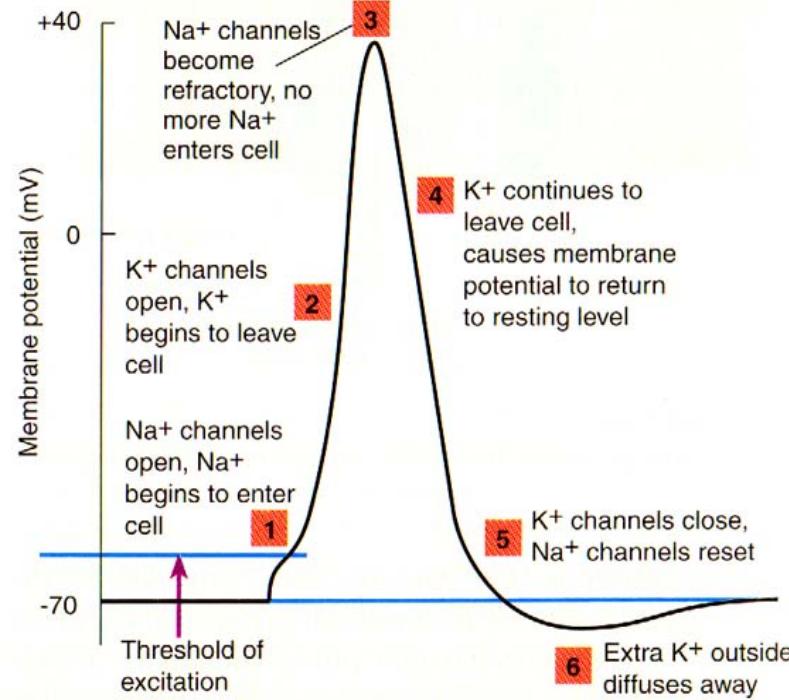
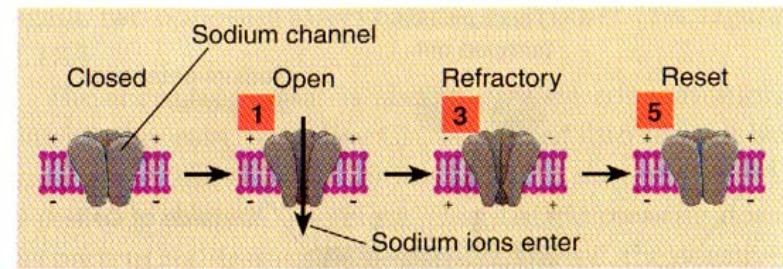
# Az idegi impulzusok keletkezése és továbbítása

- ▶ Nyugalomban intracellulárisan negatív feszültség-különbség áll fenn: nyugalmi potenciál = -70mV
- ▶ Oka: diffúziós feszültség, aminek az alapja:
  - ▶ Kb 40x-es K<sup>+</sup> koncentráció az axoplazmában (az extracelluláris mátrixhoz képest)
  - ▶ És a viszonylag jó permeabilitás K<sup>+</sup>-ra
  - ▶ (a Na<sup>+</sup> és Cl<sup>-</sup> magasabb konc.-ban vannak extracellulárisan, de ezekre kevésbé permeabilis a membrán ezért kevésbé járulnak hozzá a diffúziós feszültséghez)
- ▶ Az ion-grádienseket a Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-áz (pumpa) tartja fenn (aktív transzport)



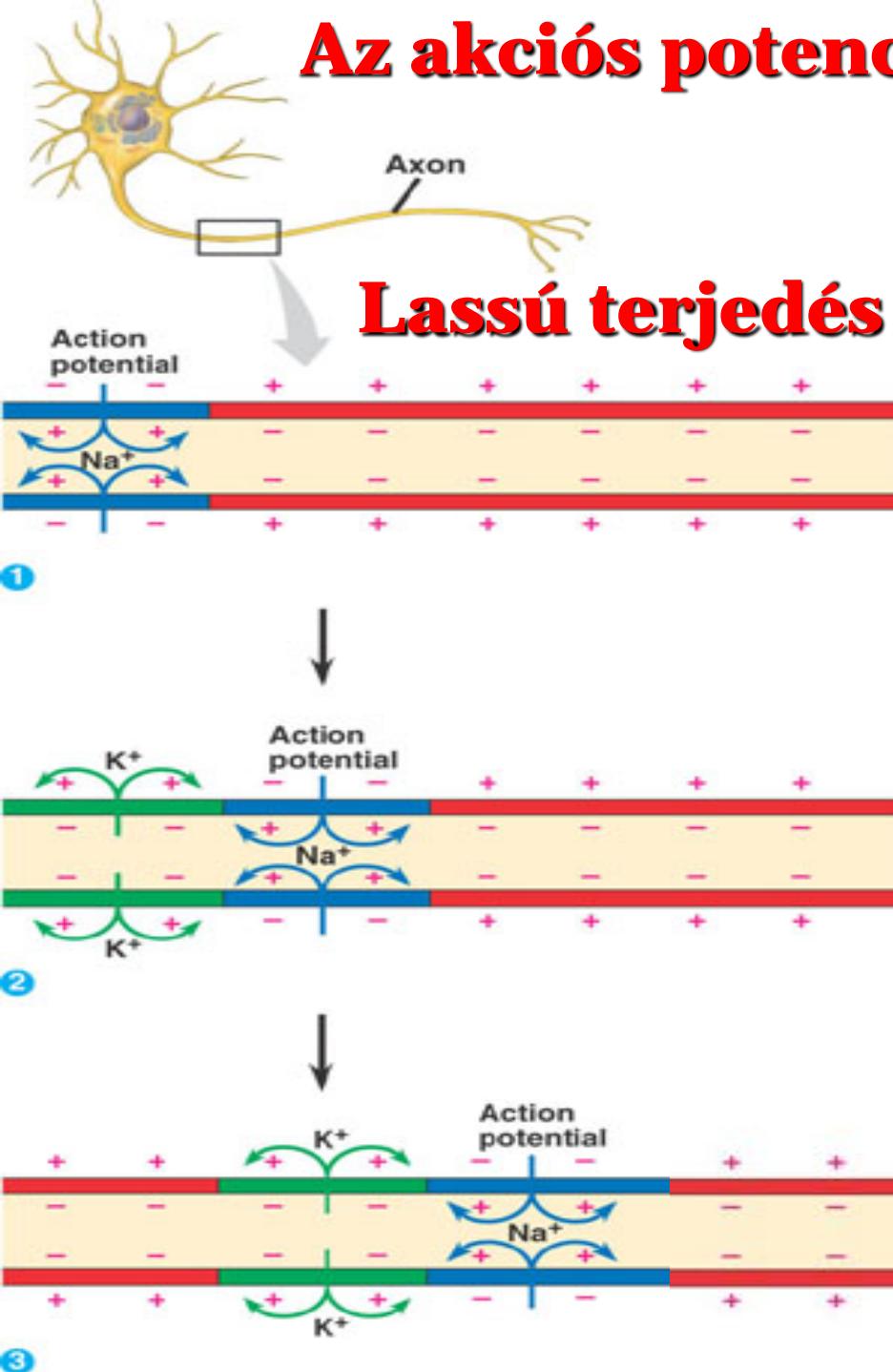
- ▶ A Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-pumpa ATP-t használ, hogy bevigyen 2 K<sup>+</sup> iont a sejtbe és kivigyen 3 Na<sup>+</sup> iont a sejtből

# Akciós potenciál

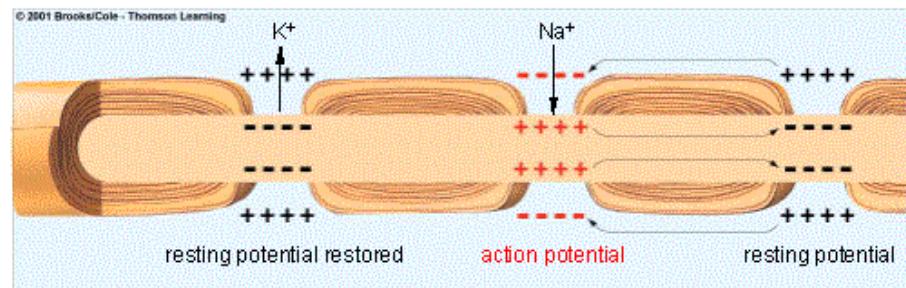
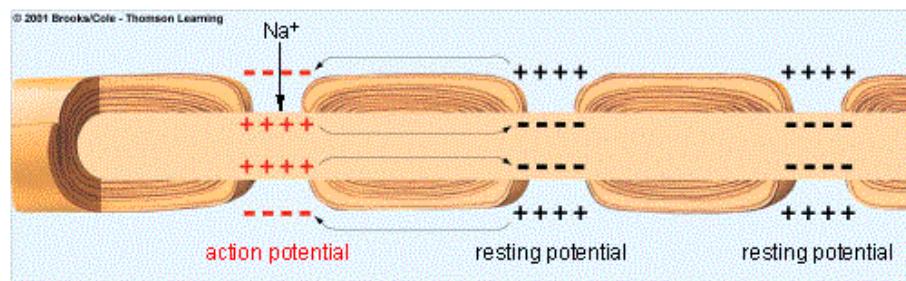
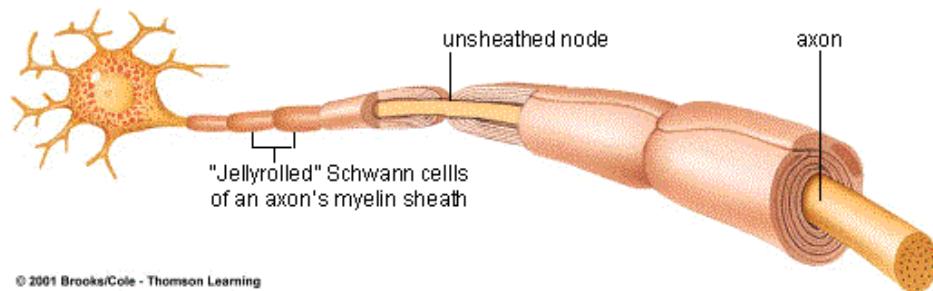


- ▶ Depolarizáció egy küszöbpotenciálig → válaszul akciós potenciál (idegi impulzus) váltódik ki
- ▶ Feszültség-függő Na<sup>+</sup> csatornák nyílnak → Na<sup>+</sup> befelé = depolarizáció (a negatív mV-okról) + pozitív túllövés (0mV fölé)
- ▶ A Na<sup>+</sup>- csatornák gyors inaktiválódássá és késői K<sup>+</sup>-csatornák nyitása → K<sup>+</sup> kifelé = repolarizáció a nyugalmi potenciálra

# Az akciós potenciál végigfut az axonon



## Szaltatórikus terjedés



Schwann sejtek mielin hüvelye gátolja az ionok mozgását → az akciós potenciál „ugrál” befűződésről befűződésre

# Miért terjed gyorsabban az impulzus egy mielin hüvelyes axonon?

- ▶ Mert fesz. függő Na-csatornák szinte kizárolag a Ranhier-befűződéseknél vannak és
- ▶ Mert a mielin hüvely egy jó szigetelő
  - ▶ ezért megakadályozza az ingerület pontról pontra terjedését és
  - ▶ az akciós potenciál, ami a Ranhier-befűződésnél keletkezik egyszerre, azonnal depolarizálja a teljes mielinizált axon-membránt

# Endogén Fájdalomkeltő mediátorok

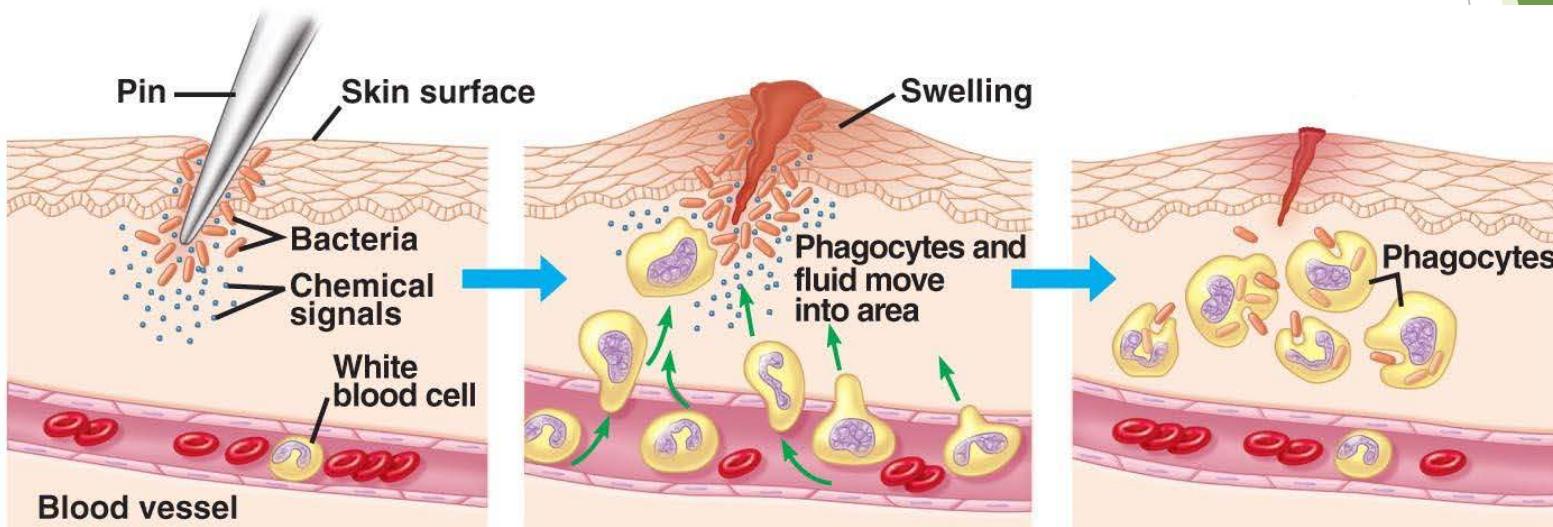
A szövetek sérülése következtében endogén anyagok szabadulnak fel, melyek növelik a primer szenzoros neuronok érzékenységét és fájdalmat okoznak.

