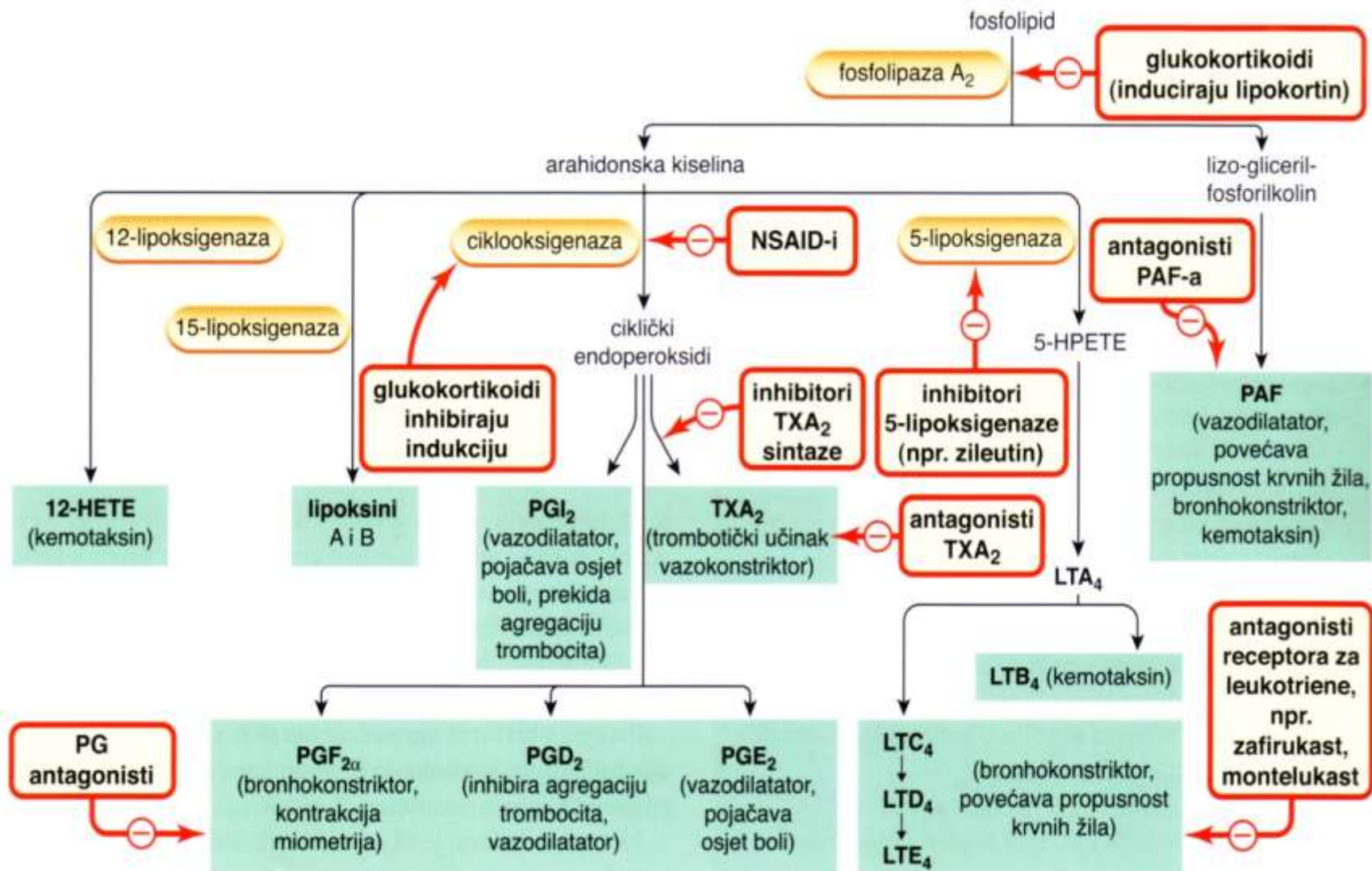


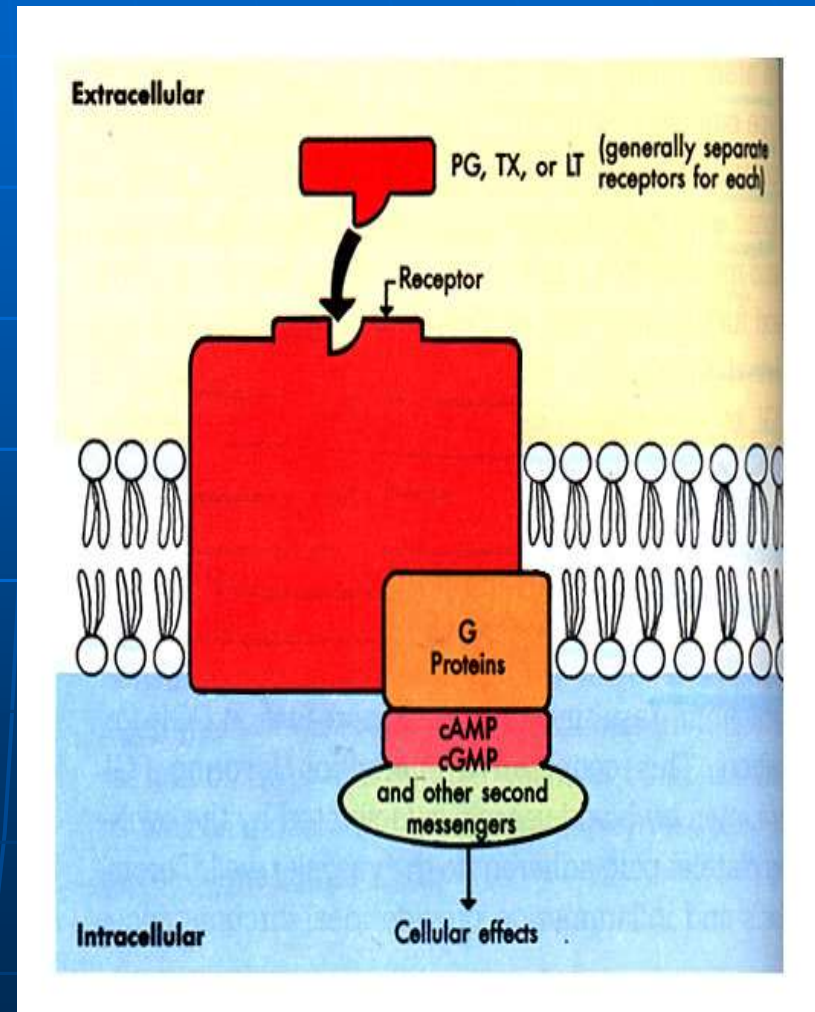
**NESTEROIDNI PROTUUPALNI
LIJEKOVI, DMARD, LIJEČENJE
GIHTA**

EIKOSANOIDI



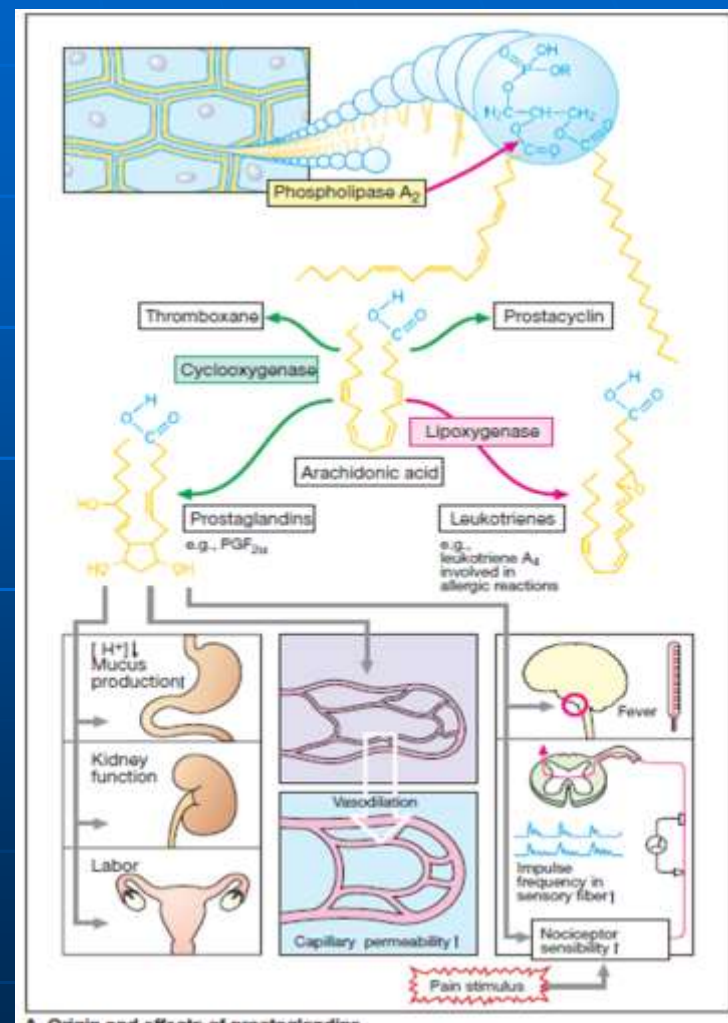
PROSTAGLANDINI

- Metabolizam AA ovisi o vrsti stanica
 - Tromboksan u trombocitima
 - Prostaciklin u endotelu
- Kratak poluvijek (1-5 minuta)
- Lokalni učinci
- Receptori vezani za G proteine



PROSTAGLANDINI

- **Farmakološki učinci**
- PGD₂, PGI₂ – vazodilatacija, inhibicija agregacije trombocita
- PGF₂ α - bronhokonstrikcija, kontrakcija uterusa
- PGE₂ – bronhodilatator
- Tromboksan A₂ - vazokonstrikcija i povećanje agregacija trombocita, bronhokonstrikcija
- Kontrakcija probavnih mišića
- Smanjuju lučenje želučane kiseline
- Regulacija bubrežne funkcije
- Učinak na reproduktivne organe
- Senzibilizacija C vlakana
- Razvoj vrućice
- Pregradnja kostiju
- Očni tlak
- Tumori



A. Origin and effects of prostaglandins

PROSTAGLANDINI

Generičko ime	Prostaglandin	Primjena
Dinoproston	PGE2	Ginekologija
Dinoprost	PGF_{2α}	Ginekologija
Karboprost	Metil-PGF_{2α}	Ginekologija
Alprostadil	PGE1	Kardiovaskularne bolesti, Ductus Botali impotencija
Epoprostol Iloprost Treprostinil	Prostaciklin PGI₂	Kardiovaskularne bolesti, plućna hipertenzija
Misoprostol	Analog PGE2	Ulkusna bolest
Arbaprostil	Analog PGE2	Ulkusna bolest
Enprostil Latanoprost	Analog PGE2	Ulkusna bolest Glaukom