A fájdalomközvetítő transzmitterek legfontosabb képviselői:

- ▶ a neurokinin receptorokon ható *P- anyag*,
- ▶ a *prostaglandinok* közül a PGE<sub>1</sub> és a prosztaciklin a nociceptorok direkt izgatói, a PGE<sub>2</sub> a P-anyag felszabadulását fokozza,
- ▶ az *adenosin A<sub>1</sub>* receptoron analgesiát okoz, míg A<sub>2</sub> receptoron nociceptív hatást vált ki,
- ▶ az excitátoros aminosavak közül a *glutaminsav* AMPA receptorához kötődve az első gerincvelői szinapszisban a gyors szinaptikus transzmissziót felelős,
- ▶ a *bradykinin* prostaglandinokat szabadít fel,
- ▶ főleg gyulladásos eredetű fájdalmakban játszanak szerepet a *szerotonin* és a *hisztamin*, valamint a *citokinek* (immunrendszer sejtjei termelik) és a *nitrogén-monoxid* (senzoros neuronok szintetizálják)

# Gyulladásos válasz

- ▶ A gyulladás válasz egy káros behatásra, melyet különböző fájdalomkeltő anyag válthat ki (*fertőzés, ellenanyag, fizikai sérülés*)
- ▶ (1) Akut fázis: átmeneti helyi értágulat, megnövekedett kapilláris permeabilitás
- ▶ (2) kései, szubakut fázis: leukocita/fagocita sejtek infiltrációja
- ▶ (3) krónikus proliferatív fázis: szövetregeneráció és fibrózis

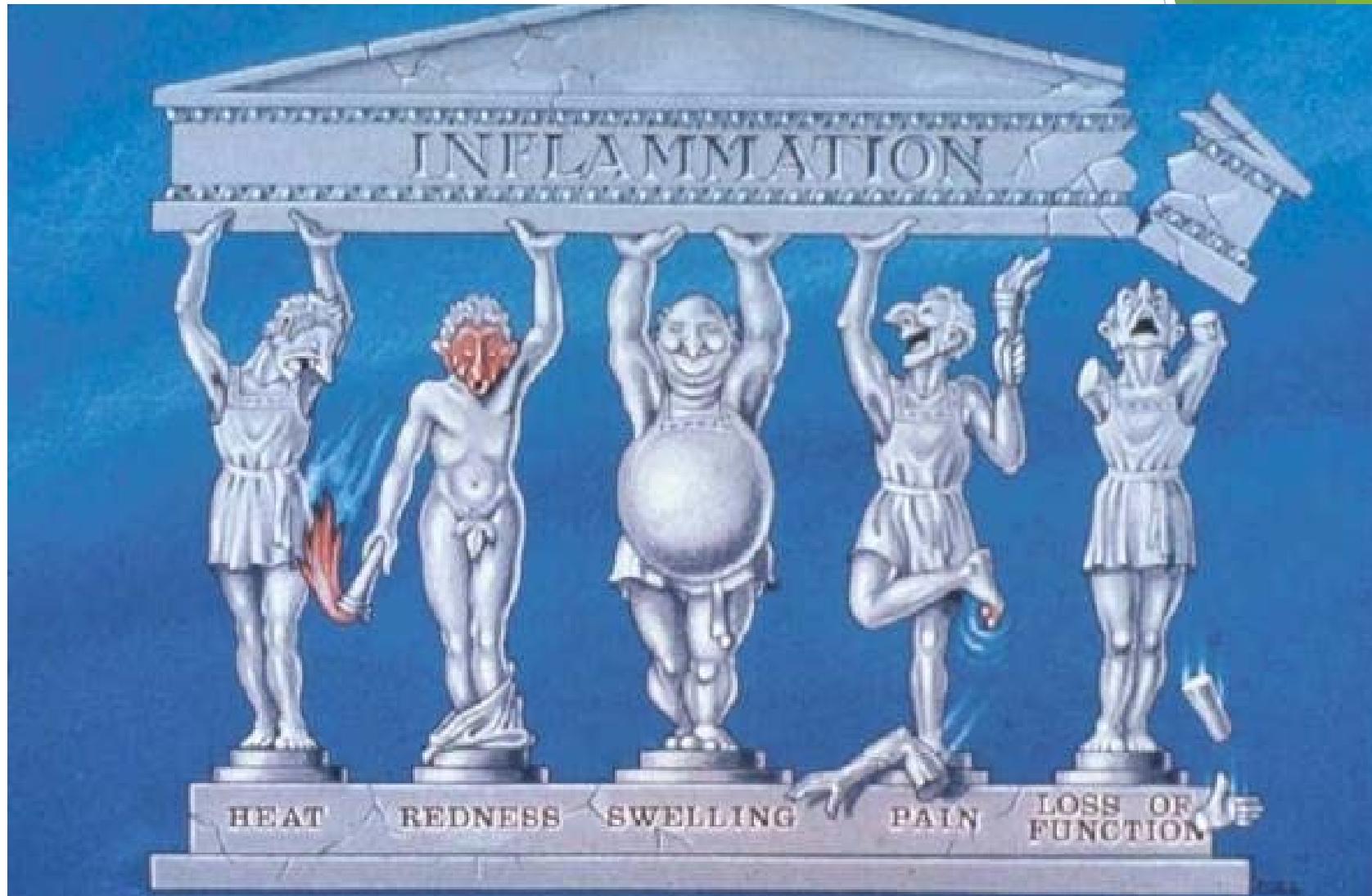


① Tissue injury; release of chemical signals such as histamine

② Dilation and increased leakiness of local blood vessels; migration of phagocytes to the area

③ Phagocytes (macrophages and neutrophils) consume bacteria and cell debris; tissue heals

# A gyulladás tünetei



calor

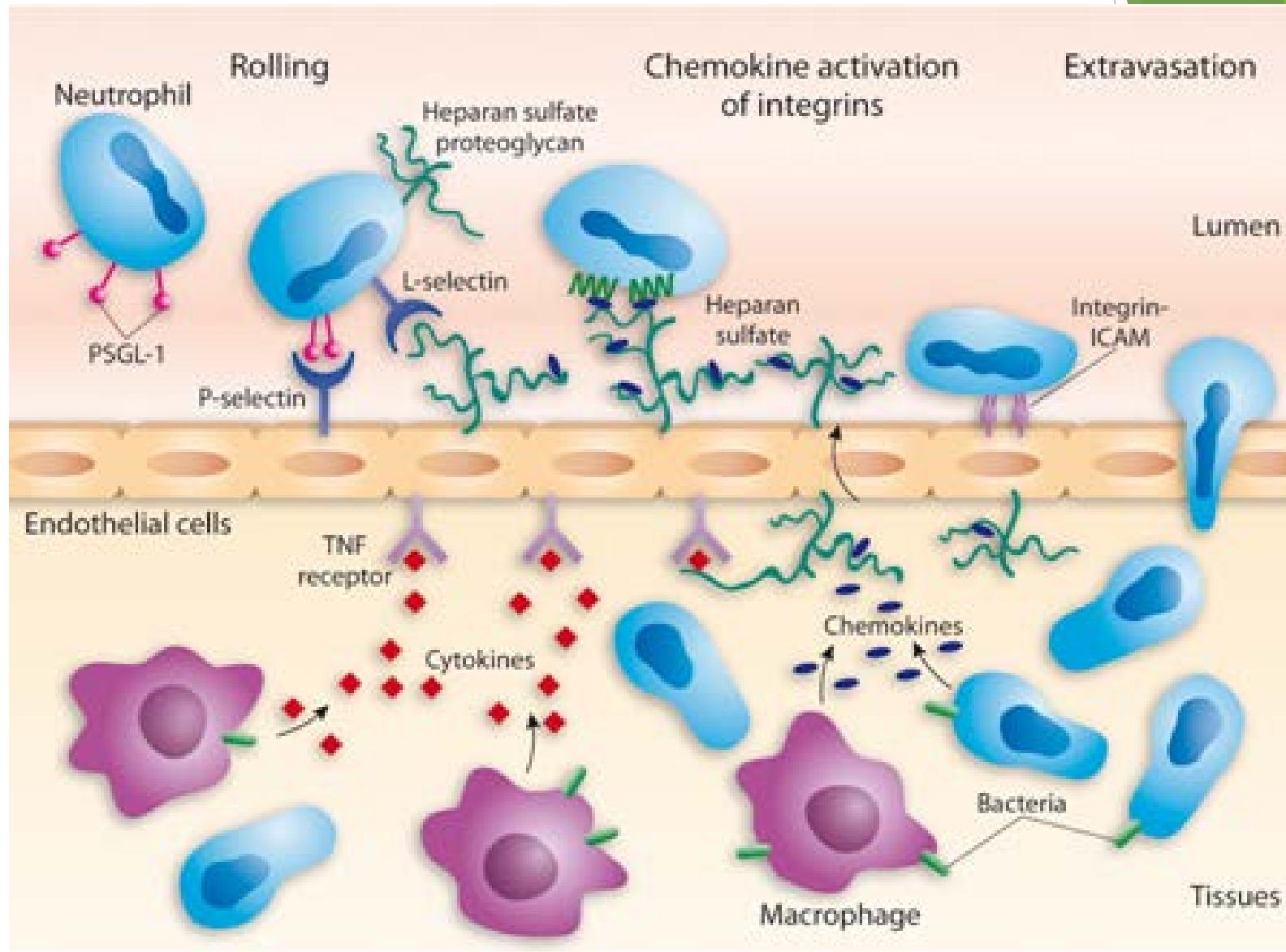
rubor

tumor

dolor

functio-laesa

# Az extravazáció molekuláris mechanizmusa



# Résztvevő mediátorok és molekulák

ADHÉZIÓS MOLEKULÁK

E - , P - , L -  
szelektinek

ICAM-1  
VCAM-1

Szolubilis mediátorok

komplement  
faktor C5a,  
platelet-  
activating  
factor (PAF),  
eicosanoid  
LTB4  
IL-1 és TNF

PROSTAGLANDINOK

PGE1  
PGE2  
PGI2  
(prostacyclin)

# Mi micsoda?

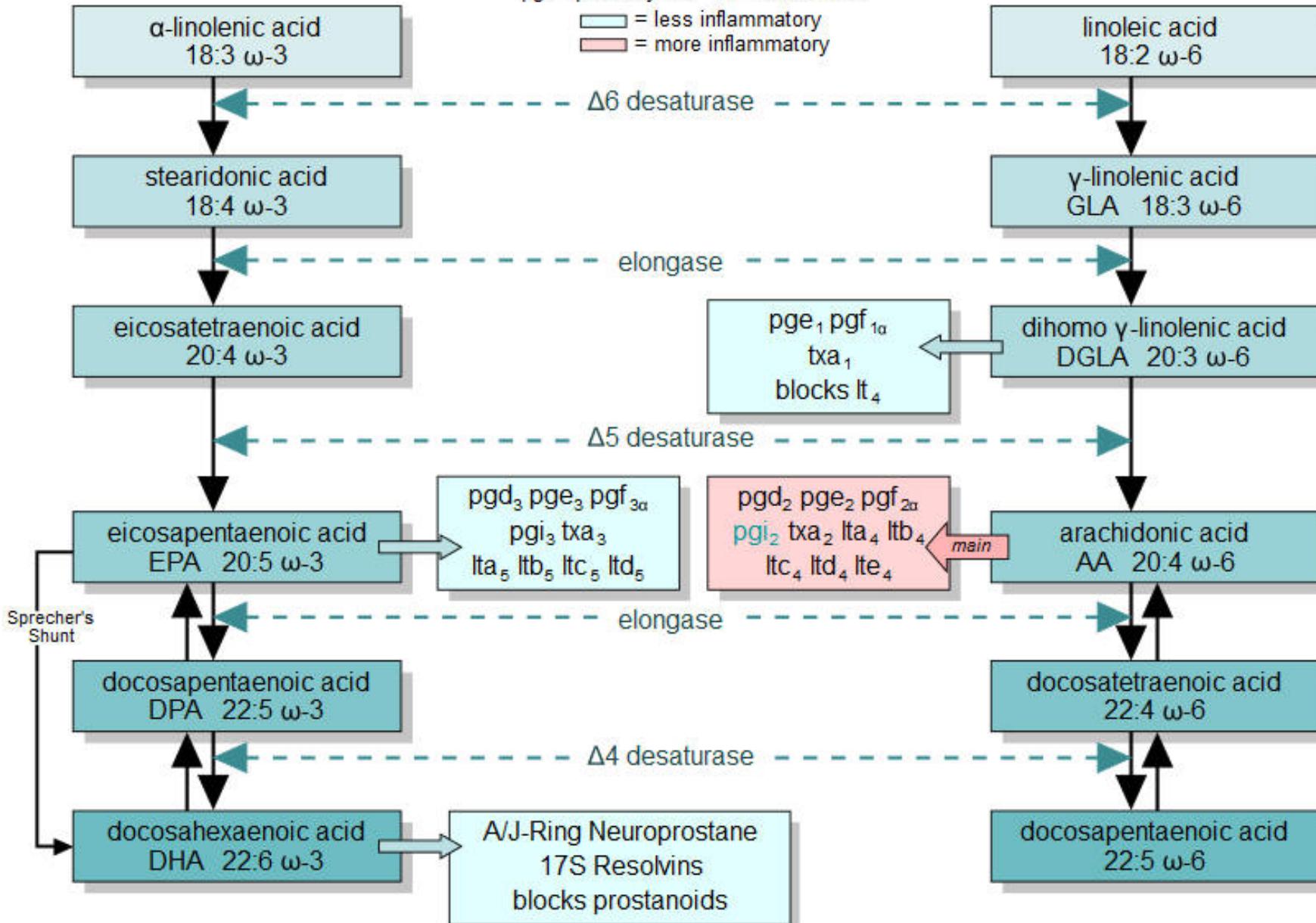
- ▶ cytokinek:
  - ▶ Kis fehérjék (~5-20 kDa) amelyek a sejtek közötti kommunikációban fontosak
  - ▶ Sejtek választják ki és más sejtek viselkedését befolyásolják
  - ▶ Termelik: immun sejtek, mint makrofágok, B lymphocyták, T lymphocyták és hízó sejtek, továbbá endothelialis sejtek, fibroblastok, és különböző stromasejtek
  - ▶ Cytokinek pl.: interferonok (IF), interleukinek (IL), tumor necrosis factor (TNF) stb.
- ▶ eicosanoidok:
  - ▶ Jelátviteli molekulák melyek 20-szénatomos zsírsavak oxidációjával keletkeznek
  - ▶ 20-szénatomos zsírsavak: vagy omega-3 ( $\omega$ -3) vagy omega-6 ( $\omega$ -6) zsírsavak. Általánosságban: az  $\omega$ -6 eicosanoidok gyulladáskeltő;  $\omega$ -3-ak kevésbé
    - ▶ Eikózapentaén sav (EPA) ( $\omega$ -3), Arachidon sav (AA) ( $\omega$ -6), stb
  - ▶ eicosanoidok: prostaglandinok (PG), prostacyclinek (PGI), thromboxánok (TX), és leukotriének (LT) stb.
  - ▶ Elnevezésük: egy betű (a gyűrűs szerkezet típusára utal) majd egy szám (ami a szénhidrát szerkezet kettőskötéseinek a számát mutatja meg)
  - ▶ receptorok pl.: DP=PGD<sub>2</sub>-rec., EP=PGE<sub>2</sub>-rec., FP=PGF<sub>2α</sub>-rec., IP=PGI<sub>2</sub>-rec; TP=TX<sub>A2</sub>-rec., BLT=LT<sub>B4</sub>-rec

## Eicosanoids

### Omega-3 family

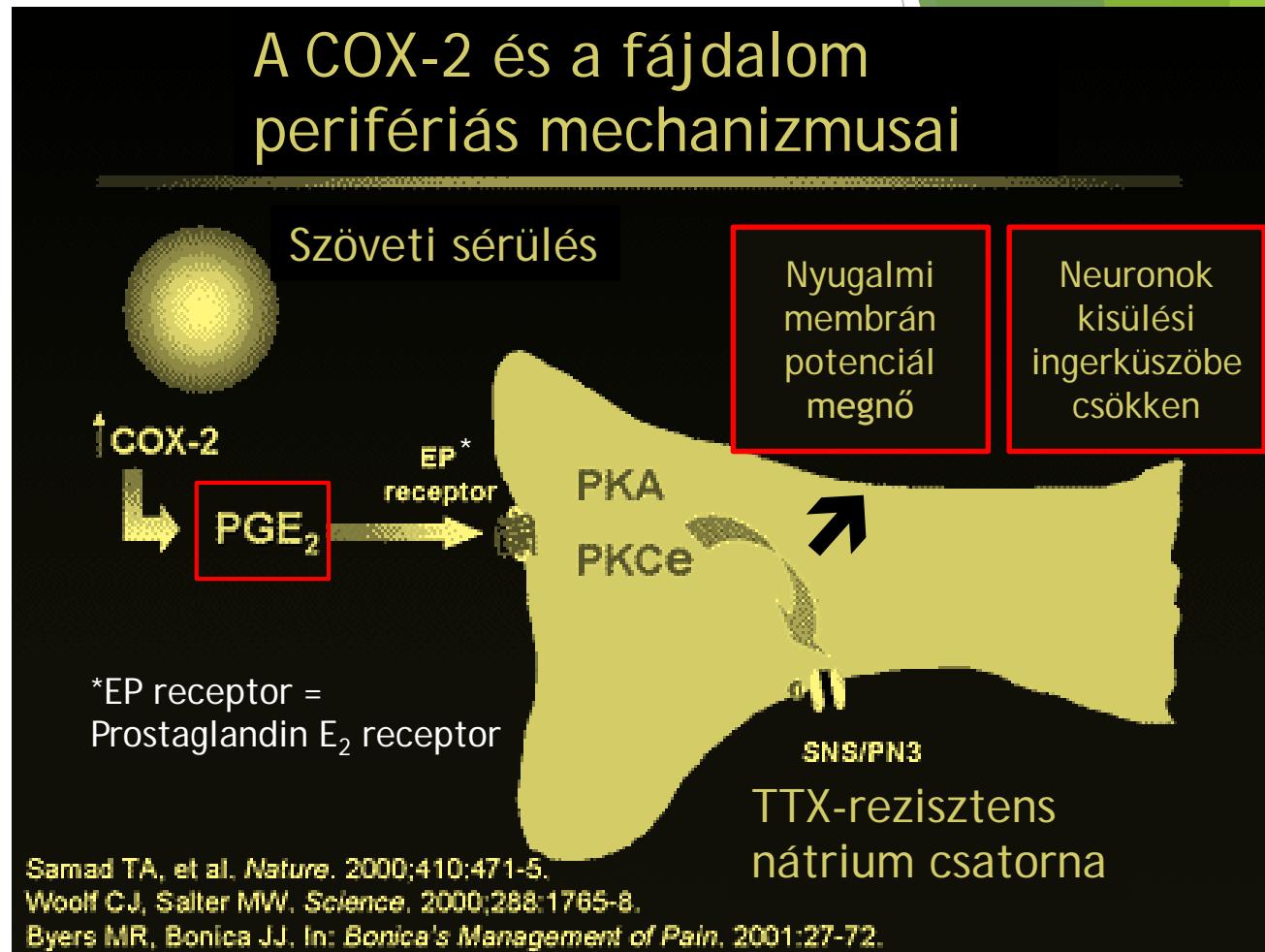
pg = prostaglandin tx = thromboxane  
 pgi = prostacyclin lt = leukotriene

■ = less inflammatory  
 ■ = more inflammatory

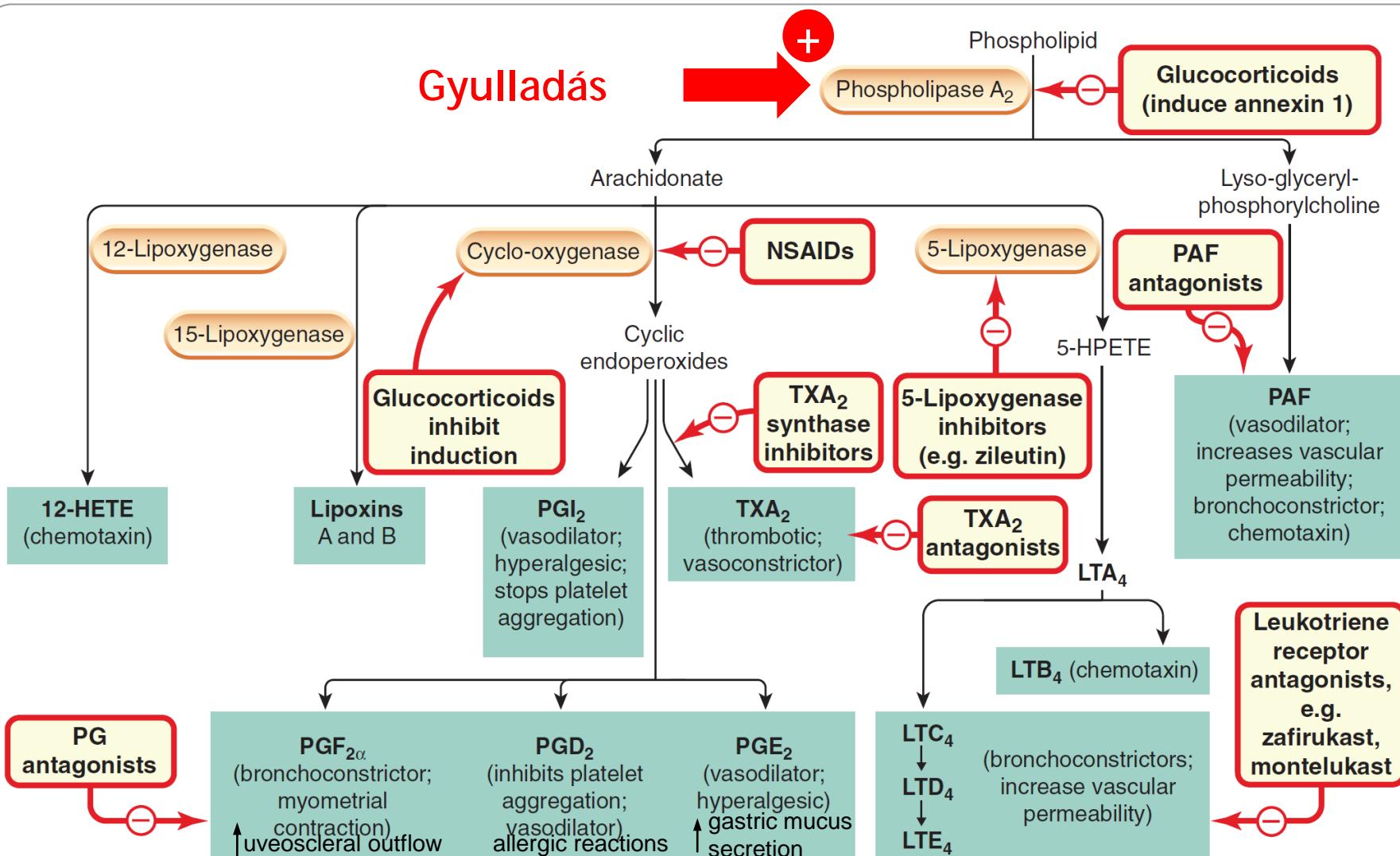


# A prosztaglandinok érzékenyítik a fájdalom-érzést

- ▶ A prostaglandinok által kiváltott (gyulladásos) fájdalom két oka:
  - ▶ A fájdalomérző rostok helyi/közvetlen ingerlése
  - ▶ Megnövelt fájdalom-érzékenység (hyperalgesia),
- ▶ Hyperalgesia=
  - ▶ A nociceptorok ingerelhetősége megnő

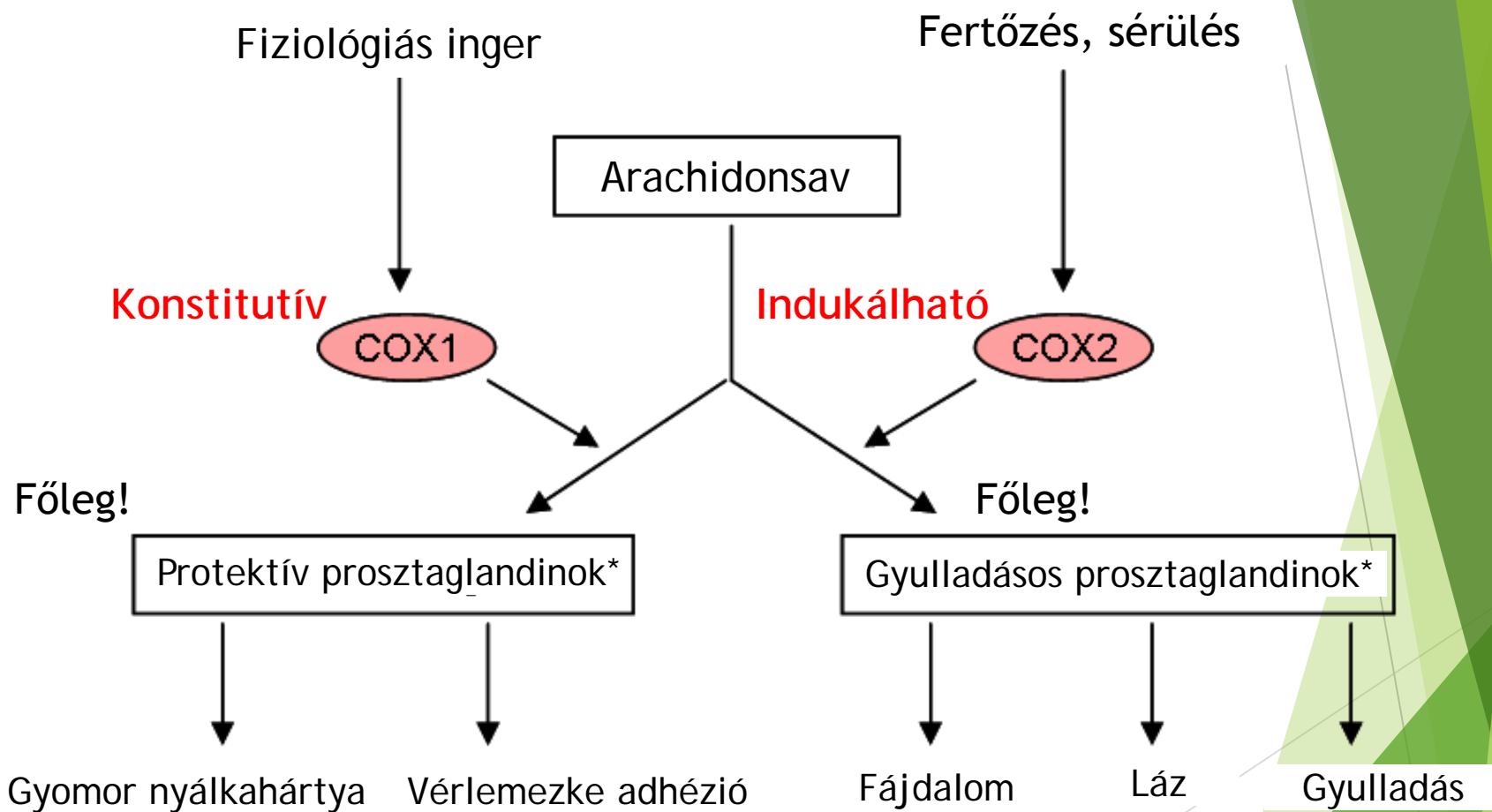


# Prostaglandinok bioszintézise



**Fig. 17.1** Summary diagram of the inflammatory mediators derived from phospholipids, with an outline of their actions and the sites of action of anti-inflammatory drugs. The arachidonate metabolites are eicosanoids. The glucocorticoids inhibit transcription of the gene for cyclo-oxygenase-2, induced in inflammatory cells by inflammatory mediators. The effects of prostaglandin (PG)E<sub>2</sub> depend on which of the three receptors for this prostanoid are activated. HETE, hydroxyeicosatetraenoic acid; HPETE, hydroperoxyeicosatetraenoic acid; LT, leukotriene; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PAF, platelet-activating factor; PG<sub>i</sub>, prostacyclin; TX, thromboxane.