NESTEROIDNIO PROTUUPALNI LIJEKOVI

■ Najčešće korišteni lijekovi

Tablica 5.1. Usporedba nekih NAIL

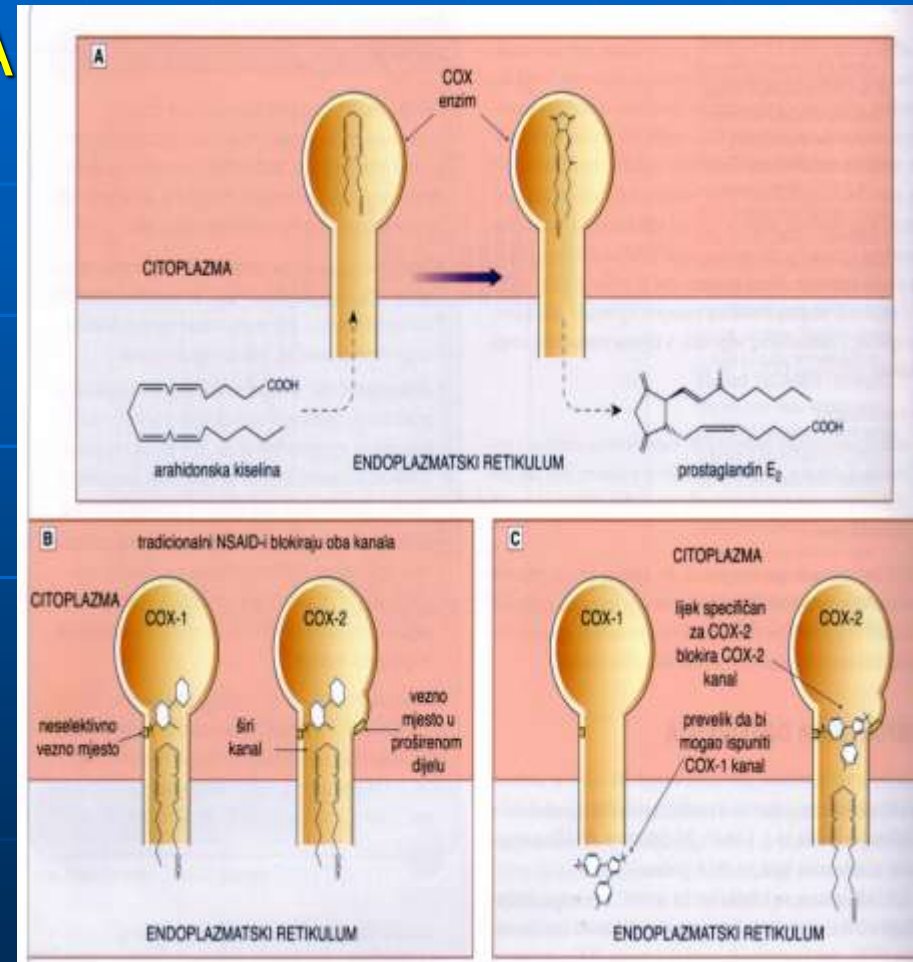
Lijek	Poluvijek u plazmi (sati)	Učinci		
		analgetski	antipiretski	protuupalni
salicilati				
ASK (Andol, Aspirin)	3-5	+	+	+
derivati octene kiseline				
indometacin	2	+	+	++
derivati propionske kis.				
ibuprofen	2	+	+	+
ketoprofen (Knavon)	2	+	+	+
naproksen (Nalgesin)	13	+	+	+
oksikami				
piroksikam (Lubor)	50	+	+	++
fenamati				
<u>mefenaminska kiselina</u>	4	+	+	+
paracetamol (Lupocet, Plicet)	2-4	+	+	-

NESTEROIDNIO PROTUUPALNI LIJEKOVI

- **FARMAKOKINETIKA**
- Per os, parenteralno, rektalno, lokalno
- Dobra apsorpcija i bioraspoloživost
- Jaka veza sa proteinima plazme
- Metabolizam putem CYP
- Eliminacija bubregom i jetrom
- Enterohepatičko kruženje – povezano s nuspojavama
- Nakupljanje u sinovijalnim prostorima

NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVİ

- **MEHANIZAM DJELOVANJA**
- Inhibicija ciklooksigenaze i stvaranja produkata arahidonske kiseline
- Hvataju kisikove radikale
- Učinci na NF - κ B
- Inhibicija kemotaksije
- Inhibicija IL2



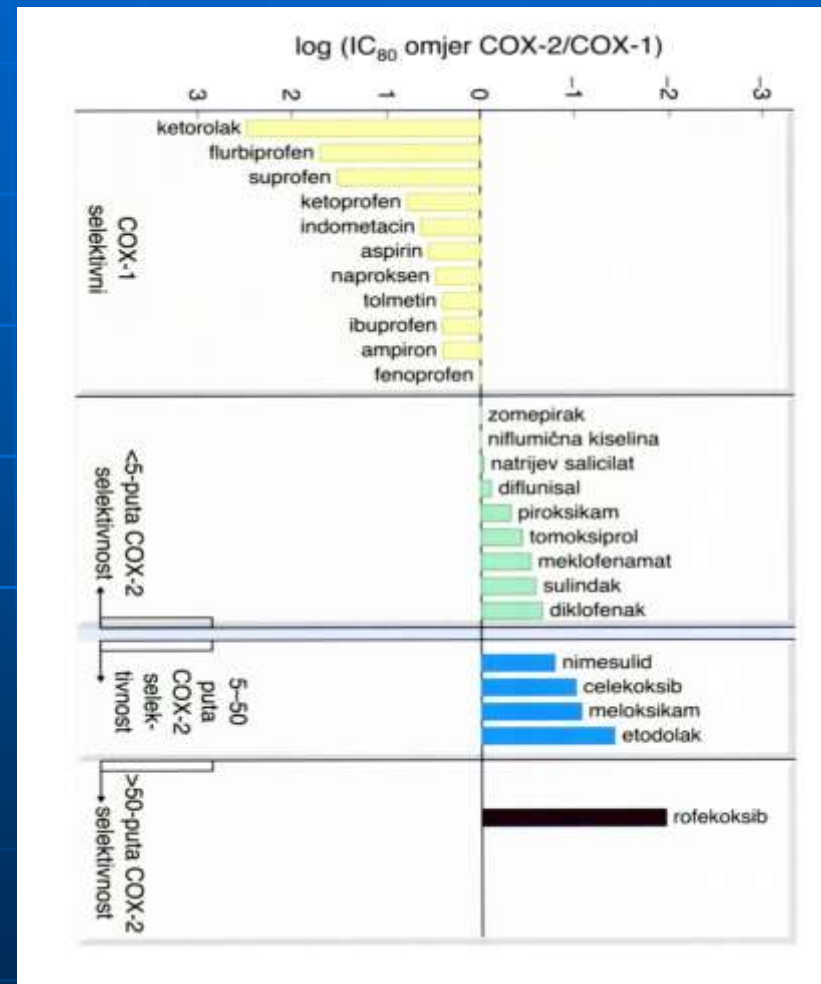
NESTEROIDNIO PROTUUPALNI LIJEKOVI

SELEKTIVNOST

- Inhibicija COX1 i COX2 (reverzibilno osim ASK)
- Selektivni i neselektivni inhibitori COX