# Cyclooxygenase (COX) izoformák



\*ugyanazok a prosztaglandinok, de más szövetekben szintetizálódva/hatva és/vagy más dózisban  
Konstitutív = alap PG szint folyamatosan, indukálható = magas PG szintek gyulladásban  
COX1 = fiziológiás helyeken, COX2 = gyulladt szövetekben

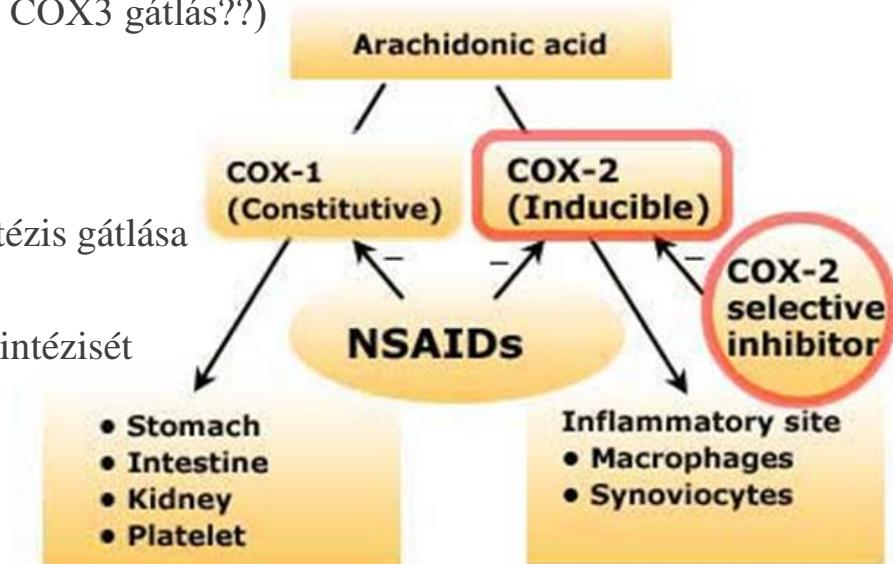


# Nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek

NSAIDok  
vagy minor analgeticumok

# NSAIDs

- ▶ Az NSAIDok kémiaileg heterogén csoport
- ▶ Szerves savak hasonló (mellék)hatásokkal
- ▶ Mindegyik NSAID (újabbak és klasszikusak is) **gyulladáscsökkentő, fájdalomcsillapító, és lázcsillapító**
- ▶ Gyakran OTC szerek!
- ▶ 2 különleges molekulát gyakran kiemelnek:
  - ▶ Aszpirin (irreverzibilis COX 1 gátló, + más hatások)
  - ▶ Paracetamol (Acetaminophen) – lázcsillapító és fájdalomcsillapító, de gyulladáscsökkentő hatás nélkül (centrális COX3 gátlás??)
- ▶ Hatásmechanizmus:
  - ▶ COX gátlás miatt prosztglandin (PG) szintézis gátlása
  - ▶ Nem gátolják a lipoxigenáz útvonalat, így nem csökkentik a leukotriének (LT) szintézisét



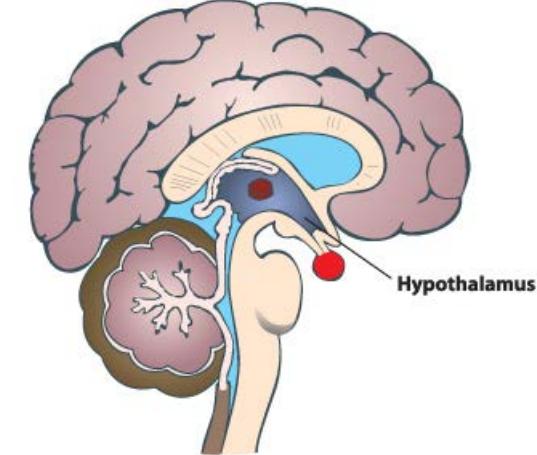
# Terápiás hatások - 1. FÁJDALOM

- ▶ Az NSAIDok enyhe fájdalomcsillapítók
- ▶ Az NSAIDok különösen hatékonyak, ha gyulladás szenzitizálja a fájdalom-receptorokat egyébként fájdalmatlan ingerekre

Fájdalom-típusok, amiket az NSAIDok hatákonnan csillapítanak:

- ▶ Alacsony vagy mérsékelt fájdalmak, mint
  - ▶ Fogfájás
  - ▶ Izom-csontrendszeri, reumatoid fájdalom
  - ▶ fejfájás, migrén
  - ▶ Krónikus posztoperatív fájdalom
  - ▶ Bármilyen gyulladásos fájdalom
  - ▶ Menstruációs fájdalom
- ▶ Az üreges szervekből (epehólyag, GIT) eredő fájdalmakat NEM enyhíti (≈ ezek spasztikus fájdalmak simaizomgörcs miatt)
  - ▶ Egy kivétel a menstruációs fájdalom (mert ez prosztaglandinokkal van összefüggésben)

# Terápiás hatások - 2. LÁZ



- ▶ A hypothalamus szabályozza a testhőmérsékletet
- ▶ Láz esetén ez a beállított érték megemelkedik (pl. fertőzés, szövetsi sérülés, gyulladás, graft kilökődés stb. következtében)
- ▶ IL-1b, IL-6, interferonok, és a TNF-a növeli a PGE2 szintézisét,
- ▶ A PGE2, növeli a cAMP-t → hypothalamus-ban = teshőmérséklet növekedik
- ▶ Az NSAIDok gátolják ezt a PGE2-szintézis gátlásával
- ▶ De nem csökkentik a testhőmérsékletet, ha például testmozgás miatt emelkedett

# Terápiás hatások -

## 3. GYULLADÁS

- ▶ Immunválasz gátlása (gyulladásgátló hatás)
  - ▶ Chemotaxis gátlása
  - ▶ csökkentik az erek hisztamin-érzékenységét
  - ▶ Csökkentik az IL-1 termelést
  - ▶ Csökkentik a szabad-gyök- és a szuperoxid-termelést

# Terápiás hatás -

## 4. THROMBOCYTA-AGGREGÁCIÓ GÁTLÁS

- ▶ Alacsony dózisú aspirin (100mg/nap)
  - ▶ Kardioprotektív a thrombocyták általi, COX-1-függő TXA2-képződés gátlása miatt
  - ▶ Az acetil-szalicilsav kovalensen kötődik a COX-1 és COX-2-höz, így irreverzibilisen gátolja a COX aktivitást
  - ▶ A thrombociták érés során elvesztik sejtmagjukat → nincs fehérje-szintézisük
  - ▶ Így, a trombocita-COX irreverzibilis gátlása a trombociták életciklusa végéig tart

# Mellékhatások

| System  | Manifestations  |
|---|---|
| GI<br>(adverse effects decreased with COX-2-selective drugs)        | Abdominal pain<br>Nausea<br>Anorexia<br><b>Gastric erosions/ulcers</b> (inhib. of PG synthesis – protective factor)<br>Anemia<br>GI hemorrhage<br>Perforation<br>Diarrhea   |
| Renal   | <b>Salt and water retention</b><br>Edema, <b>worsening of renal function</b> in renal/cardiac and cirrhotic patients<br>Decreased effectiveness of antihypertensive medications<br>Decreased effectiveness of diuretic medications<br>Decreased urate excretion (especially with aspirin)<br>Hyperkalemia |
| CNS   | Headache<br>Vertigo<br>Dizziness<br>Confusion<br>Depression<br>Lowering of seizure threshold<br>Hyperventilation (salicylates)<br>Inhibited platelet activation<br>Propensity for bruising<br><b>Increased risk of hemorrhage</b>   |
| Platelets<br>(adverse effects decreased with COX-2-selective drugs) | Prolongation of gestation<br>Possible prolongation of labor<br>Vasomotor rhinitis<br>Angioedema<br>Asthma ( $LT\uparrow$ ) Aspirin asthma<br>Urticaria<br>Flushing<br>Hypotension<br>Shock  |
| Uterus  |   |
| Hypersensitivity  |   |
| Vascular  | <b>Closure of ductus arteriosus</b>   |

Lehetséges gyógyszerinterakciók!!

Terhességben kerülendők!!!!

# COX-2 gátlók sem jobbak. Miért?

COX-1 gátlás → fekély-ellenes PGok gátlása (PGI2 és PGE2) → fekély

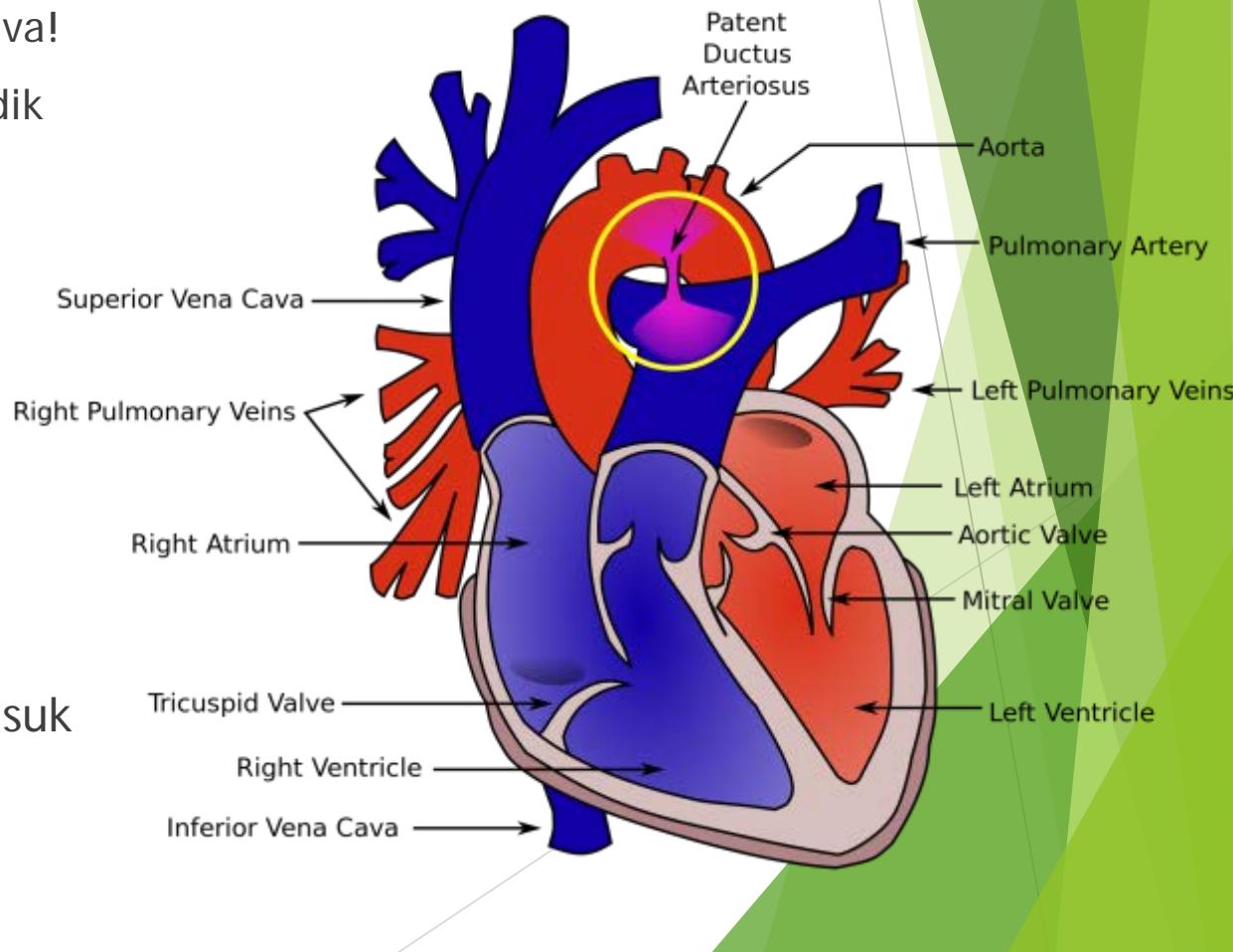
COX-2 a gyulladásos szövetekben → COX-2 gátlás → kevesebb GI mellékhatás

DE nagyobb kardiovaszkuláris rizikó!??!

- ▶ Míg az alacsony dózisú aspirin véd szíviroham és a stroke ellen, azzal, hogy gátolja a COX-1 thromboxane A2 (TXA2) szintézisét a trombocitákban
  - ▶ TXA2 = thrombotikus = trombocita aggregáció → gátlás = protektív/antithrombotikus
- ▶ A szelektív COX-2 gátlók gátolják a nagy mennyiségű PGI2 keletkezését az endothelben!
  - ▶ PGI2 = anti-thrombotikus → gátlása = vérálvadást elősegítő (thrombotikus) = nagyobb kardiovaszkuláris rizikó
  - ▶ Plussz mivel szelektívek COX2-re ezért a TXA2 szintézis sem gátlódik → ez is thrombotikus

# Ductus arteriosus - Botalli-vezeték

- ▶ A magzati szívben az aorta és a pulmonáris artéria közötti sönt, kikerüli a tüdőt, a magzati vérkeringéshez szükséges
- ▶ A Prostaglandinok tartják nyitva!
- ▶ Normálisan születés után záródik
- ▶ NSAIDök a 3. trimeszterben a Ductus arteriosus idő előtti záródását okozhatják  
→ keringési problémák, magzati magasvérnyomás
- ▶ Az NSAIDök késleltetik a szülést, de ezt a jótékony hatást rontja a Ductus arteriosus-záró hatásuk



# Reye szindróma

- ▶ **Jellemzői:** akut kezdetű encefalopátia, májkárosodás, máj és más szervek zsíros elváltozása virális betegségek után
- ▶ Az oka és kialakulása nem egyértelmű.
- ▶ Viszont, kapcsolat van a Reye szindróma és az aszpirin-használat között gyermekben
- ▶ Ezért gyerekeknél és fiatal felnőtteknél (<20éves) az acetilszalicilsav és más szalicilátok ellenjavalltak (virális megbetegedésekhez kötődő lázas állapotokban)
- ▶ Gyerekek lázcsillapítására:  
Acetaminophen (paracetamol)

# NSAIDok Farmakokinetikája

- ▶ Gyenge szerves savak →  $pK_a \approx 3.0$  → gyors felszívódás gyomorból
- ▶ Májban metabolizálódnak (CYP3A, CYP2C)
- ▶ Synovialis folyadékban magas koncentrációt érnek el (ismételt expozíció esetén)
- ▶ erősen kötődnek plazmafehérjékhez ( $\approx 98\%$ )
- ▶ Vesén át ürülnek

# Gyógyszerinterakciók

- ▶ NSAIDok + glükokortikoidok = GI fekély rizikóját/súlyosságát növelheti
- ▶ NSAID + warfarin = növeli a vérzés kockázatát
- ▶ NSAID + ACE-gátlók = ACE-gátlók hatékonyságát csökkenthetik NSAIDok gátolják a renális értágító prosztaglandinokat,
- ▶ Más plazmafehérjéhez kötött szerekkel versengenek a kötőhelyekért, leszorítanak
  - ▶ warfarin, szulfanilurea antidiabeticumok, metotrexát stb.

# Csoportosítás

- Szelektivitás szerint
  - Szelektív (=főleg) COX-1 gátlók
    - aszpirin, tolmetin
  - COX-1 gátlók (alacsony szelektivitás)
    - ibuprofen, indometacin, piroxicam
  - COX-1, COX-2 gátlók
    - diclofenac
  - Szelektív COX-2 gátlók
    - meloxicam, celecoxib, etodolac, rofecoxib
- Hatásmechanizmus alapján
  - irreverzibilis
    - aszpirin
  - reverzibilis
    - indometacin, ibuprofen

# NSAIDok csoportjai

## *Szalicilátok*

- ▶ Aszpirin
  - ▶ Leggyakoribb mellékhatások: fekély, túlérzékenységi reakciók, vérzésidő megnövekedése
  - ▶ Gyerekek lázas betegségeiben kerülendő
  - ▶ *Szalicilát-mérgezés vagy súlyos intoxikáció gyermekeknél gyakran előfordul és halálos is lehet*

## *Para-aminofenol származékok*

- ▶ Acetaminophen = Paracetamol
  - ▶ Elsőként választandó gyerekenél (és terhesség alatt, warfarin használat alatt)
  - ▶ Túladagolás (több, mint 4g/nap) toxikus metabolit (NAPQI) képződéshez vezet és májnekrozishoz (nem tud glutationnal konjugálódni, mert a cisztein raktárak kiürülnek - toxikus metabolit keletkezik)
  - ▶ Ellenanyag és prevenció: acetyl-cysteine (ACC)

# NSAIDok csoportjai

## *Ecetsav-származékok*

- ▶ Indometacin
  - ▶ 10-40-szer potensebb
  - ▶ mellékhatás: *fejfájás, neutropenia, thrombocytopenia*

## *Fenamátok*

- ▶ Mefenaminsav
- ▶ Diclofenac
  - ▶ Fehérje-kötődés 99%
  - ▶ Topikális gélek, szemészeti oldatok formájában is

# NSAIDok csoportjai

## *Propriionsav-származékok*

- ▶ Ketoprofen
- ▶ Flurbiprofen
- ▶ Naproxen
- ▶ Ibuprofen
  - ▶ Fehérje kötődés 99%
  - ▶ Gyerekeknek is!
  - ▶ Fogászati és csont-izomrendszeri fájdalmakban

# NSAIDok csoportjai

## *Enolsav származékok*

- ▶ Piroxicam
- ▶ Meloxicam
  - ▶ Kisebb dózis (7-15 mg/nap)
  - ▶ Mutatnak némi COX-2-szelektivitást

## *Szelktív COX-2 gátlók (COXIBok)*

*COX-1 gátlás miatti GI mellékhatások csökkentésére fejlesztették ki - sikeres, de kardiovaszkuláris kockázat nagy (stroke, AMI) ➔ néhány már visszavonva\**

Főleg a COX-2 felelős az értágító prosztaciklin termelésért az endothelben

- ▶ *Celecoxib, etoricoxib, parecoxib, valdecoxib\*, rofecoxib\*, lumiracoxib\**

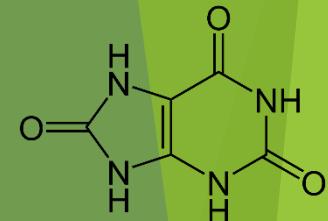
# Köszvény ellenes szerek

# Köszvény

- ▶ A nyugati országok populációjának ~0.5–1%-t érinti.
- ▶ A köszvény oka **urát kristályok lerakódása a szöveketben és a következményes gyulladásos válasz**
- ▶ Az akut köszvény egy borzasztóan fájdalmas **distalis monoarthritis** de ezenkívül okozhat még
  - ▶ Ízületi leépülés,
  - ▶ Szubkután lerakódások (tophus-ok),
  - ▶ vesekövesség és vesekárosodás
- ▶ Hyperuricaemia = köszvény előállapota
  - ▶ plazma húgysav > ffi 420 umol/l, nő 340 umol/l

# A köszvény patofisiológiája

- ▶ A köszvény egy metabolikus betegség („a királyok betegsége”)
  - ▶ A húgysav a purin-metabolizmus végterméke
  - ▶ Húgysav relatíve oldhatatlan a prekurzoraihoz, a hypoxantinhoz és a xantinhoz képest, és a normális szérum húgysav szint az oldhatóság határát közelíti.
  - ▶ hyperuricaemia - húgysav ↑ (szérumszint)
    - ▶ Emelkedett termelés (tumorok, diéta, hemolízis)
    - ▶ Csökkent kiválasztás (legtöbb esetben: 90%) (krónikus vese elégtelenség, gyógyszerek - alacsony dózisú aszpirin)
  - ▶ Mononátrium urát lerakódások (ízületek, porcok)
    - ▶ Visszatérő akut arthritis (pl. lábujj)
    - ▶ interstitialis nephritis, vesekő,
    - ▶ tophus-ok
- ▶ Pathogenesis
  - ▶ A húgysav hidegebb és savasabb körülmények között jobban kristályosodik
  - ▶ Neutrophil-ek bekebelezik az urát kristályokat
  - ▶ gyulladásos mediátorokat választanak ki, amik csökkentik a pH-t és további urát lerakódásokhoz vezetnek
  - ▶ Kemotaktikus faktorokat is kiválasztanak (PG-ok, IL-ek)
  - ▶ chemotaxis - gyulladás - károsodás



# A köszvény patofiziológiája

## Gout

### Elevated Purine Source

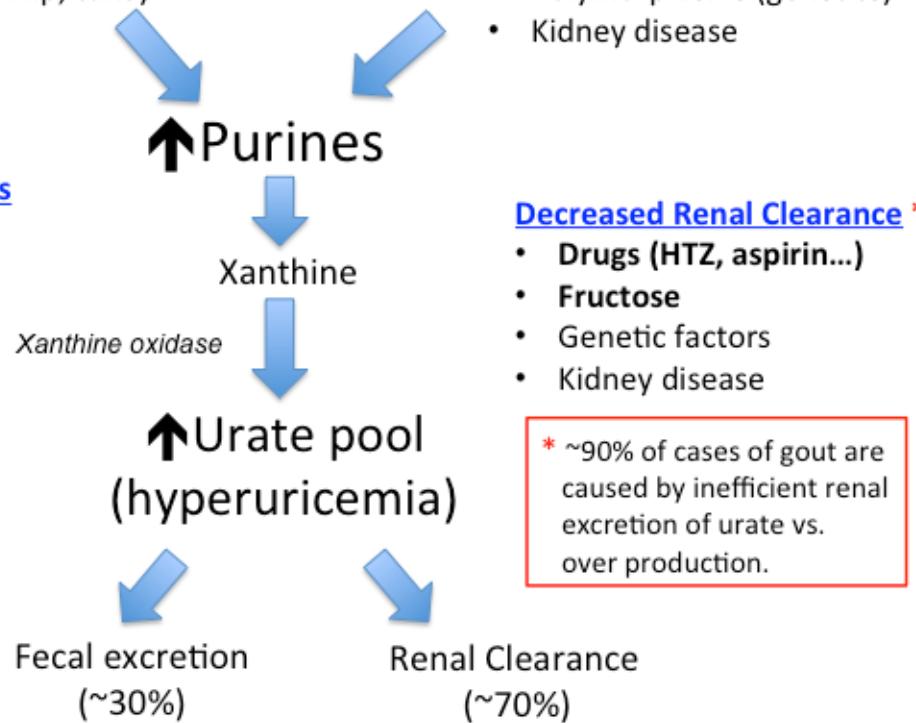
- Catabolism of Purines
- Tumor lysis syndrome
- Diet
  - meat (beef, pork, lamb)
  - seafood (scallops, shrimp, tuna)
  - beer, distilled spirits
  - drinks with fructose

### Hyperuricemia Related Risks

- Joint inflammation
- Kidney or bladder stones
- Nephropathy
- CV disease
- Metabolic syndrome

### Gout Risk Factors

- Male gender
- Age
- Obesity
- Ethnicity (Pacific Islanders)
- Polymorphisms (genetics)
- Kidney disease



### Decreased Renal Clearance \*

- Drugs (HTZ, aspirin...)
- Fructose
- Genetic factors
- Kidney disease

\* ~90% of cases of gout are caused by inefficient renal excretion of urate vs. over production.

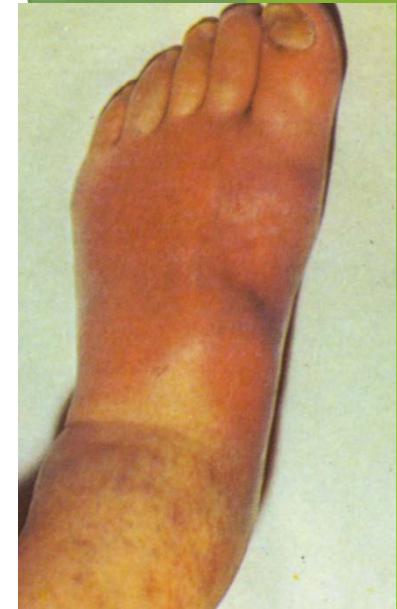
# Köszvény fokozatai

- ▶ 0. hyperuricaemia tünetek nélkül
- ▶ 1. Első akut köszvényes roham
- ▶ 2. Visszatérő rohamok
- ▶ 3. Krónikus köszvény szervi komplikációkkal és tophus-okkal (tophus = „kő”)



# Diagnózis

- ▶ Abszolút kritérium:
  - ▶ Húgysav kristályok a synovialis folyadékban
- ▶ Relatív kritérium:
  - ▶ Akut köszvényes roham (típus, lokalizáció! Monoarthritis)
  - ▶ Gyorsan reagál colchicine-re (gyors remisszió)
  - ▶ Tophus-ok
  - ▶ húgysavas vesekövesség
  - ▶ Hyperuricaemia



# Köszvény ellenes szerek

## ■ NSAIDok

### Hatás:

- Gátolja a chemotaxist, és a urátkristályok phagocytosisát
- Fájdalomcsökkentő az akut epizódokban
- aspirint nem használják (fokozott vesekőképződés miatt)
- NSAIDokat 3-4 napig viszonylag magas dózisban használják, majd fokozatosan csökkentik le (össz 7-10nap egy kúra)
- Indomethacin, naproxen, sulindac, etoricoxib (szelektív COX2 gáltó) erre az indikációra is törzskönyvezettek



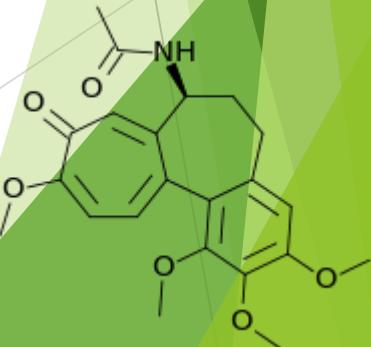
naproxen

# Köszvény ellenes szerek



## ■ colchicine

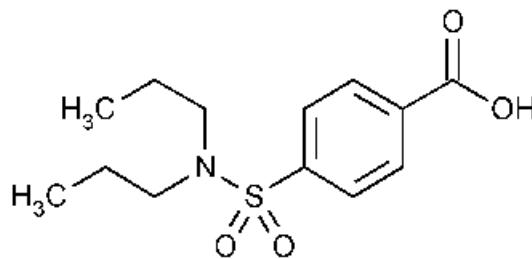
- Elsődleges kezelés
- alkaloid (Colchicum autumnale)
- Gátolja a leukocita migrációt és a phagocytosist
  - ic. Tubulinhoz kötődik → megakadályozza a microtubulusok polimerizációját (citoszkeleton destrukció)
  - Anti-mitotikus hatás: felfüggeszti a sejtosztódást a G1 fázisban a mikrotubulusok gátlásával → mitotikus orsó képződés gátlódik
- Gátlódik a LT-B4 termelés
- Roham oldására és prevenciára is (3 x 0,6mg-1,2mg p.o.)
- Mellékhatás: **szűk terápiás ablak → toxicitás!**
  - hasmenés
  - hányinger, hányás
  - Csontvelő szuppresszió
  - shock, haematemesis, heamaturia (iv. adm.)