UČINCI

- Protuuplani učinci
- Analgetski učinak
- Antipiretski učinak



NESTEROIDNIO PROTUUPALNI LIJEKOVI

■ NUSPOJAVE

- Dispepsija, proljev, ulkus –vazokonstrikcija, povećana proizvodnja želučane kiseline – COX2 manje
- Kožne reakcije, astma, urtikarija, angioedem
- Reverzibilna bubrežna insuficijencija, analgetska nefropatija
- Hipertenzija, edemi, IM, zatajenje srca
- Oštećenje jetre, koštane srži - trombocitopenija, leukopenija, agranulocitoza

ACETILSALICILNA KISELINA

- Per os
- Neionizirani u želudcu - apsorpcije iz crijeva – veće površina
- Poluvijek 3-9 sati, ovisno o dozi, alkalizacija urina ubrzava eliminaciju
- Analgetik, antipiretik, antinflamatorni lijek, antiagregacijski učinak
- Analgetska doza 600-900 mg x3, antiagregacijski učinak 100 mg. 1x1
- **Korisni učinci:** KVS bolesti, ca kolona i rektuma, Alzheimerova bolest, proljev kod zračenje

ACETILSALICILNA KISELINA

■ NUSPOJAVE

- Sve spomenute – smanjuju se ako se uzimaju uz jelo ili veće količine vode
- **SALICILIZAM** (tinitus, vrtoglavica, povraćanje)
- Reyeov sindrom – djeca – encefalopatija, oštećenje jetre
- Interakcija sa varfarinom, probenecidom, sulfinpirazonom, urikozuricima
- Oprez s uzimanjem na kraju trudnoće

SELEKTIVNI INHIBITORI COX2

■ CELEKOKSIB, ROFEKOKSIB

- Inhibiraju prostacikline, ne tromboksane
- Povlače se iz primjene
- Povećavaju tlak i rizik od tromboembolijskih incidenata, osip, interakcije s varfarinom

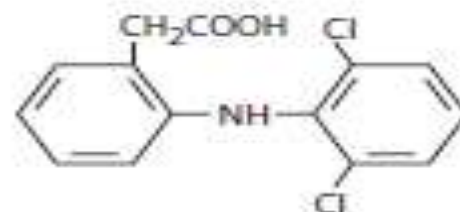
■ MELOKSIKAM

- Preferira COX2 u manjim dozama
- Osteoartritis
- Slab antiagregacijski učinak

NESELEKTIVNI COX INHIBITORI

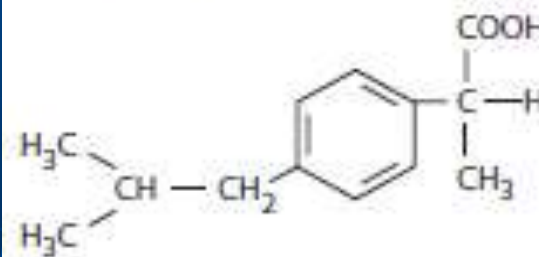
- **DIKLOFENAK** – tbl, iv, im, kreme, supositoriji, oculoguttae
- Nakupljanje u sinoviji
- Ponekad oštećenja jetre, bubrega, ulkusi, hipotenzija, hipotermija u djece
- **IBUPROFEN** – derivat fenilpropionske kiseline
- U manjim dozama slab protuupalni učinak
- Manje nuspojava, nema interakcije s varfarinom
- **KETOPROFEN** – Inhibira COX i LOX – učinkovit
- **DIFLUNISAL** – učinkovit kod metastaza u kostima