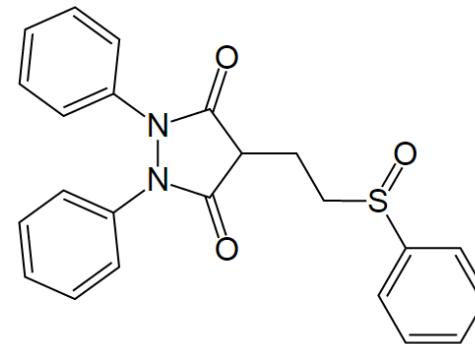
# Köszvény ellenes szerek

## ■ probenecid, sulfinpyrazone („húgysavhajtó” szerek)

- A proximalis tubulusokon hatnak
- Gátolják a húgysav reabszorpcióját (és más szerves savak transzportját is)
- Ezért interferál más gyx-ekkel amik a proximális tubulusban szekretálódnak (penicillin, furosemide)
- Mellékhatás:
  - urolithiasis (vesekő)
  - GIT irritáció
  - aplasticus anaemia



probenecid

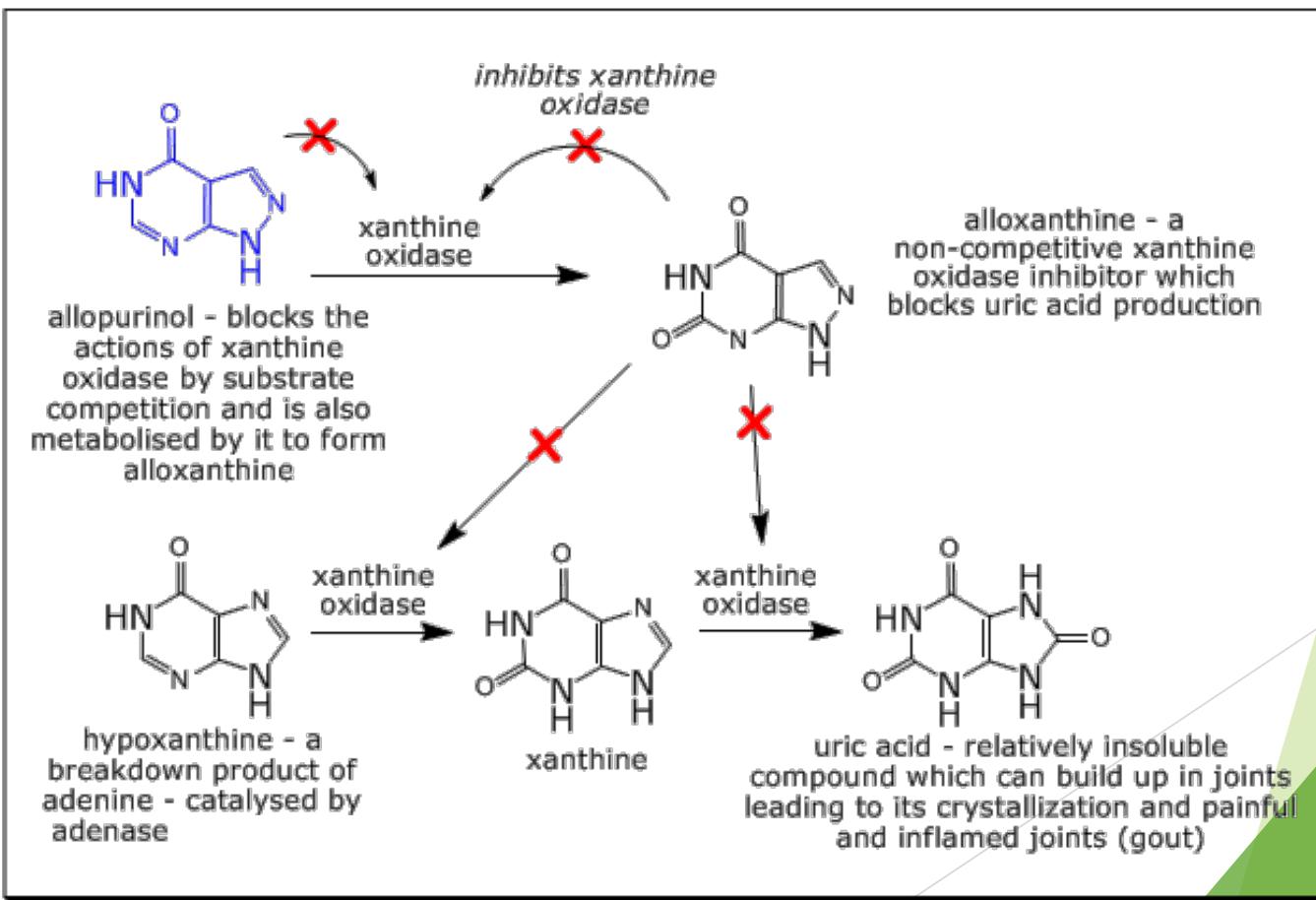


sulfinpyrazone

# Köszvény ellenes szerek

## ■ allopurinol

- húgysav csökkentő szer
- Segíti a tophus-felszívódását
- Rohamok közti periódusok kezelésére
- dózis: 100-900mg/day
- Hatásmechanizmus:





# A Rheumatoid arthritis farmakológiája

# Rheumatoid arthritis

- ▶ A rheumatoid arthritis (RA) ismeretlen eredetű, autoimmun pathomechanizmusú, krónikus, progresszív sokízületi gyulladás,
- ▶ mely az ízületek destrukciója miatt súlyos mozgáskorlátozottságot okoz és gyakran extraarticularis elváltozások kísérik.
  
- ▶ A lakosság 0,5%-át érinti (Magyarországon ~ 50 ezer fő)
- ▶ Ffi/nő arány = 2-3 : 1
- ▶ 30 és 50 év között kezdődik

# Rheumatoid arthritis

- ▶ Kopás = arthrosis! ⇔ rheumatoid arthritis

## Differenciál diagnózis:

- ▶ Általában 1 ízület érintett (vagy 1-el kezdődik): köszvény
- ▶ Kevesebb, mint 4 ízület: post infekciózus arthritis
- ▶ 5 vagy több ízület érintett = poliarthritis: RA

## Eloszlás:

- ▶ Aszimmetrikus: köszvény
- ▶ Szimmetrikus: RA

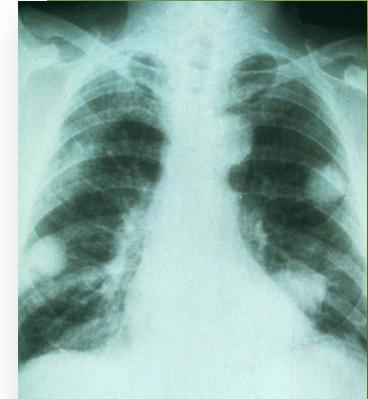


## Jellemzően érintett ízületek:

- ▶ a kéz és láb kisízületei (az ujjak tövének ízületei és a középső ízületek)
- ▶ csuklók, térdék és vállak

# Diagnózis

- ▶ Legalább 4 teljesülése az alábbiakból:
  - ▶ 1. Reggeli ízületi merevség (> 1 óra)
  - ▶ 2. Hárrom vagy több ízületi régió gyulladása
  - ▶ 3. A kéz ízületeinek gyulladása legalább egy régióban
  - ▶ 4. Szimmetrikus ízületi gyulladás
  - ▶ 5. Rheumatoid csomók (akár extra-artikulárisan is)
  - ▶ 6. Radiológiai elváltozások (erosiók, sávos decalcificatio a kézfelvételen)
  - ▶ 7. Rheumatoid faktor jelenléte a szérumban

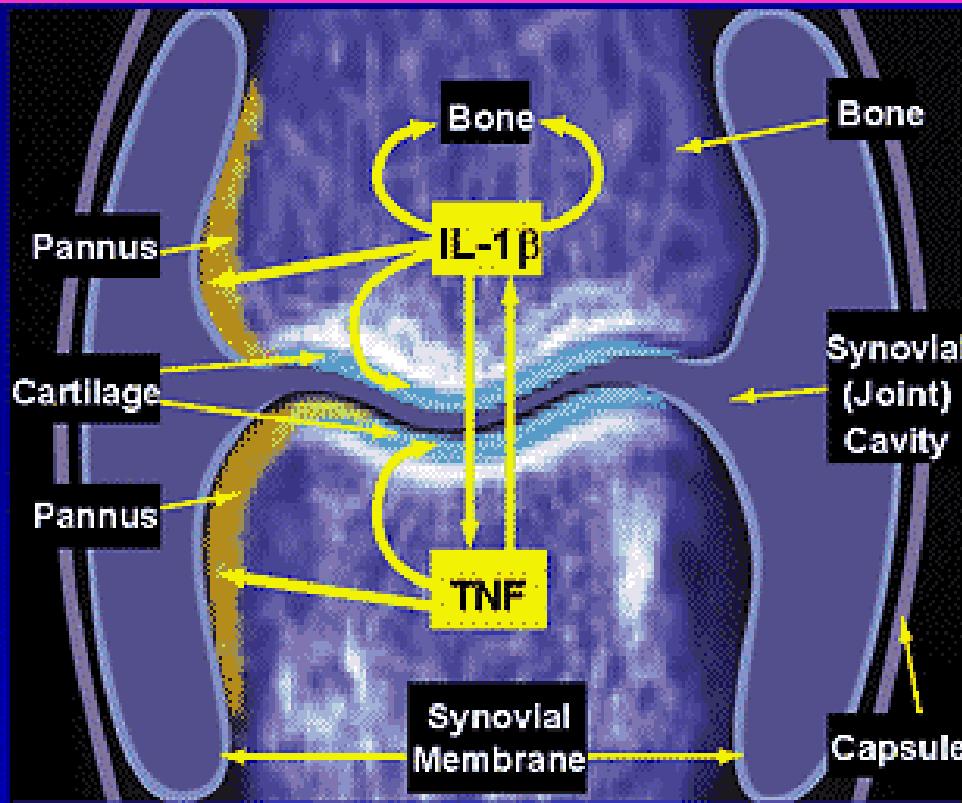


Hattyúnyak  
Terminalis fázis



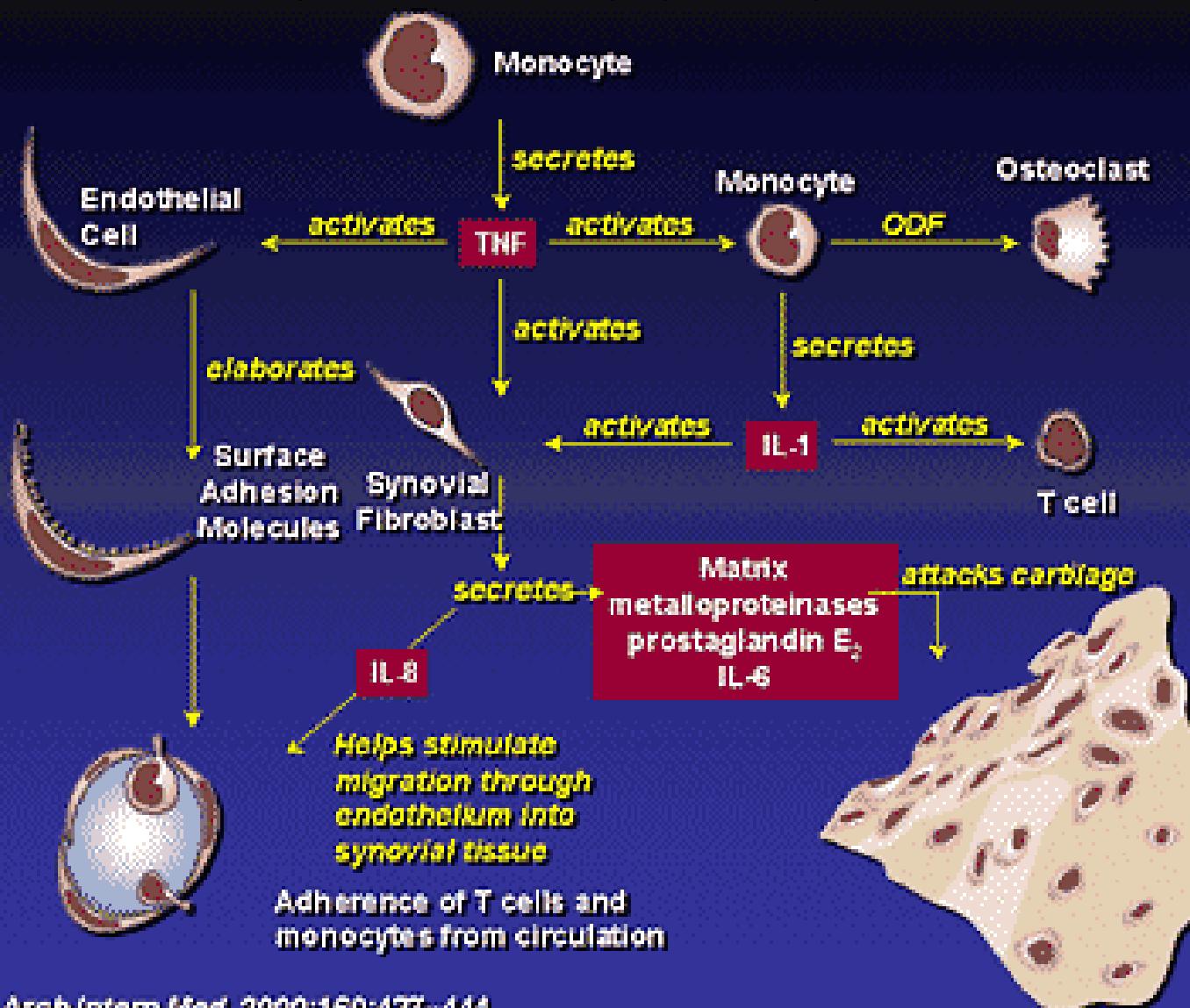
# Pathogenesis

## Two Pivotal Cytokines in the Pathogenesis of RA



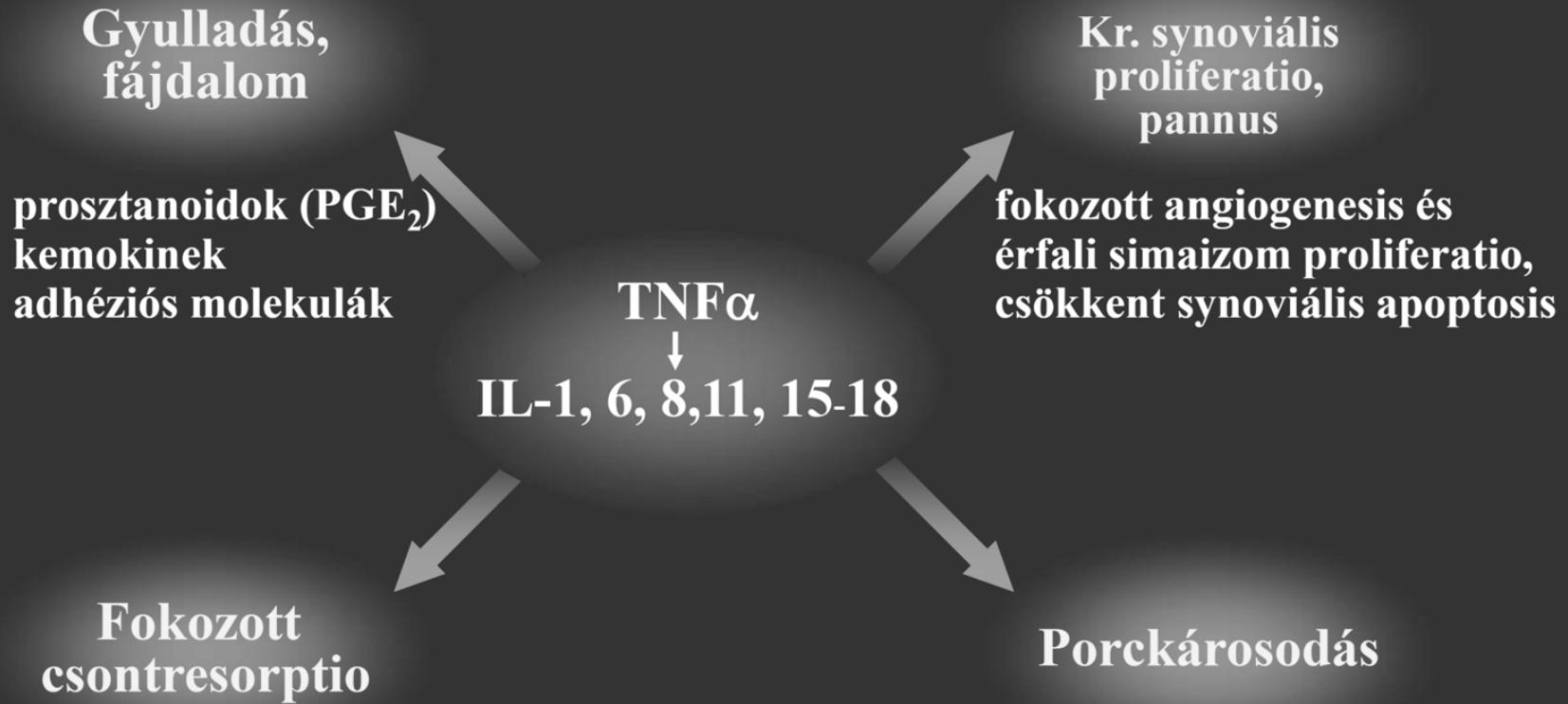
# Pathogenesis

## Effects of TNF in RA

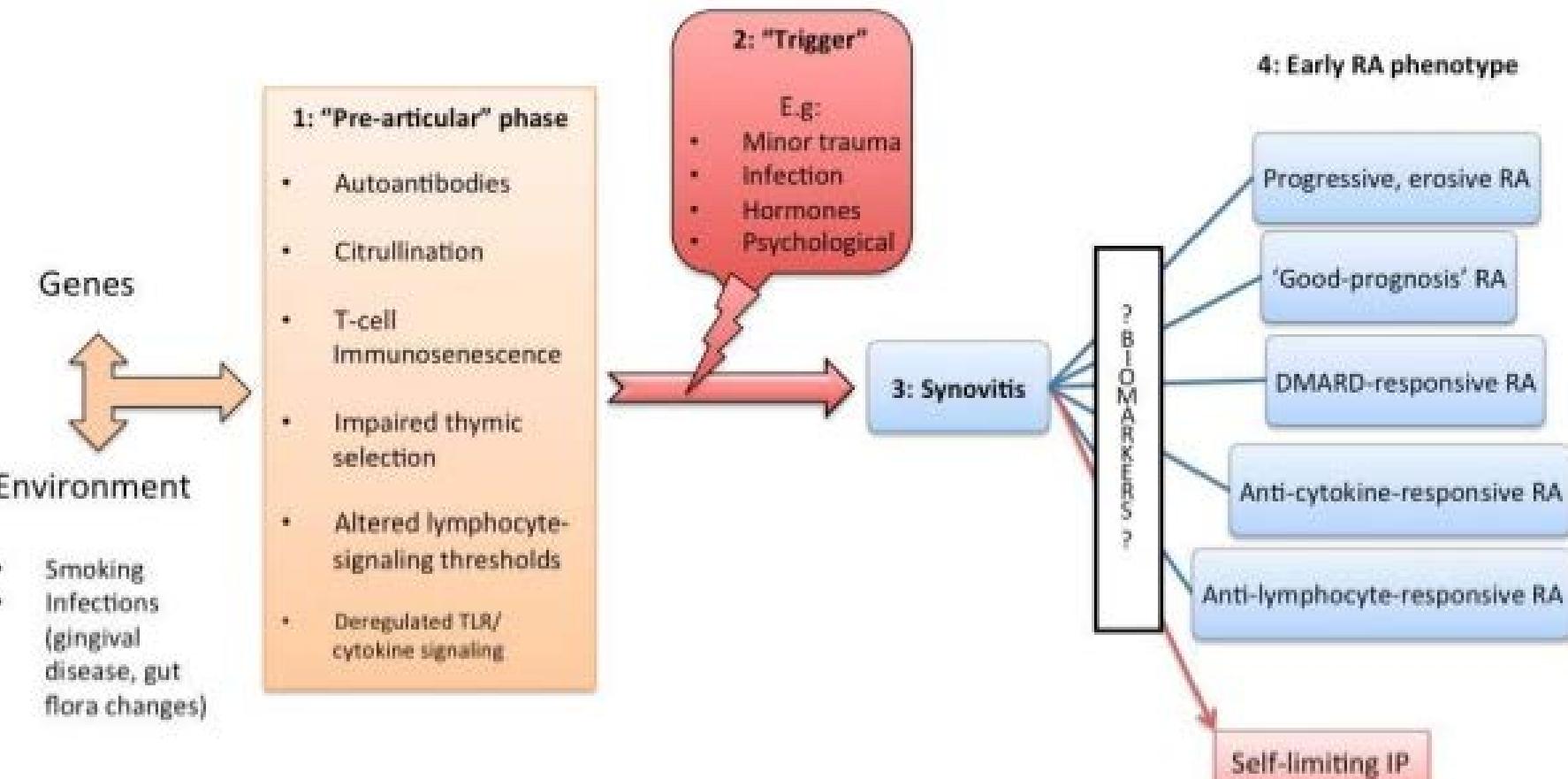


ODF = osteoclast differentiation factor

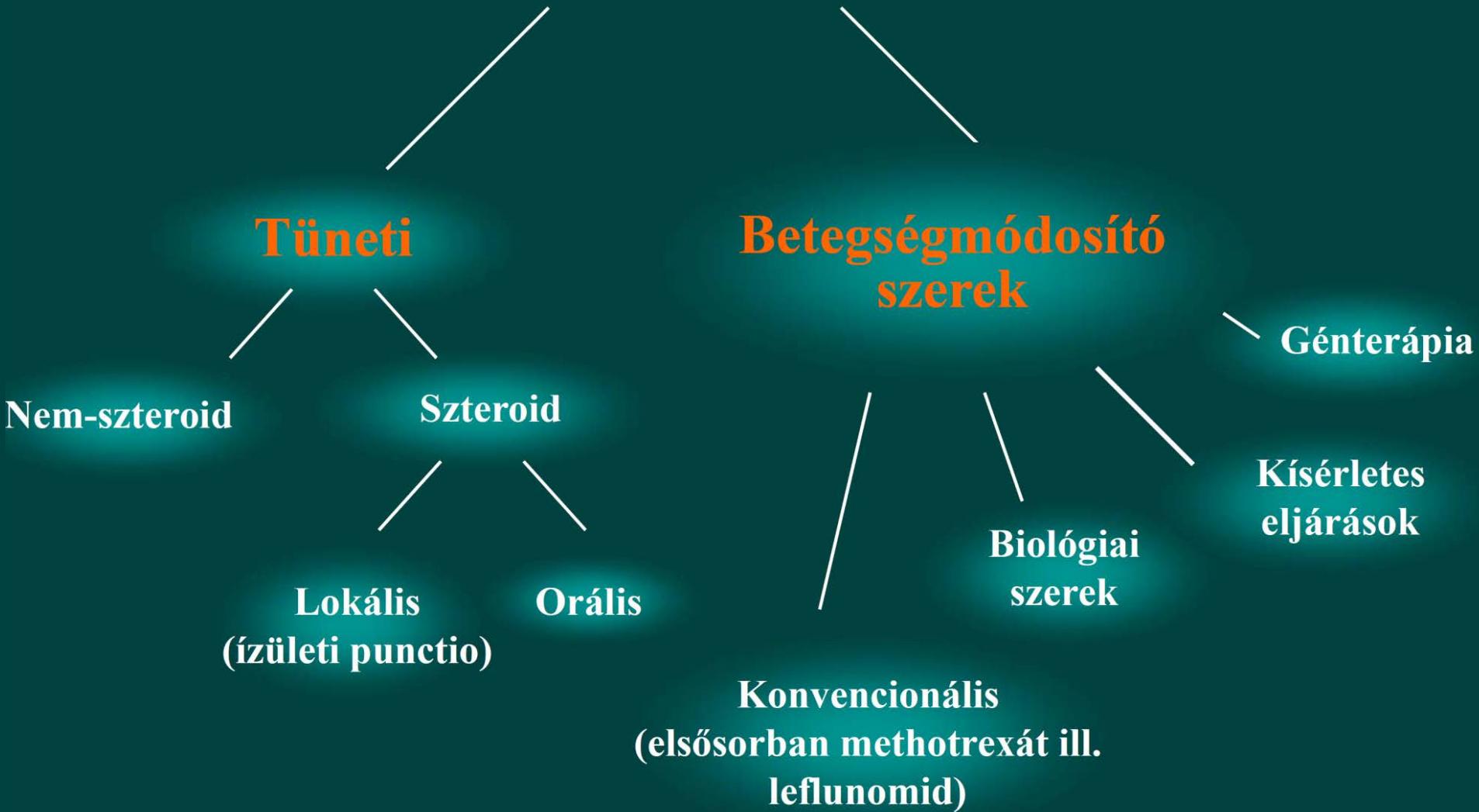
# Pathogenesis



# *Pathogenesis of RA*



# Gyógyszeres kezelés



# Farmakoterápia

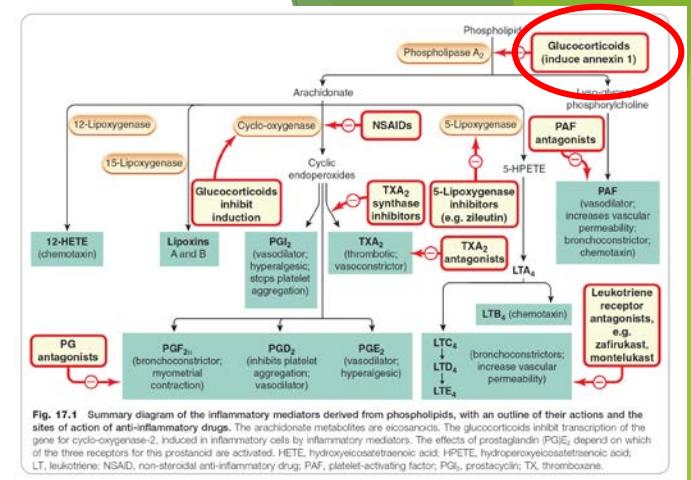
- ▶ NSAIDok
- ▶ Alap terápia
- ▶ Önmagukban NEM javítják a betegség kimenetelét/prognózisát, nem gátolják meg az ízületi destrukciót
- ▶ Főleg COX-2 szelektív
- ▶ Egymással és szteroidokkal nem kombinálhatók
- ▶ celecoxib, Celebrex®
- ▶ etoricoxib, Arcoxia®
- ▶ lumiracoxib, Prexige®

# Farmakoterápia

- ▶ Kortikoszteroidok
- ▶ Pl. prednisone; methylprednisolone, Medrol®
- ▶ Egyszerre gyulladás ellenes és immunszupresszív hatások

Összetett hatás (gyulladásos sejtszám, cytokin-termelés, arachidonsav-képződés)

- Lehetőleg lokálisan adjuk és ne szisztemásan
- Szisstémás adás csak exacerbatiok esetén, rövid ideig
- A folyamatos adásnál a dózis < 5-7,5 mg/nap
- Leggyakoribb mellékhatások:  
ulcus duodeni, hypertonia, diabetes mellitus, osteoporosis, fokozott infekcióveszély, cataracta, myopathia, pszichés zavarok



# Classification of Corticosteroids (CS)

| Drug                      | ROA                       | Duration of action | Mineralo-C potency | Gluco-C potency |
|---------------------------|---------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
| Short-acting drugs        |                           |                    |                    |                 |
| Hydrocortisone (cortisol) | Oral, parenteral, topical | 8-12 hr            | 1                  | 1               |
| Cortisone                 | Oral, parenteral, topical | 8-12 hr            | 0.8                | 0.8             |
| Fludrocortisone           | Oral                      | 8-12 hr            | 200                | 10              |
| Intermediate-acting drugs |                           |                    |                    |                 |
| Methyl-prednisolone       | Oral, parenteral, topical | 12-36 hr           | 0.5                | 5               |
| Prednisolone              | Oral                      | 12-36 hr           | 0.7                | 3.5             |
| Triamcinolone             | Oral, parenteral, topical | 12-36 hr           | 0                  | 5               |
| Long-acting drugs         |                           |                    |                    |                 |
| Betamethasone             | Oral, parenteral, topical | 24-72 hr           | 0                  | 30              |
| Dexamethasone             | Oral, parenteral, topical | 24-72 hr           | 0                  | 30              |

# Hagyományos DMARD-ok = disease modifying anti-rheumatic drugs

- ▶ Betegségmódosító szerek = befolyásolják a betegség lefolyását és radiográfiai javulást okoznak

Hatásmechanizmus:

- ▶ Immunoszuppresszáns,
- ▶ Sejtosztódás gátlása
- ▶ Citokin termelés gátlása
- ▶ antimetabolitok

# Konvencionális betegségmódosító szerek

## Konvencionális DMARD-ok:

- ▶ Azathioprine (Imuran)
- ▶ Cyclophosphamide (Cytoxan)
- ▶ Cyclosporine (Neoral)
- ▶ Hydroxychloroquine (Delagil)
- ▶ Leflunomide (Arava)
- ▶ Methotrexate (Rheumatrex, Trexall)
- ▶ Sulfasalazine (Azulfidine)
- ▶ Tofacitinib (Xeljanz) Janus kináz (JAK1,3) inhibitor

# Konvencionális betegségmódosító szerek

## ■ Azathioprine (AZT)

- metabolit: 6-TG (purin-analóg)
  - Inozinsav szintézis gátolja (purin szintézis)
  - ↓T-sejt, B-sejt működés
  - ↓IG termelés
  - ↓IL-2 szekréció

- Klinikai alkalmazás

- 2mg/kg/nap
  - RA
  - (daganat kemoterápia)

- Mellékhatások:

- Csontvelő szupresszió
  - GIT zavarok
  - fertőzés!