derivati feniloctene kiseline



diklofenak

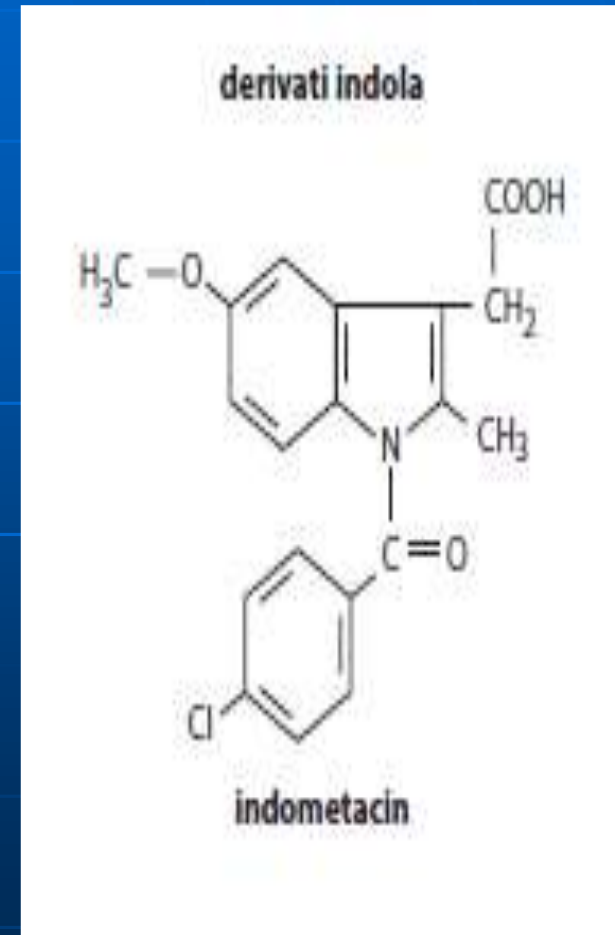
derivati propionske kiseline



ibuprofen

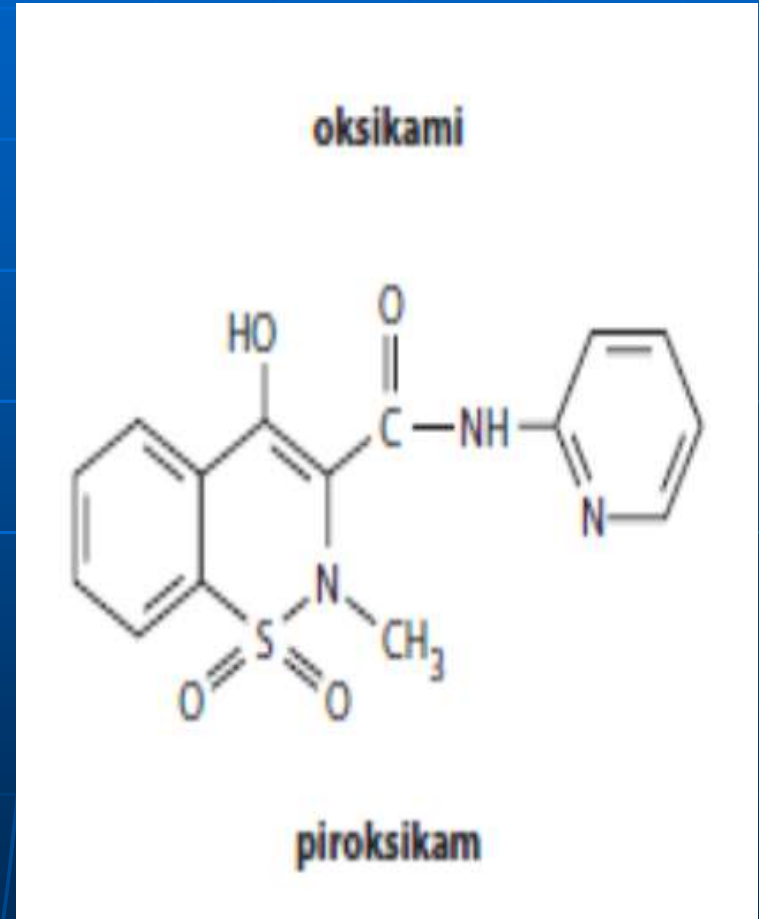
NESELEKTIVNI COX INHIBITORI

- **INDOMETACIN** - Derivat indoloctene kiseline
- Izražen protuupalni učinak – COX, FLAC, neutrofili, Lymph
- Česte **nuspojave** - oko 50% - GI nuspojave, glavobolja, depresija, halucinacije, hematološke, oštećenja jetre
- **Indikacije** - perikarditis, AS, urični artritis, osteoartroze, otvoreni DB
- Ne smije se davati trudnicama, duševnim bolesnicima, epileptičarima, bolesnicima s ulkusom i oštećenjima bubrega



NESELEKTIVNI COX INHIBITORI

- **PIROKSIKAM**- izraziti protuupalni učinak kod reumatskih bolesti (COX, Le, Ly, slobodni O radikali)
- Jako se veže za proteine plazme
- Značajno enterohepatično kruženje
- Dugi poluvijek – 1x dnevno

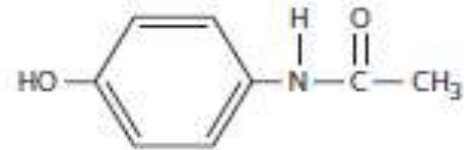


NESELEKTIVNI COX INHIBITORI

- **METAMIZOL** – ANALGIN
- Derivat pirazolona
- Analgetsko djelovanje povezano sa inhibicijom COX-1 i COX-2 te centralnim djelovanjem
- Dodatno - opušta glatke mišice GIT (spazmolitik)
- Analgetik, antipiretik, antitrombotik (u većim dozama)
- Nema dokazano protuupalno djelovanje
- GIT manje problema od NSAID
- Zbog agranulocitoze se ne preporuča
- **KETOROLAK** – analgetik, zamjena za MO
- **NABUMETON** – nije kiselina, predlijek

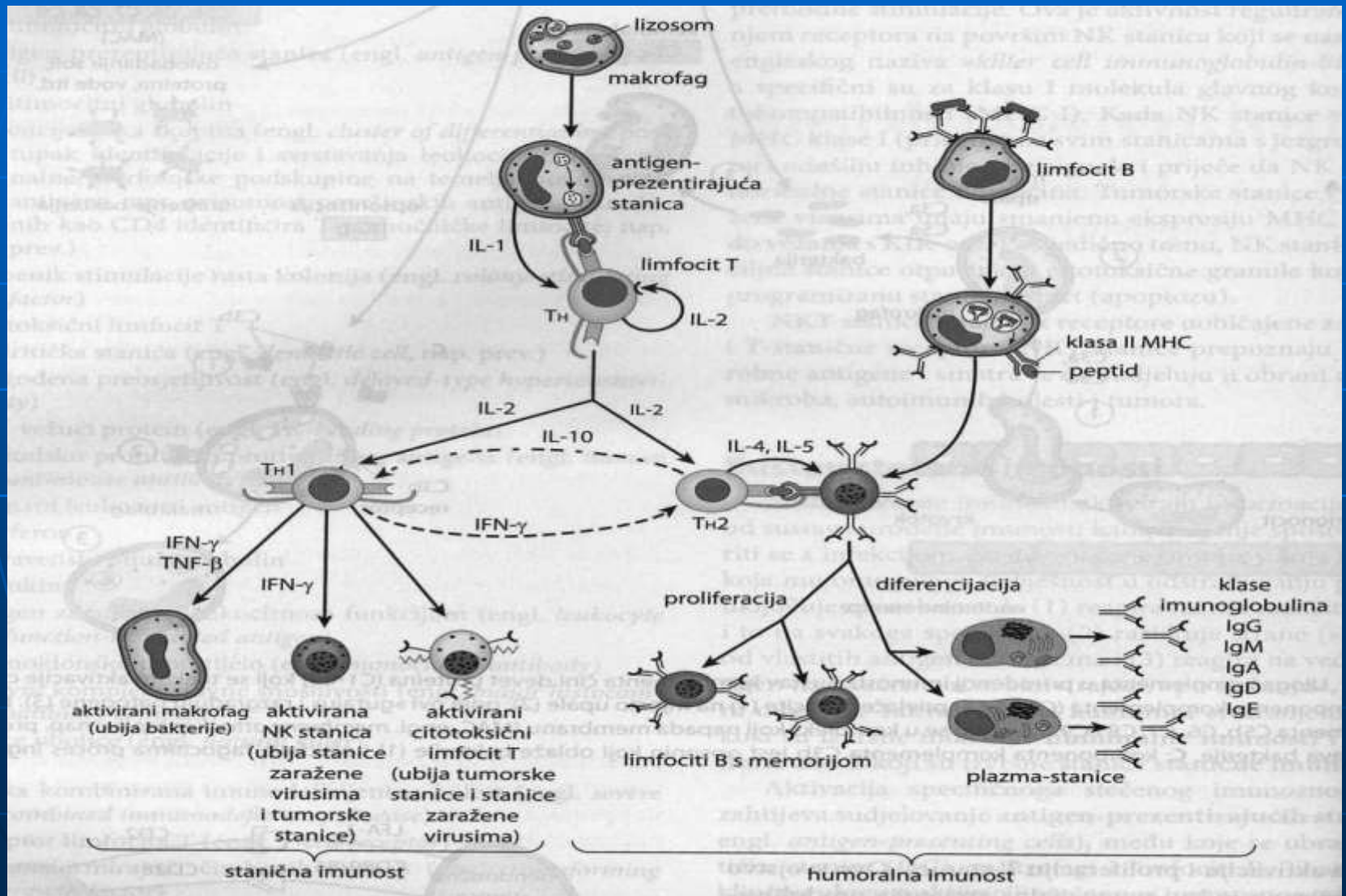
PARACETAMOL

- Slab protuupalni učinak
- Selektivni inhibitor COX3?
- Brzi učinak – 30-60 min
- Poluvijek 2-4 sata, pri trovanje 8 sati
- Rijetke nuspojave
- Toksične doze – hepatotoksičnost – nekroza jetre
- Zbog zasićenja enzima
- Nastaje N-acetil –p-benzokvinon imin – glutation
- Antidot – acetilcistein iv



N-acetil-*p*-aminofenol
(paracetamol/acetaminofen)

ANTIREUMATICI KOJI MODIFICIRAJU BOLEST (DMARD)



DMARD

- **ABATACEPT**- fuzijski protein
- Inhibira T limfocite (CD 80)
- 0., 2. 4. tjedan - teški RA
- Nuspojave – infuzijske alergijske reakcije
infekcije, limfomi
- **AZATIOPRIN** - citotoksični lijek
- Metabolizira se u tioguanin - inhibira sintezu DNA
- Interferencija sa sintezom purina
- Inhibira staničnu i humoralnu imunost (Limfociti
T, B, IG i IL2)
- RA, liječenje odbacivanja organa
- Nuspojave: depresija koštane srži, mučnina,
hepatotoksičnost, **TPMT - oprez**

DMARD

- **KLOROKIN, HIDROKSIKLOROKIN**
- Antimalarik
- Supresija limfocita T, leukocita, stabilizacija lizosoma, inhibicija sinteze DNA, antioksidans
- Liječenje RA, SLE, malarije
- Učinak nakon 3-6 mjeseci
- Nuspojave: probavne smetnje, poremećaji vida, retinopatija, aritmije, hipotenzija

DMARD

- **CIKLOFOSFAMID**
- Dušični iperit – alkilirajući agens
- Suprimira T i B limfocite
- Hemoragijski cistitis

DMARD

■ CIKLOSPORIN

- Smanjuje proliferaciju T limfocita – inhibicijom oslobađanja IL-2 i smanjenom ekspresijom IL2
- Smanjuje indukciju i proliferaciju citotoksičnih limfocita
- Smanjuje učinak T limfocita koji sudjeluju u staničnom imunološkom odgovoru
- Smanjen odgovor B limfocita koji ovise o T limfocitima
- Per os ili iv infuzija
- Poluvijek 24 sata
- Eliminacija metabiolita putem žuči
- Kumulacija u organizmu
- Nuspojave:
nefrotoksičnost, hepatotoksičnost, hipertenzija, anoreksija, dlakavost, tremor, parestezije, hipertrofija desni, grejp?

DMARD

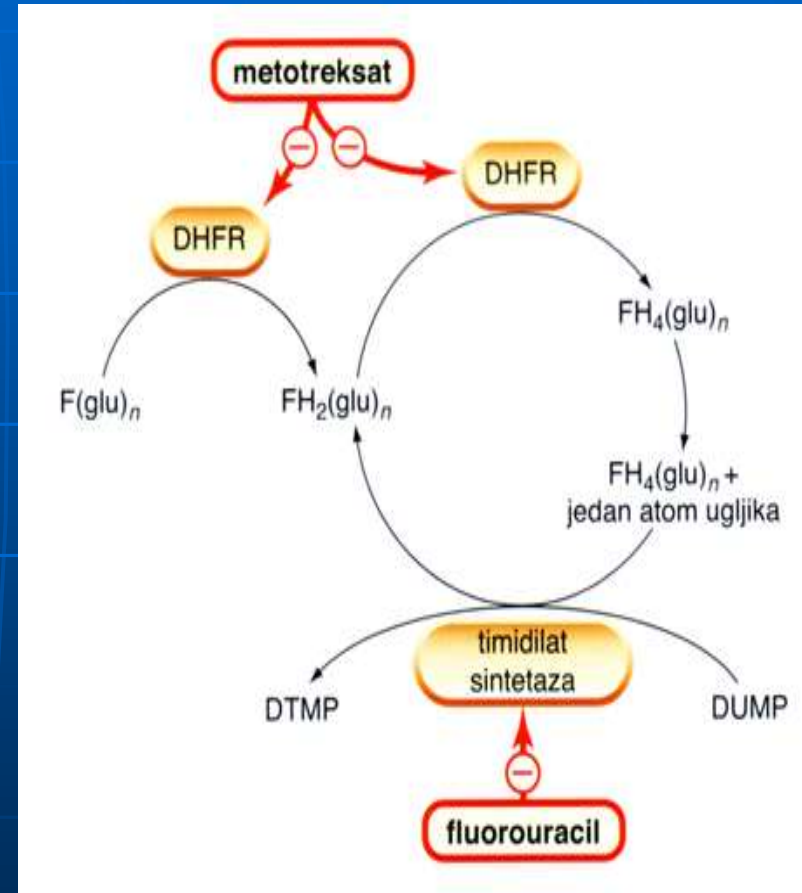
■ LEFLUNOMID

- Inhibira aktivirane T limfocite
- Inhibira dihidroorotat dehidrogenazu i nastanak pirimidina
- Per os – dugi poluvijek
- Proljev, povraćanje, alopecija, oštećenje jetre, opasnost od kumulacije (enterohepatičko kruženje)

DMARD

■ METOTREKSAT

- Prvi izbor za RA
- Antimetabolit folne kiseline i inhibitor transformilaze
- Citotoksično i imunosupresivno djelovanje (limfociti, makrofagi, citokini)
- Brzi nastup djelovanja
- Nuspojave: ulceracije, plućna fibroza, megaloblastična anemija



DMARD

■ MIKOFENOLAT MOFETIL

- Derivat antifugika
- Aktivna forma – mikofenolična kiselina
- Inhibira inozin monofosfat dehidrogenazu
- Zaustavlja proliferaciju T, B i citotoksičnih limfocita
- Interakcija sa antacidima, kolestiraminom
- Enterohepatičko kruženje
- Eliminacija bubrezima

DMARD

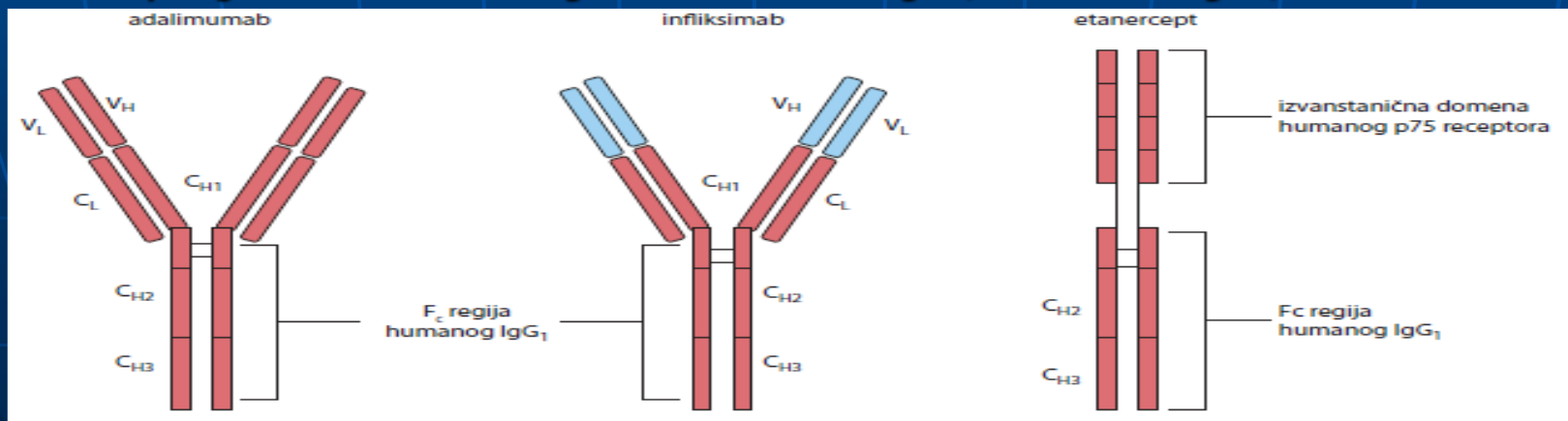
- RITUKSIMAB
 - Kimerično monoklonalno protutijelo (CD20)
 - Infuzija svaka 2 tjedna
 - RA, Non HL
 - Osip, alergijske reakcije, infekcije

DMARD

- **SULFASALAZIN**
- Uklanja ROS nastalih u neutrofilima
- Kombinacija sulfonamida i slicilata
- Slaba oralna apsorpcija
- Sulfpiridin i aminosalicilna kiselina
- Indikacije: RA, upalne bolesti crijeva
- **Nuspojave**: probavne smetnje, kožne reakcija, leukopenija, ometa apsorpciju folne kiselina, oligospermija

DMARD

- **BLOKATORI TNF-alfa**
- Iminoglobulini dobiveni genetičkim inženjeringom – mišja, kimerička i humana
- Supresija makrofaga i T limfocita
- **Adalimumab** – humano
- **Infliksimumab** – kimerično
- **Etanercept** – fuzijski protein
- RA, IBD, psorijaze, AS
- **Nuspojave:** infuzijske reakcije, infekcije, limfomi



DMARD

■ GLUKOKORTIKOIDI

■ Inhibicija rane i kasne faze upale

- Smanjena aktivacija neutrofila i makrofaga
- Smanjenje T pomagačkih limfocita i proliferacije T stanica
- Smanjena funkcija fibroblasta
- Smanjeno stvaranje prostaglanina – COX2 inhibicija
- Smanjena proizvodnja citokina
- Smanjenje koncentracije komponenti komplementa
- Smanjenje induciranoog dušikovog oksida
- Smanjeno otpuštanje histamina
- Smanjena IgG produkcija

GLUKOKORTIKOIDI

■ NUSPOJAVE

- Suzbijanje odgovora na infekciju
- Otežano cijeljenje rana
- Peptički ulkus
- Akutna adrenalna insuficijencija – prestanak uzimanja kortikosteroida
- Cushingov sindrom
- Osteoporoza
- Hiperglikemija i dijabetes
- Mišićna atrofija
- Akne
- Dlačice
- Nesanica
- Porast apetita
- Pankreatitis HD
- Hipokalijemija
- Retencija Na i vode
- Glaukom



ULOZI - GIHT

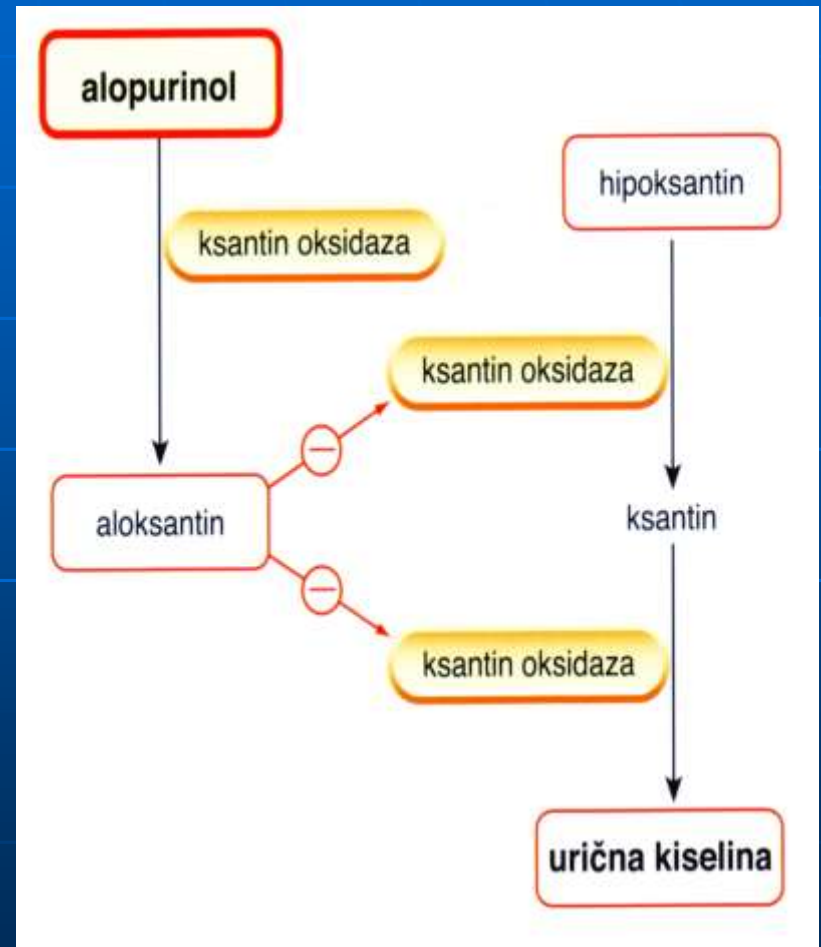
- Kronična metabolička bolest
- Genetski vezana bolest
- Urična kiselina topljiva u vodi – koncentracija vrlo blizu te granice
- Višak urične kiseline - reapsorpcija u bubrezima
- Hiperprodukcija ili smanjeno izlučivanje
- Rezultat je upala jednog ili više zglobova
- Upalna reakcija sa aktivacijom kinina, komplementa i plazmatskog sustava, stvaranje produkata AA i nagomilavanje neutrofila
- Fagocitoza kristala, oslobađanje ROS i proteolitičkih enzima

LIJEKOVI U LIJEČENJU GIHTA

- Inhibitori sinteze urične kiseline
- Lijekovi koji povećavaju izlučivanje urične kiseline – urikozurici
- Lijekovi koji inhibiraju migraciju leukocita u zglobove
- Protuupalni i analgetski lijekovi
- DIJETA –hrana siromašna purinima, hidracija

ALOPURINOL

- Inhibicija ksantin oksidaze
- Analog hipoksantina
- Supstrat i inhibitor ksantin oksidaze
- Smanjuje koncentraciju urata i urične kiseline
- Povećava koncentraciju topljivih ksantina i hipoksantina



ALOPURINOL

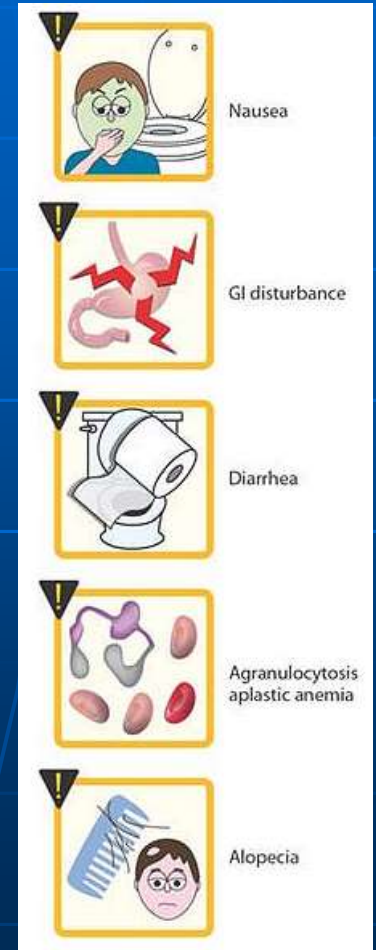
- Lijek izbora za kronični giht
- U akutnoj fazi bolesti **NE**
- Postupno povećanje doze
- Per os
- Poluvijek alopurinola 2-3 sata
- Poluvijek aloksantina 20-30 sati
- **Nuspojave**: probavne smetnje, osip, akutni napadi gihta, aplastična anemija
- **Interakcije**: povećava učinak merkaptopurina, azatioprina, ciklofosfamida, varfarina

URIKOZURICI

- **Probenecid, sulfinpirazon**
- Dobra apsorpcija iz probavnog sustava
- Jaka veza sa proteinima plazme
- Povećavaju izlučivanje urične kiseline
- Direktni učinci na bubrežne tubule
- Sprečavaju resapsorpciju urične kiseline iz tubula

KOLHICIN

- Alkaloid iz mrazovca
- Liječenje i sprečavanje akutnih napada gihta
- Sprječava migraciju neutrofila
- Vežu se za tubulin i uzrokuju depolimerizaciju mikrotubula – *pijani hod neutrofila*
- Per os
- Nuspojave: **proljev**, mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu, krvarenje iz probavnog trakta, oštećenje bubrega, periferna neuropatija, KKS



OSTALI

- NSAID – indometacin
- FEBUKSOSTAT – inhibitor ksantin oksidaze
- GLUKOKORTIKOIDI
- INHIBITORI IL