# Konvencionális betegségmódosító szerek

## ■ cyclophosphamide

- Prodrug, Aktív metabolitja: foszforamid mustár
- Alkilál és ezzel keresztköt a DNS-t
  - ↓ T- és B-sejt funkció
- Aktív metabolitjai
  - akrolein: cystitis (heamorrhagiás)
  - aldophosphamide: csontvelő szupresszió
- Klinikai alkalmazás:
  - 2 mg/kg p.o.
  - RA, SLE
  - lymphoma, leukaemia

## ■ cyclosporin

- Immunszupresszáns
- Géntranszkripciót szabályoz
  - ↓ IL-1, IL-2 Rec. termelés
  - ↓ T-sejt, macrofág válaszkészség
- Klinikai alkalmazás
  - 3-5 mg/kg/nap
- nefrotoxicitás!!!

# Konvencionális betegségmódosító szerek

## ■ chloroquine, hydroxi-chloroquine

□ antimalariás szerek

□ hatás:

- T-lymphocyták gátlása
- Csökkent leukocita chemotaxis
- DNS és RNS szintézis gátlása
- Szabadgyök-fogó

□ Szövet-szelektivitás: melanin tartalmú szövetek

□ Klinikai alkalmazás

- SLE, Sjögren szindróma
- chloroquin: 200 mg/nap

□ mellékhatás:

- Látás károsodás



# Konvencionális betegségmódosító szerek

## ■ Leflunomide

□ Prodrug = aktív metabolit: teriflunomide

- Immunmoduláns = ↓ leukocyta szám
- (antivirális = virion összeépülést gátolja)

□ Hatásmechanizmus:

- Gátolja a mitokondriális dihidro-orotát dehidrogenáz enzimet (DHODH) = uridin monofoszfát *de novo* szintézisét (rUMP)  
→ gátlódik a DNS/RNS szintézis

□ Klinikai alkalmazás:

- RA
- Aktív arthritis psoriatica
- 10-20mg/nap (per os)

□ Mellékhatások

- Hepatotoxicitás
- Immunszupresszió → fertőzés

# Konvencionális betegségmódosító szerek

## ■ methotrexát

### □ hatás:

- dihidrofolát reduktáz gátlása (DHFR) → ↓FH4 → TS ↓ (= dUMP → dTMP) → ↓DNS szintézis

### □ Klinikai alkalmazás

- RA (elsőként választandó vegyület!)
- Daganat kemoterápia (AML)

### □ Mellékhatás:

- Nyálkahártya- fekélyek
- hepatotoxicitás
- Csontvelő szupresszió
- antidotum: leucovorin!

# Konvencionális betegségmódosító szerek

## ■ sulfasalazine

□ Bélbaktériumok bontják:

sulfapyridine + 5-ASA

- ↓ T-sejt funkció
- ↓ gyulladásos citokin-felszabadulás (IL-1, IL-6, IL-12)

□ Hatásmech.:

- 5-ASA: COX-inhibitor, gátolja a leukotriének szintézisét is, és gyökfogó aktivitású

□ Klinikai alkalmazás:

- 2-3g/nap
- RA
- 5-ASA – IBD!

□ Mellékhatások (főleg a sulfapyridine miatt)

- agranulocytosis
- hypospermia

| Drug               | Onset of action | Major toxicities  | Dosing  | Monitoring   | Comments   |
|--------------------|-----------------|---|---|--|--|
| Methotrexate       | 1 - 2 months    | Hepatotoxicity, myelosuppression, teratogenicity, stomatitis, interstitial lung disease                               | PO or SC, IM dosing (opt for SC, IM administration if mucositis/GI adverse effects with PO or if lack of response to PO); start at 10 - 15 mg/wk, increase 5 mg/mo to 20 - 25 mg/wk | Check baseline CBC count, CMP, hepatitis B and C serologies; monitor CBC count, CMP every 2 months   | Give daily folic acid; contraindicated in hepatitis B and in hepatic failure; adjust dose for renal insufficiency; counsel patients to avoid alcohol use and about contraception |
| Hydroxychloroquine | 2 - 3 months    | Retinopathy   | 200 - 600 mg/d PO, < 6.5 mg/kg; can be divided into bid dosing  | Annual eye examination   | Exercise caution in hepatic failure; adjust dose for renal insufficiency   |
| Sulfasalazine      | 4 - 6 weeks     | GI upset, allergic reaction to sulfa moiety, rash, anemia, hemolysis, agranulocytosis and, rarely, drug-induced lupus | 500 mg/d PO for 1 week, then 500 mg PO bid for 1 week, then 500 mg PO tid for 1 week, then 1 g PO bid   | Check for G6PD deficiency before starting; check baseline CBC count, CMP; monitor CBC count at least monthly for the first 3 months, then every 3 months | Contraindicated in hepatic failure; adjust dose for renal insufficiency  |
| Leflunomide        | 4 weeks         | Hepatotoxicity, myelosuppression, teratogenicity, rash  | 100 mg/d for first 3 days, then 20 mg/d PO  | Check baseline CBC count, CMP, hepatitis B and C serologies; monitor CBC count, CMP every 2 months   | Contraindicated in hepatitis B and in hepatic failure; adjust dose for renal insufficiency; counsel patients to avoid alcohol use and about contraception                        |

DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; RA, rheumatoid arthritis; CBC, complete blood cell; CMP, comprehensive metabolic panel; G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase.

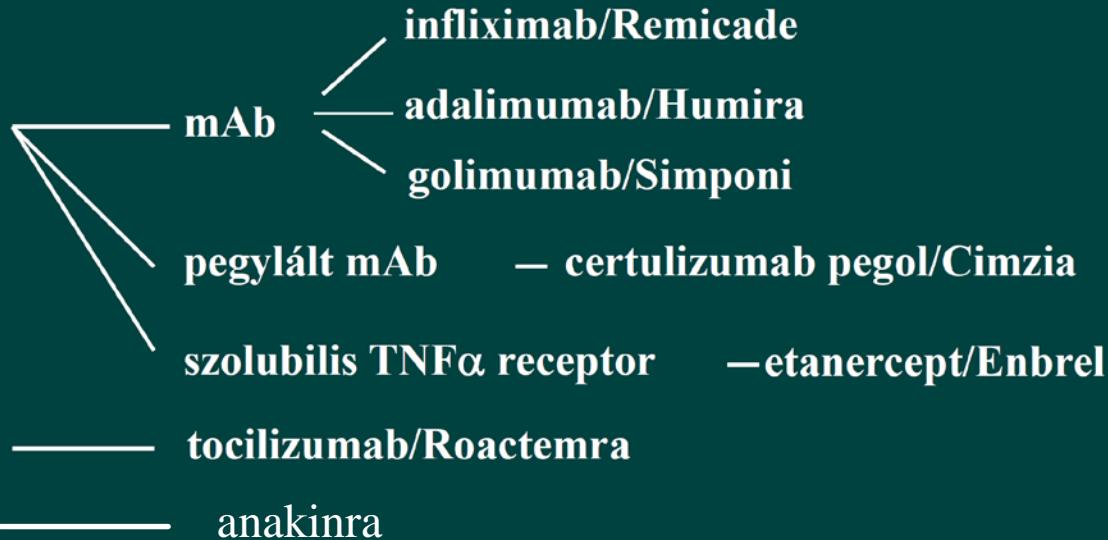
# Most important DMARDs

| Agent                         | Pharmacology                          | Usual dosage                               | Adverse effects and risks                                   |
|-------------------------------|---------------------------------------|--|---|
| Methotrexate                  | Anti-metabolite                       | 10–25 mg weekly (oral or subcutaneous)     | Hepatotoxicity, myelotoxicity, fibrosing alveolitis         |
| Sulfasalazine                 | Anti-inflammatory and antimicrobial   | 1,000–1,500 mg twice daily (oral)          | Hepatotoxicity, myelotoxicity, hypersensitivity reactions   |
| Antimalarial drugs            | Interference with antigen-processing? | Hydroxychloroquine 200–400 mg daily (oral) | Retinopathy   |
| Leflunomide                   | Anti-metabolite                       | 10–20mg daily (oral)                       | Hepatotoxicity, myelotoxicity, hypertension                 |
| Gold salts (parenteral)       | Unknown                               | 50 mg weekly (intramuscular)               | Hypersensitivity reactions, nephritis, fibrosing alveolitis |
| Auranofin<br>(oral gold salt) | Unknown                               | 3–6 mg daily (oral)                        | Diarrhoea, hypersensitivity reactions                       |
| Ciclosporin A                 | T-cell activation inhibitor           | 2.5–5.0mg/kg per day (oral)                | Nephrotoxicity, hypertension                                |
| Azathioprine                  | Cytostatic                            | 50–200mg daily (oral)                      | Hepatotoxicity, myelotoxicity, gastrointestinal             |

# RA Farmakoterápiája - Biológiai terápia

## ❖ Citokin gátlók

- TNF $\alpha$  blokkolók



## ❖ A sejtfelszínen ható molekulák

- T-sejtek — abatacept/Orencia
- B-sejtek — rituximab/Mabthera

TNF=tumor necrosis factor, IL=interleukin, mAb=monoclonal antibody

# Biológiai betegségmódosító szerek

## ■ TNF-α gátló szerek

- adalimumab
  - IgG szerű anti-TNF monoklonális antitest
  - Szolubilis TNF-α –t köt
  - ↓ T-sejt, makrofág működés
  - Klinikai alkalmazás
    - sc.
    - RA, Crohn-betegség
  - Mellékhatás:
    - Fertőzés (felső légutak)
- infliximab
  - IgG szerű anti-TNF monoklonális antitest
  - Szolubilis és membrán kötött TNF-α –t köt
  - ↓ T-sejt és makrofág működés
  - Klinikai alkalmazás
    - RA, psoriasis, Wegener granulomatosis,
    - 3-5mg/kg, i.v.
    - Együtt alkalmazható: methotrexát
  - Mellékhatás:
    - Fertőzés (felső légutak)
- Golimumab
  - Klinikai alkalmazás
    - RA, ulcerative colitis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis
    - Együtt alkalmazható: methotrexát

hasonlók:

Afelimomab

Certolizumab pegol (PEGylated)

Nerelimomab

# Biológiai betegségmódosító szerek

## ■ TNF- $\alpha$ gátló szerek (folyt.)

- etanercept
  - Szolubilis TNF- $\alpha$  receptor
  - Fúziós protein: TNF-receptor kötőhely + IgG fc része
  - PEGylált verzió= Pegsunercept
  - Klinikai alkalmazás
    - sc.
    - RA, psoriasisos arthritis stb
  - Mellékhatás:
    - Fertőzés (felső légitak)

# Biológiai betegségmódosító szerek

## ■ IL-6 receptor blokkoló

### Tocilizumab

- Humanizált monoklonális antitest az IL-6 receptor ellen
- Klinikai alkalmazás
  - i.v. vagy sc.
  - RA, gyerekkorú idiopátiás sszisztémás arthritis stb
- Mellékhatás:
  - Fertőzés (felső légutak)

## ■ IL-1 receptor antagonista

### Anakinra

- NEM antitest; a fiziológiai ún. interleukin 1 receptor antagonista (protein) rekombináns változata
- Klinikai alkalmazás
  - sc.
  - RA
- Mellékhatás:
  - Fertőzések (főleg felső légutak)

# Biológiai betegségmódosító szerek

## T-sejt gátló

### ■ Abatacept

- Fúziós protein: CTLA4 (=CD152) receptor-domén + IgG fc régió
  - CTLA4 (és így az abatacept is) B7 proteinhez kötődik → T-lymphocyta aktiváció nem jön létre
  - A T-lymphocyta aktivációhoz szükséges:
    - Hogy az APC MCH-hoz kötött antigént prezentáljon a T-sejt receptor számára
    - És kell, hogy az APC egy B7 proteint prezentáljon a T-sejt CD28-a számára
- Klinikai alkalmazás:
  - i.v.
  - RA

# Biológiai betegségmódosító szerek

## B-sejt gátló

### ■ rituximab

- Monoklonális antitest (CD20 pozitív B-lymphocyták ellen)
  - NK-sejt mediált pusztulásra jelöli meg a B-sejtet → B-lymphocytta szám csökkenés
- Klinikai alkalmazás:
  - Refrakter RA
  - Számos immunológiai betegség ellen (limfómák, leukémiák, transzplantátum kilökődés, és autoimmun betegségek)
  - iv. infúzióban 1000mg

# Biologicals MA

| Agent              | Structure  | Pharmacology                  | Usual dosage                                     | Specific side effects and risks                                    | Regulatory status         |
|--------------------|--|-------------------------------|--|--|---------------------------|
| Abatacept          | Recombinant CTLA4 molecule dimerized on Ig frame           | T-cell co-stimulation blocker | 500–1,000 mg monthly (intravenous)               | Infusional reactions, infections                                   | Approved in Europe and US |
| Adalimumab         | Human monoclonal   | TNF blockade                  | 40 mg biweekly (subcutaneous)                    | Injection site reactions, infections (including tuberculosis)      | Approved in Europe and US |
| Anakinra           | Recombinant IL-1 receptor antagonist                       | IL-1 receptor blockade        | 100 mg daily (subcutaneous)                      | Injection site reactions, infections, neutropenia                  | Approved in Europe and US |
| Certolizumab pegol | Pegylated Fab' fragment from humanized monoclonal antibody | TNF blockade                  | 200 mg biweekly or 400 mg monthly (subcutaneous) | Injection site reactions, infections (including tuberculosis)      | Approved in US            |
| Etanercept         | Recombinant TNF receptor (p75) dimerized on Ig frame       | TNF blockade                  | 50 mg weekly (subcutaneous)                      | Injection site reactions, infections (including tuberculosis)      | Approved in Europe and US |
| Golimumab          | Human monoclonal   | TNF blockade                  | 100 mg every 4 weeks (subcutaneous)              | Injection site reactions, infections (including tuberculosis)      | Approved in US            |
| Infliximab         | Chimeric monoclonal  | TNF blockade                  | 3–10mg/kg every 4–8 weeks (intravenous)          | Infusional reactions, infections (including tuberculosis)          | Approved in Europe and US |
| Rituximab          | Chimeric monoclonal  | B-cell depletion              | 1,000 mg, 2 intravenous infusions 2 weeks apart  | Infusional reactions, infections                                   | Approved in Europe and US |
| Tocilizumab        | Humanized monoclonal                                       | IL-6-receptor blockade        | 8mg/kg every 4 weeks (intravenous)               | Infusional reactions, infections, cytopenias, elevated cholesterol | Approved in Europe        |

Abbreviations: CTLA4, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor.