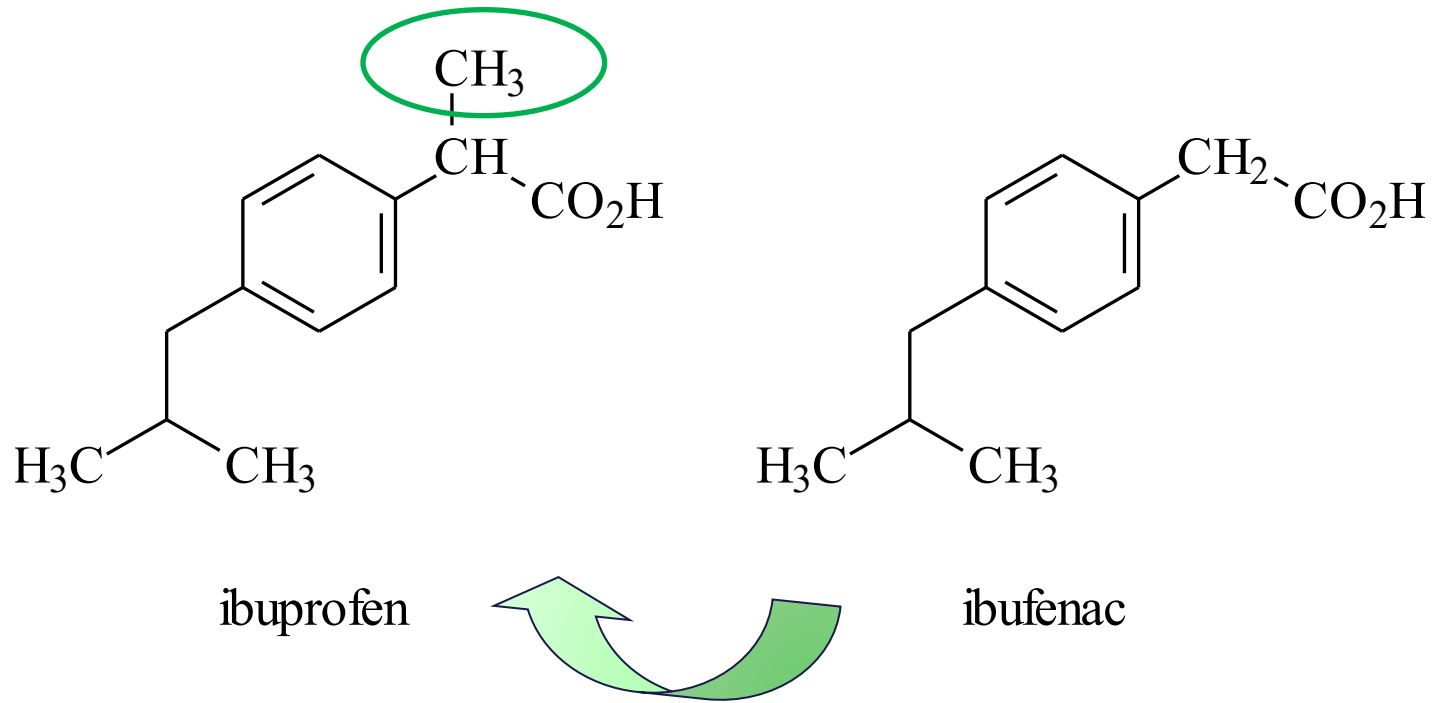
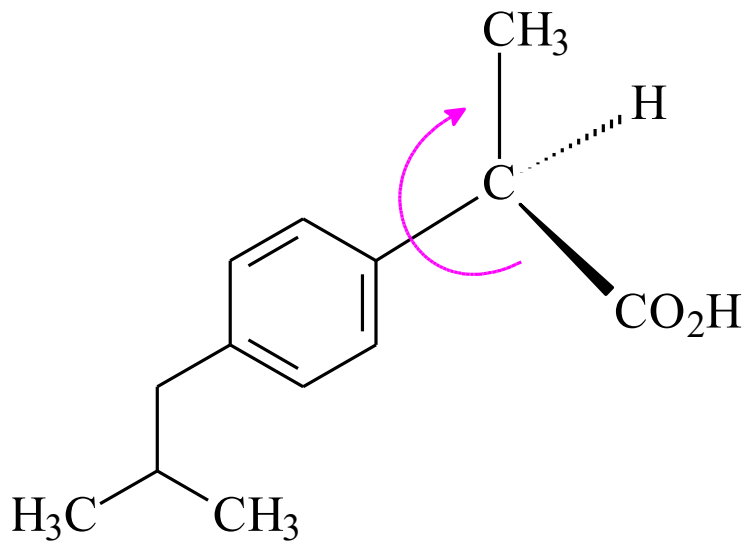


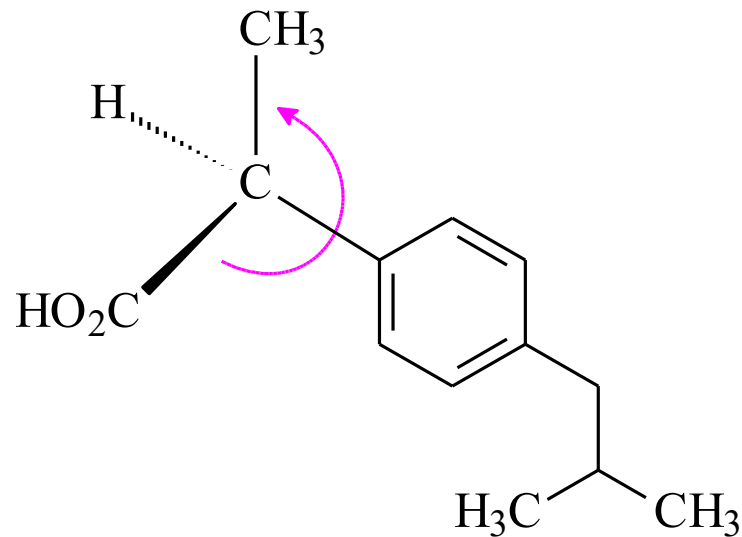
## Αρυλο- & ετεροαρυλοπρροπανοϊκά οξέα



- Ισχυρότερη δράση: **η παρουσία α-μεθυλομάδας ενισχύει την αναστολή των κυκλοξυγονασών**
- Μικρότερη ηπατοτοξικότητα



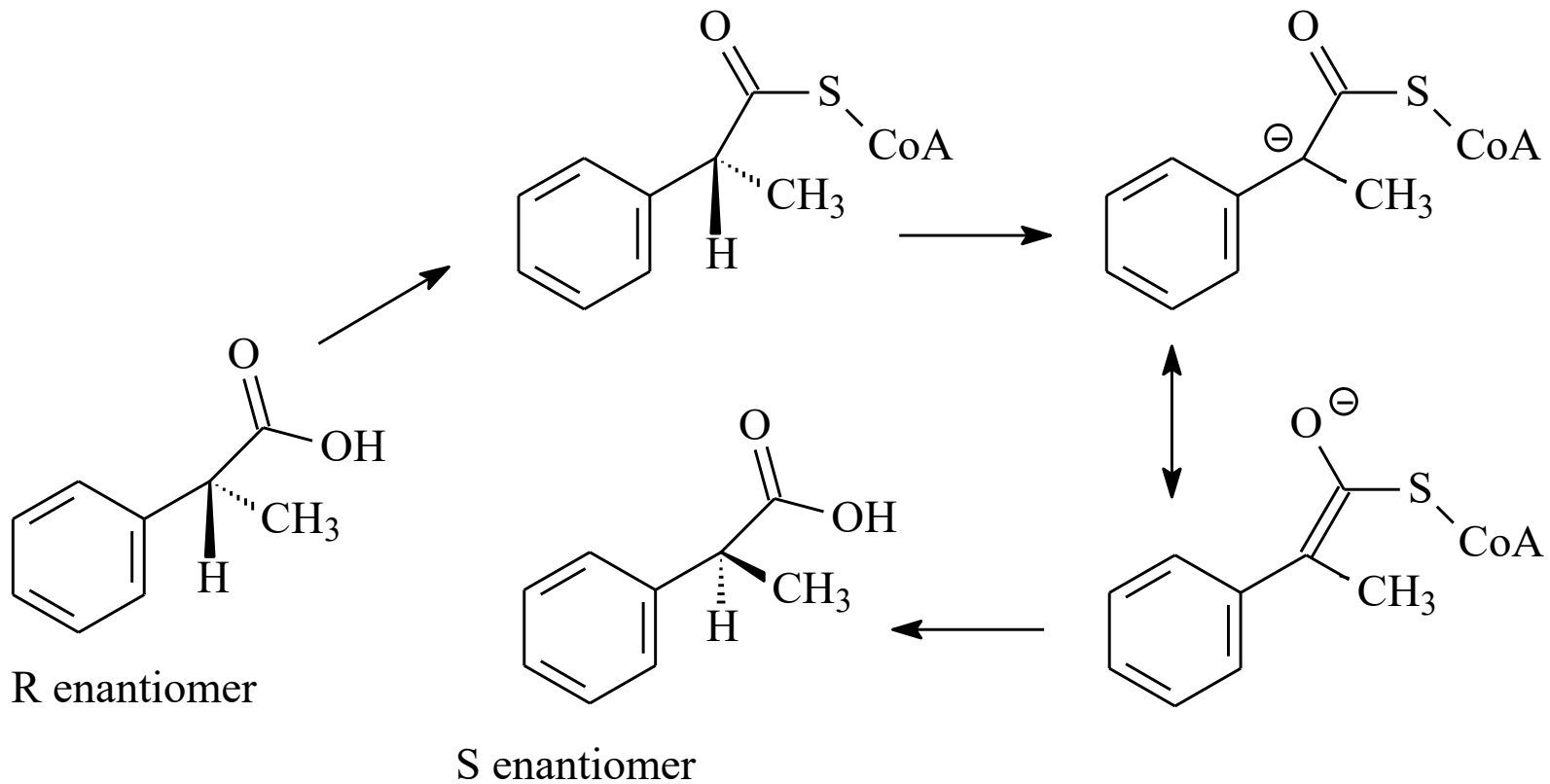
**R** (*rectus*=δεξί) εναντιομερές



**S** (*sinister*=αριστερό) εναντιομερές

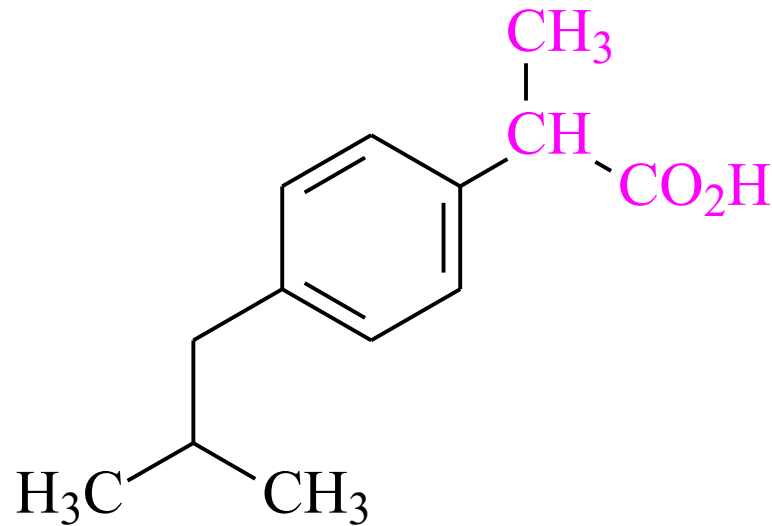
Χορηγείται συνήθως ως ρακεμικό μίγμα. Το S-(+)-ισομερές δραστικότερο.

*In vivo* καταλύεται η μετατροπή του R- προς το S-ισομερές.



Η μετατροπή των R- προς στα δραστικότερα S-εναντιομερή συμβαίνει μέσω του σχηματισμού θειοεστέρα, με την συμμετοχή του CoA.

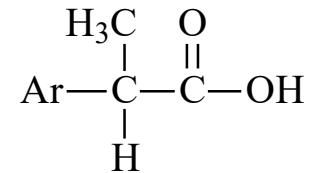
## Αρυλο- & ετεροαρυλοπροπανοϊκά οξέα



ibuprofen

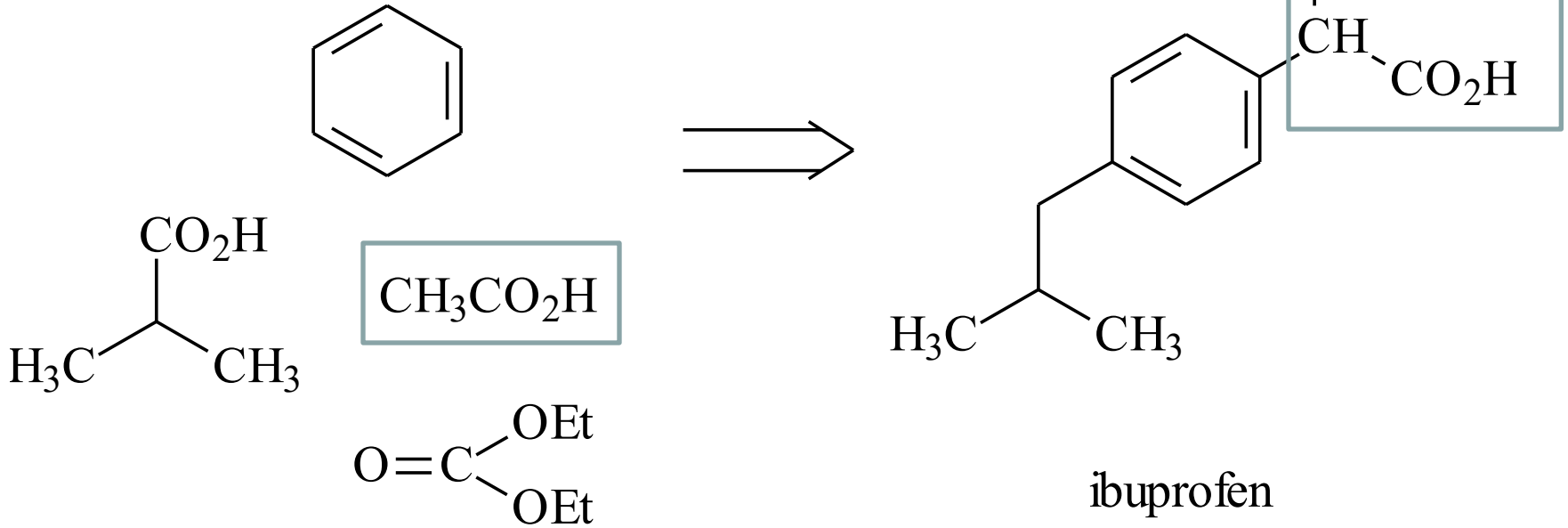
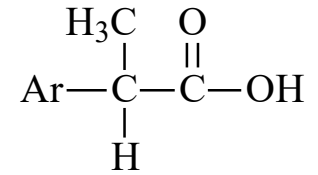
Τα παράγωγα φαινυλοξικών οξέων (-profens) είναι **COX-1**  
**ΕΚΛΕΚΤΙΚΑ**

Η ισοβουλομάδα στο ibuprofen προσομοιάζει τον 2<sup>ο</sup> αρωματικό δακτύλιο.

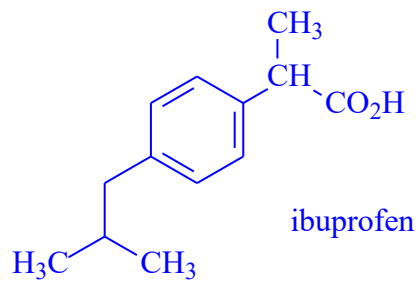
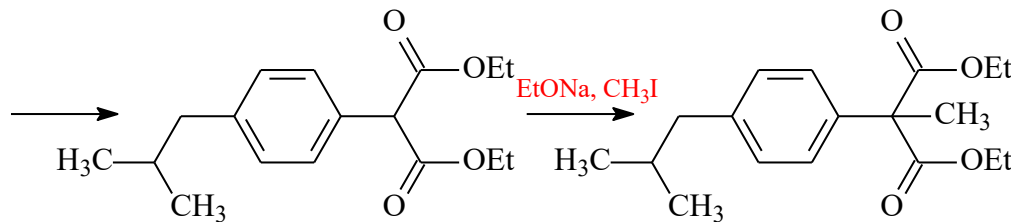
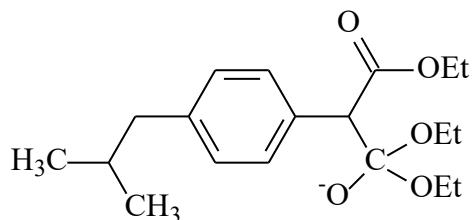
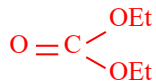
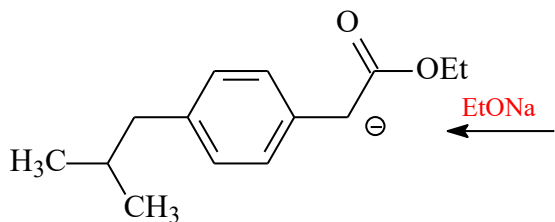
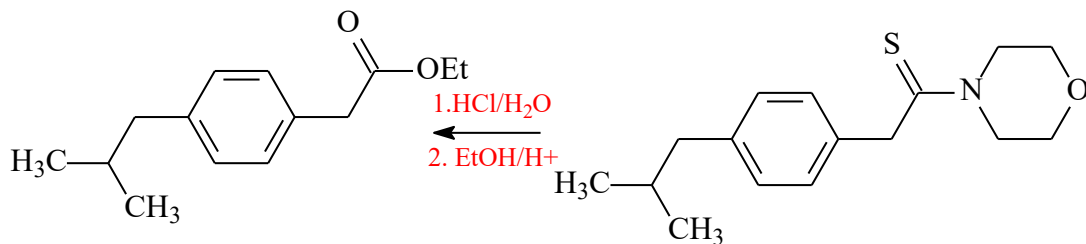
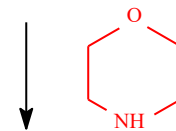
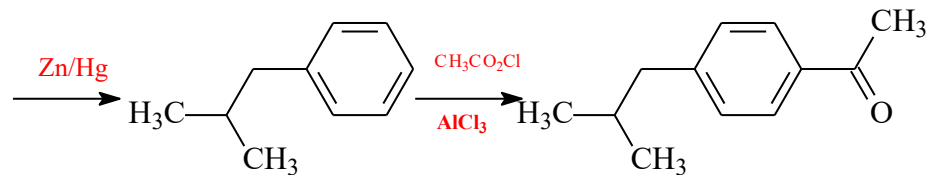
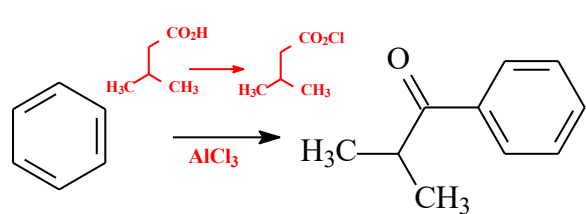


ppl: 2h  
pKa= 4.43  
ppb: 99%

Αρυλο- & ετεροαρυλοπροπανοϊκά οξέα



(*R,S*)-2-(4-(2-μεθυλοπροπυλο)φαινυλο)προπανοϊκό οξύ

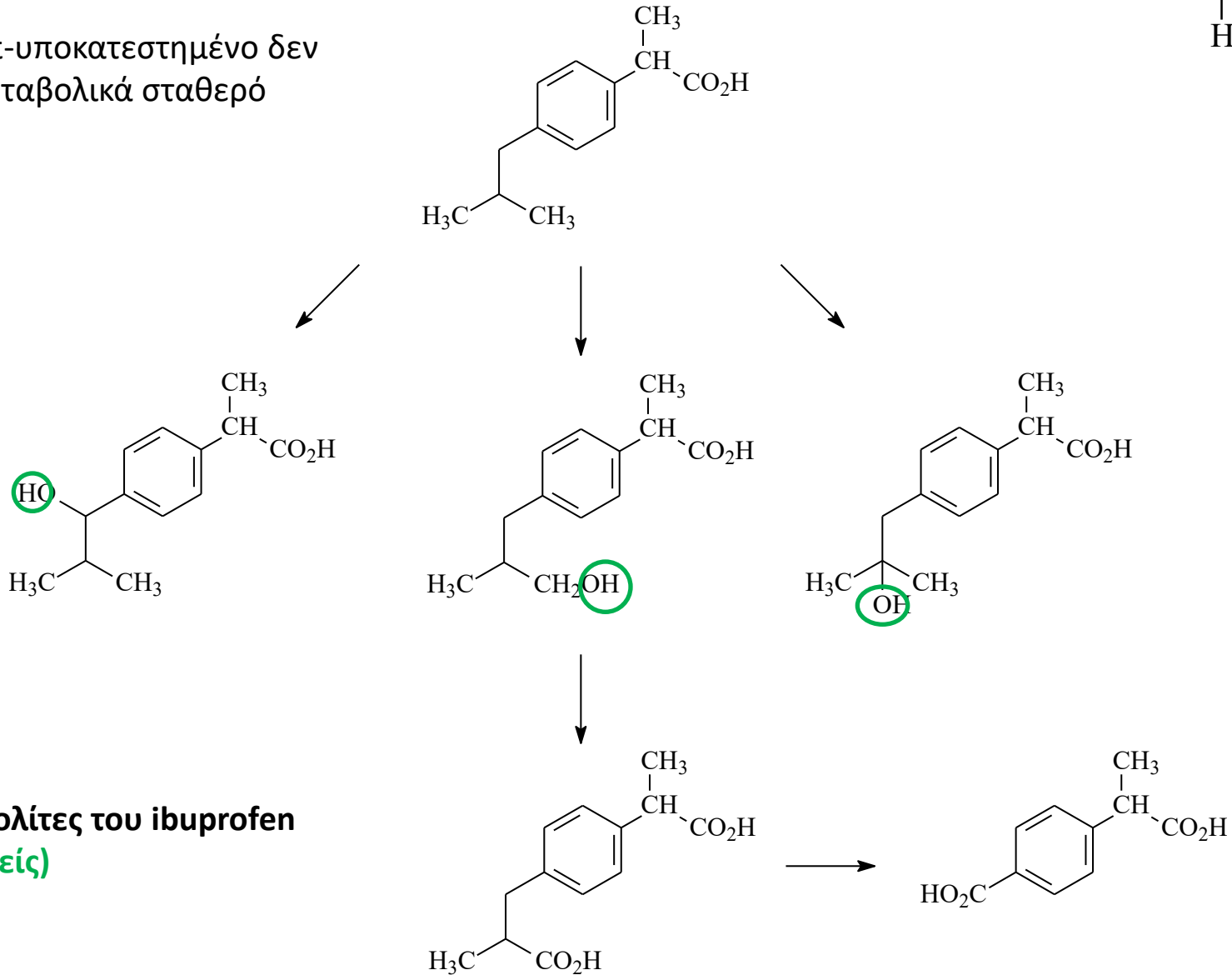
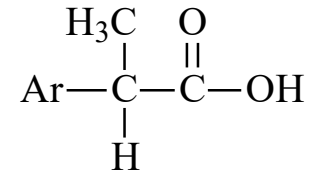


Εφαρμογή αντίδρασης Willgerodt-Kindler

ibuprofen

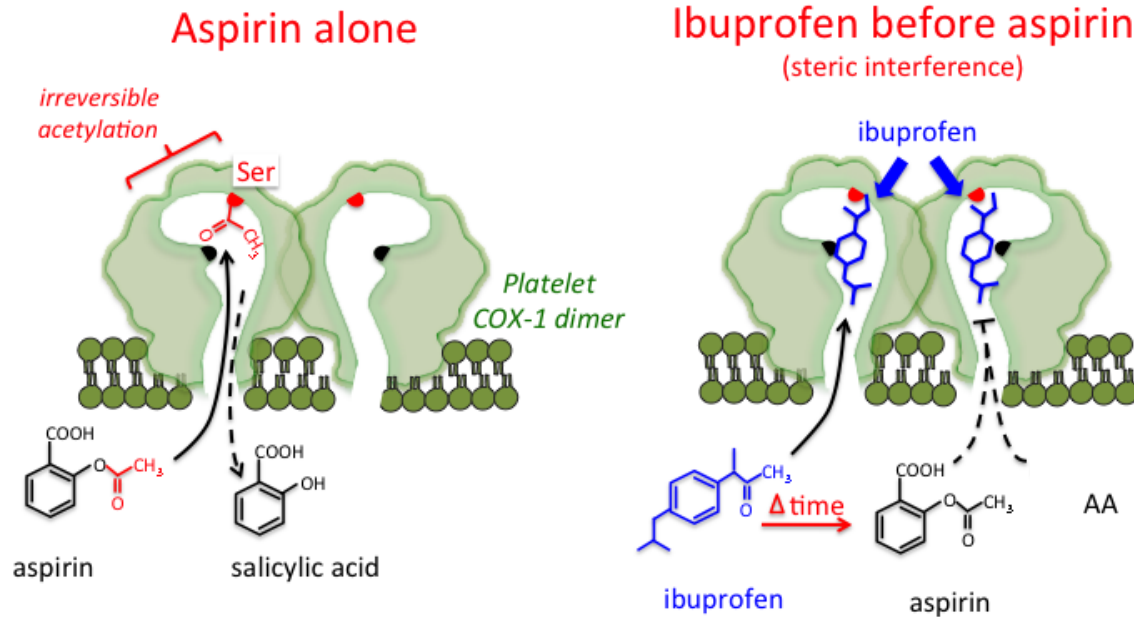
## Αρυλο- & ετεροαρυλοπροπανοϊκά οξέα

Αν και π-υποκατεστημένο δεν είναι μεταβολικά σταθερό



Μεταβολίτες του ibuprofen  
(αδρανείς)

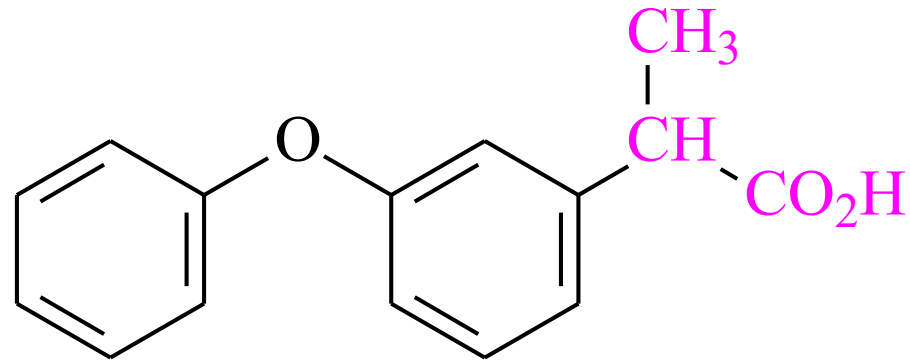
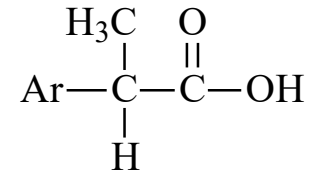
## NSAID – Aspirin Drug Interaction



Η χορήγηση ΜΣΑΦ εκτός ασπιρίνης σε ασθενή που λαμβάνει προφυλακτικά μικρή δοσολογία ασπιρίνης έναντι θρομβοεμβολής, πρέπει να γίνεται με προσοχή, καθώς η κατάληψη του ενεργού κέντρου της κυκλοξυγονάσης από το ΜΣΑΦ μπορεί να εμποδίσει την μη αντιστρεπτή αναστολή του ενζύμου από την ασπιρίνη στα αιμοπετάλια, προτού αυτή μεταβληθεί σε σαλικυλικό οξύ.

Ο FDA συνιστά η χορήγηση των δύο φαρμάκων να διαφέρει χρονικά, λαμβάνοντας υπόψη την φ/τ μορφή του σκευάσματος ασπιρίνης πχ «Ibuprofen given at least 30 minutes after immediate-release aspirin or at least 8 hours before taking immediate-release aspirin»

## Αρυλο- & ετεροαρυλοπροπανοϊκά οξέα

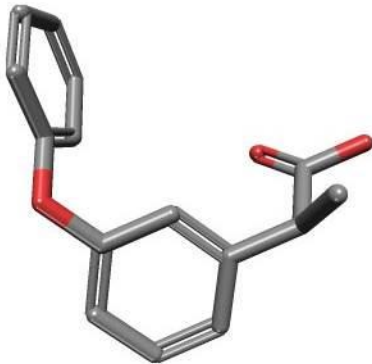


ppI: 2h  
pKa= 4.5  
ppb: 99%

### fenoprofen

Χρησιμοποιείται το **Ca<sup>2+</sup> άλας** (ως λιγότερο υγροσκοπικό του μετά Na<sup>+</sup>)

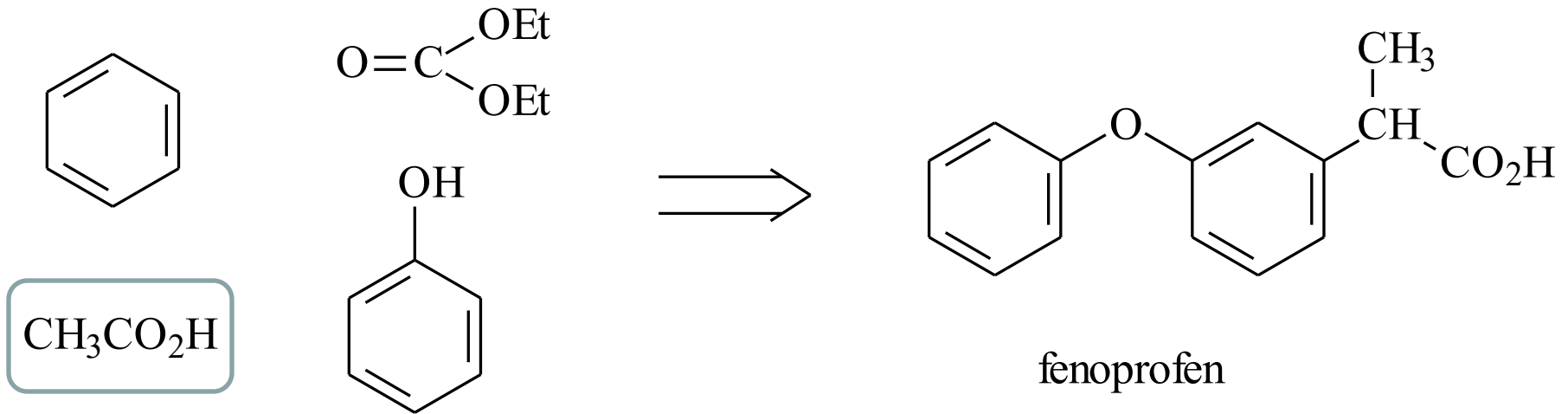
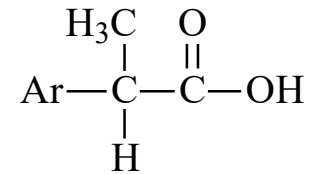
**Το ισομερές με μ-φαινοξυλομάδα είναι το πλέον δραστικό**



Στη θεραπεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας και οστεοαρθρίτιδας (300-600 mg/3-4 φορές ημερησίως)

Ως ήπιο αναλγητικό (200 mg/4-6 ώρες).

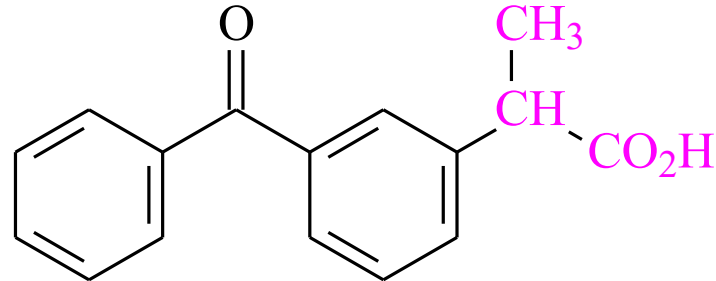
## Αρυλο- & ετεροαρυλοπροπανοϊκά οξέα



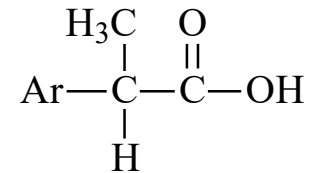
2-(3-φαινοξυφαινυλο)προπανοϊκό οξύ



## Αρυλο- & ετεροαρυλοπροπανοϊκά οξέα



ketoprofen



ppI: 0.5-2h  
pKa= 5.94  
ppb: 99%

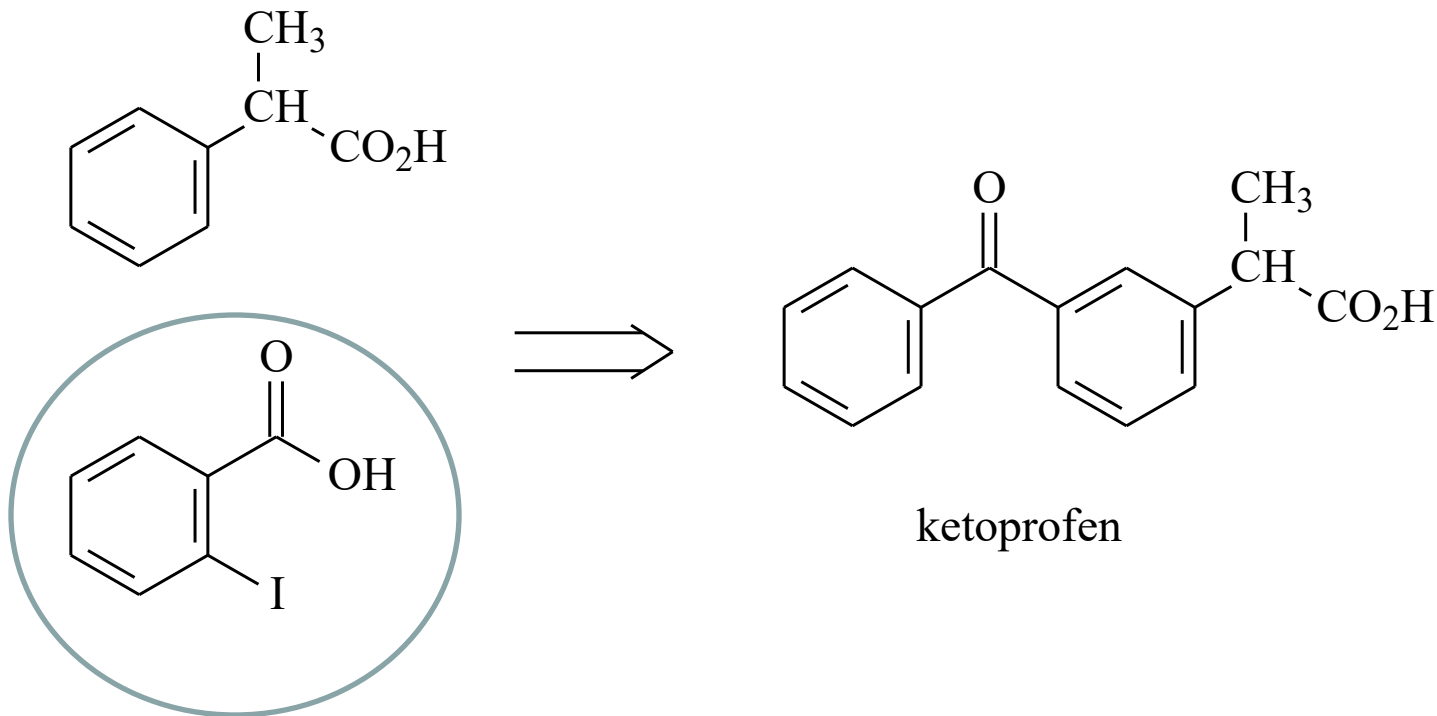
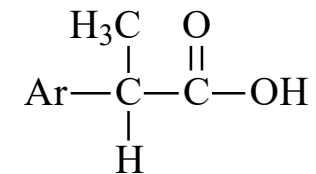
Αντιπυρετική & αναλγητική δράση: αναστέλλει τη βιοσύνθεση προσταγλανδινών και λευκοτριενίων - σταματά τη μετανάστευση λευκοκυττάρων προς φλεγμαίνουσες περιοχές.

Αναστέλλει τη δράση της βραδυκινίνης

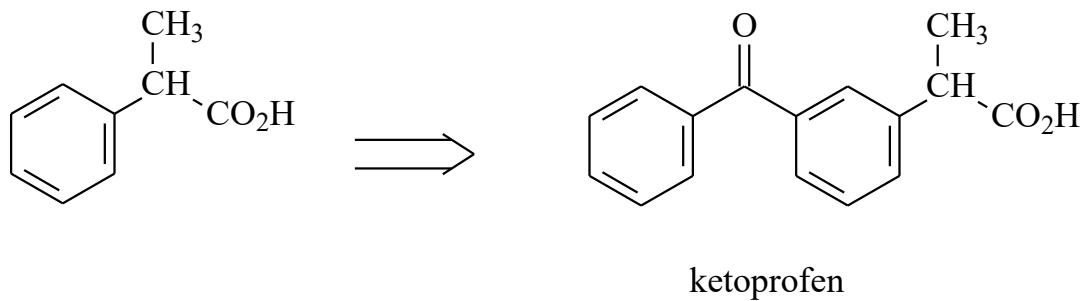
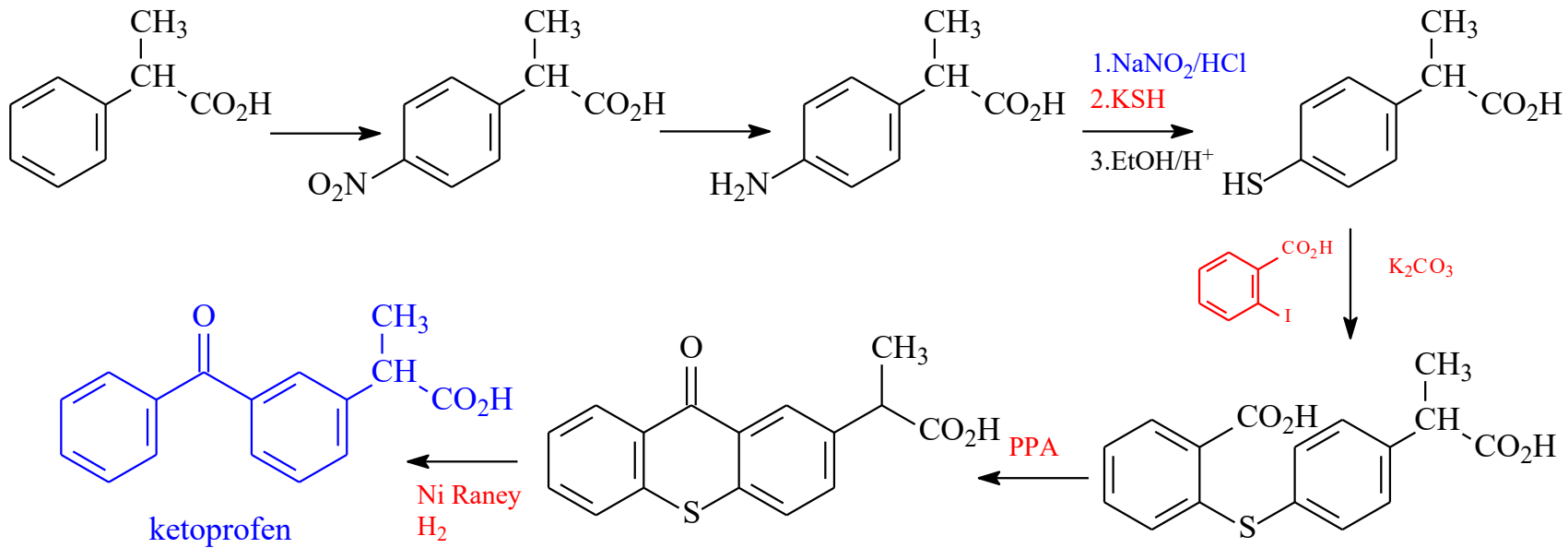
Χρόνια θεραπεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας και οστεοαρθρίτιδας (150-300 mg/3-4 φορές ημερησίως). Κατανέμεται κατά προτίμηση στους ιστούς ( πλάσμα)

Ως ήπιο αναλγητικό  
Σε δυσμηνόρροια (25-50 mg/6-8 ώρες)

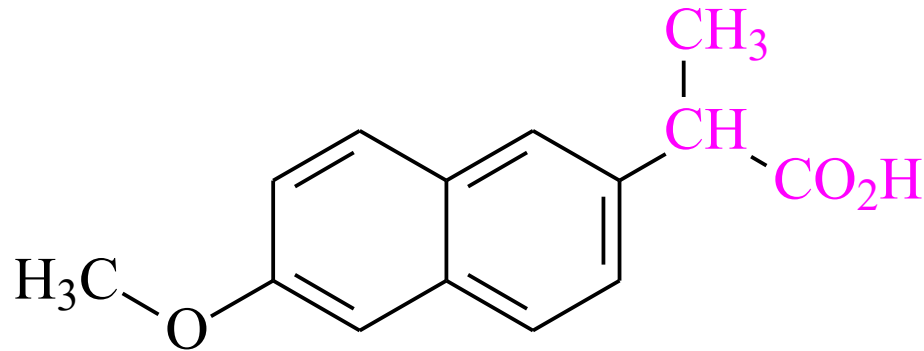
Αρυλο- & ετεροαρυλοπροπανοϊκά οξέα



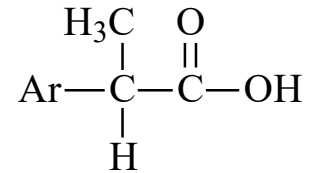
**(R,S)-2-(3-βενζοϋλοφαινυλο)προπανοϊκό οξύ**



## Αρυλο- & ετεροαρυλοπροπανοϊκά οξέα



naproxen



ppI: 2-4h  
pKa= 4.15  
ppb: 99.6%

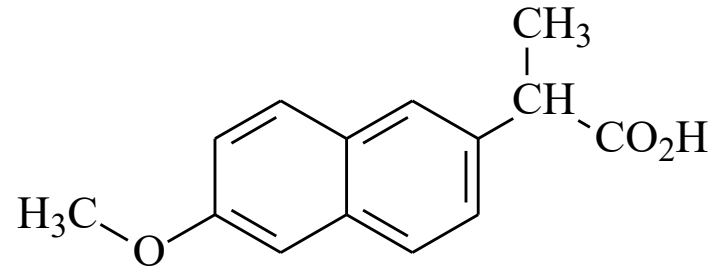
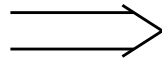
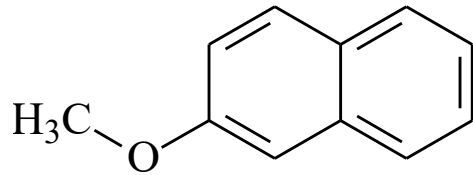
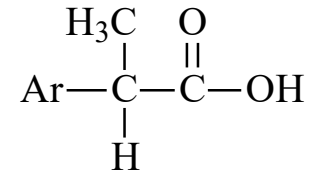
Δραστικότερο το S-(+)-ισομερές

Το μόνο ΜΣΑΦ του οποίου κυκλοφορούν και τα δύο οπτικά ισομερή

- Δεν είναι COX 1 εκλεκτικό => ήπια γαστροτοξικότητα
- Λιγότερες παρενέργειες και από το καρδιαγγειακό

θεραπεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας, οστεοαρθρίτιδας, αγκυλωτικής σπονδυλίτιδας, τενοντίτιδας (250-500 mg/2 ημερ.) νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας (10 mg/kg 2φ ημερ.) ως ήπιο αναλγητικό σε δυσμηνόρροια (250 mg/6-8 ώρες)

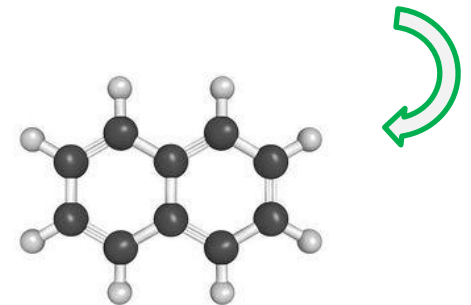
## Αρυλο- & ετεροαρυλοπροπανοϊκά οξέα



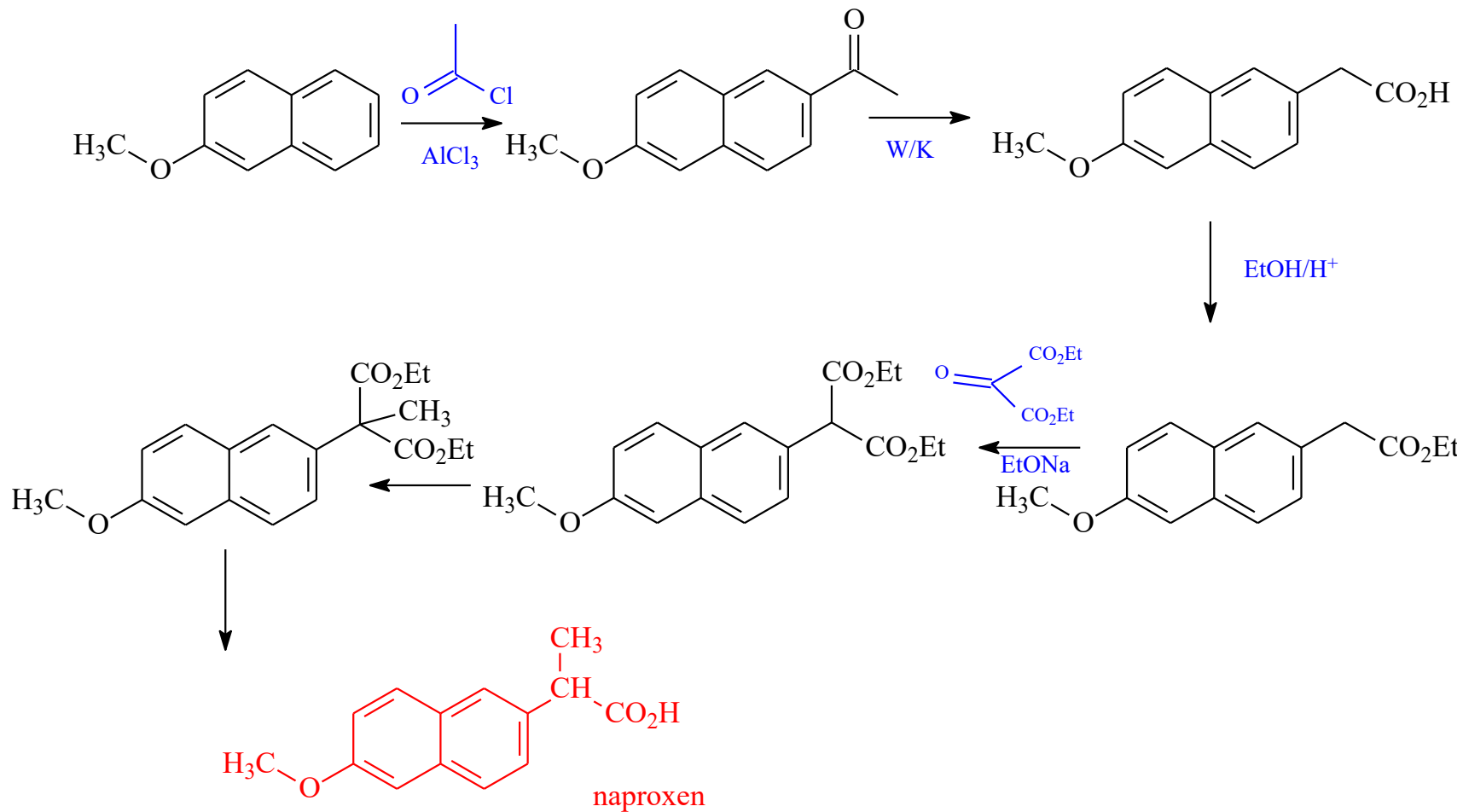
naproxen

## 2-(6-μεθοξυναφθαλεν-2-υλο)προπανοϊκό οξύ

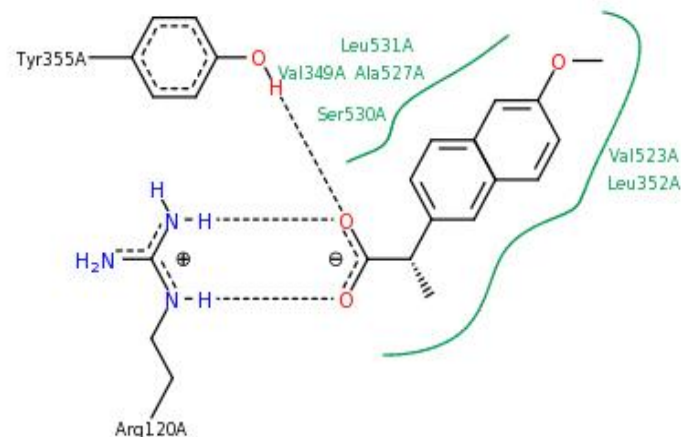
Προβλέψιμα μικρότερης ισχύος (1 αρωματικό σύστημα) \*  
Μεγάλης διάρκειας δράσης.



\* *aspirin* x 12

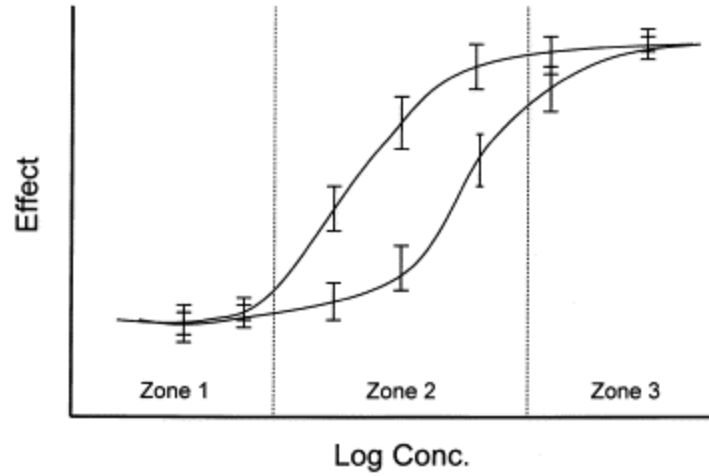
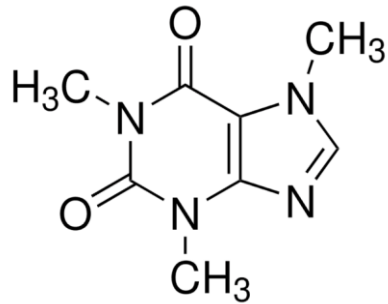


**Στο απλό αυτό μόριο οι αλλαγές  
επιφέρουν μείωση ή απώλεια  
δραστηκότητας**



Ο ισχυρός δ. άλατος με την Arg-120 και ο δ.Η με την Tyr-355 αναπτύσσονται μόνον όταν:

- το 3-CH<sub>3</sub> εισέλθει σε μικρή λιπόφιλη κοιλότητα όπου αναπτύσσει υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις
- το 6-CH<sub>3</sub>O αναπτύξει ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις με αμινοξέα που βρίσκονται στο βάθος της κύριας λιπόφιλης κοιλότητας.



Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών μελετών κυκλοφορούν σκευάσματα **parroxen** (αλλά και aspirin, paracetamol, ibuprofen) με **προσθήκη καφεΐνης**, που θεωρείται ότι ενισχύει την αναλγητική δράση του δραστικού συστατικού. Η μεθυλοξανθίνη καφεΐνη δρα ανταγωνιστικά σε υποδοχείς αδενοσίνης

**προάγει την εγρήγορη και τη συστολή των αγγείων**, με αναλγητικό αποτέλεσμα στους πονοκεφάλους τύπου ημικρανίας.

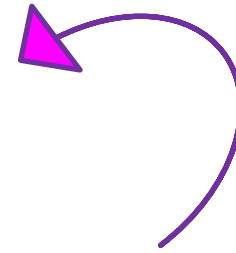
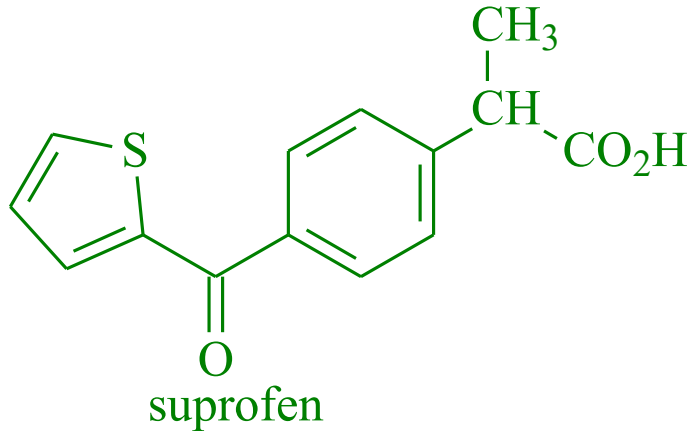
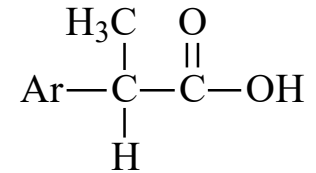
**μειώνει τον γ/ε ερεθισμό**

**αυξάνει τον ουδό στους υποδοχείς πόνου**

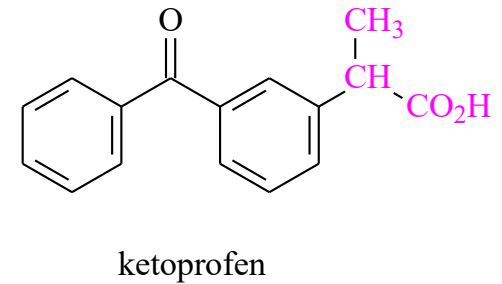
Στη κατάλληλη δοσολογία (παραπλήσια του EC50) **αυξάνει τα επίπεδα του φαρμάκου** με μετακίνηση της log conc/ response καμπύλης προς αριστερά.

**ΤΟ ΣΥΝΕΡΓΙΣΤΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΠΟΔΕΙΚΝΥΕΤΑΙ ΣΕ ΚΑΘΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ.**

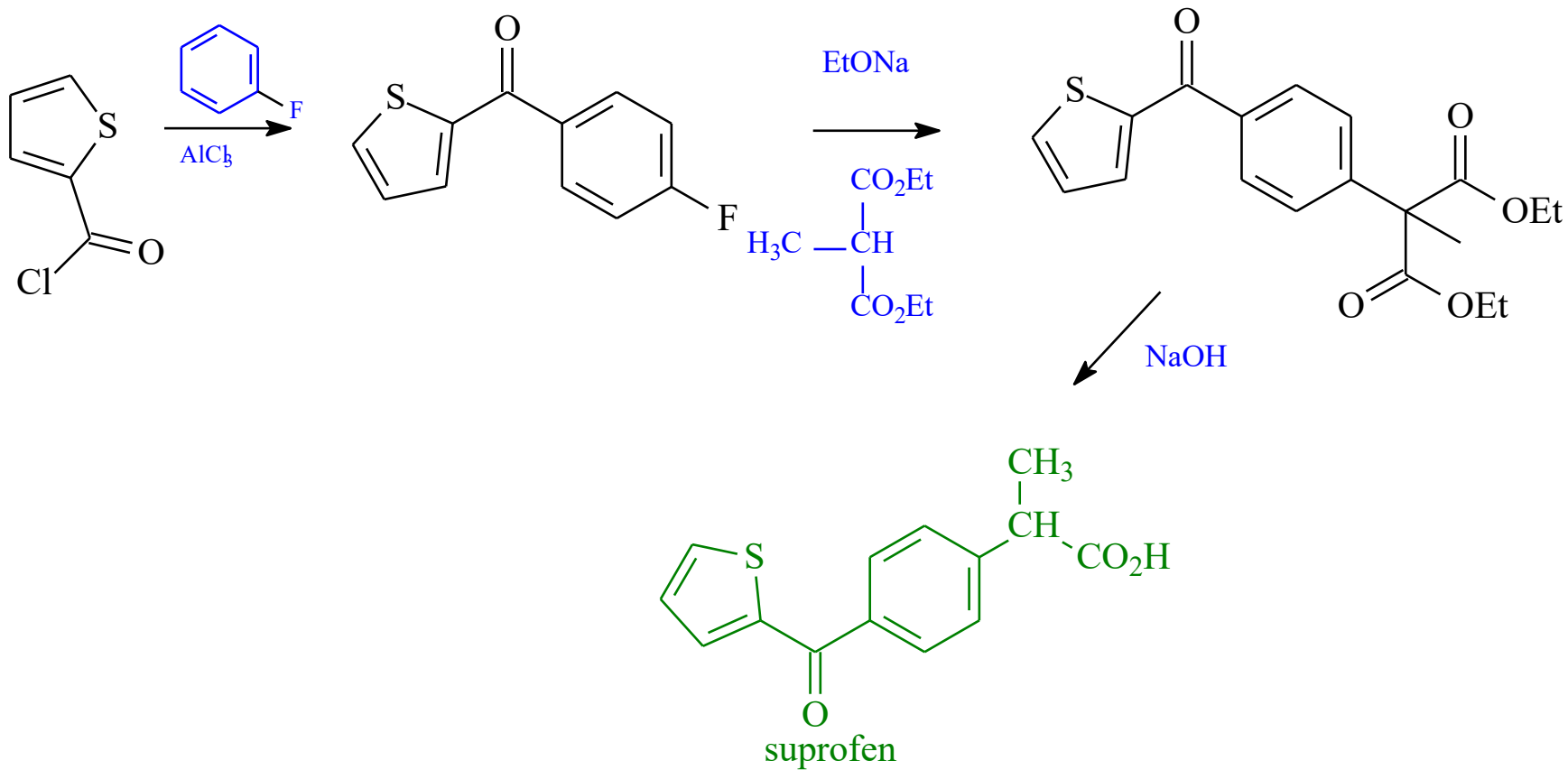
## Αρυλο- & ετεροαρυλοπροπανοϊκά οξέα



**Suprofen: αποσύρθηκε** (1987) μετά από 2ετή κυκλοφορία, λόγω περιστατικών παροδικής **νεφρικής ανεπάρκειας**



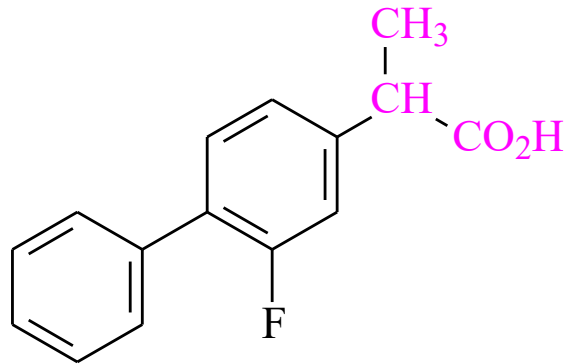
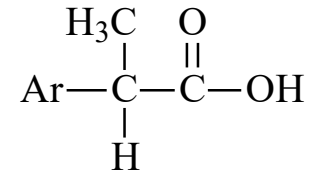
**Επανακυκλοφόρησε** (1990) ως **οφθαλμικό διάλυμα 1%** για την πρόληψη μύσης κατά την επέμβαση καταρράκτη



## Suprofen

*(R,S)*-2-[4-(2-θειοφαινουλοκαρβονυλο)φαινουλο]προπανοϊκό οξύ

## Αρυλο & ετεροαρυλοπυροπρονικά οξέα



flurbiprofen

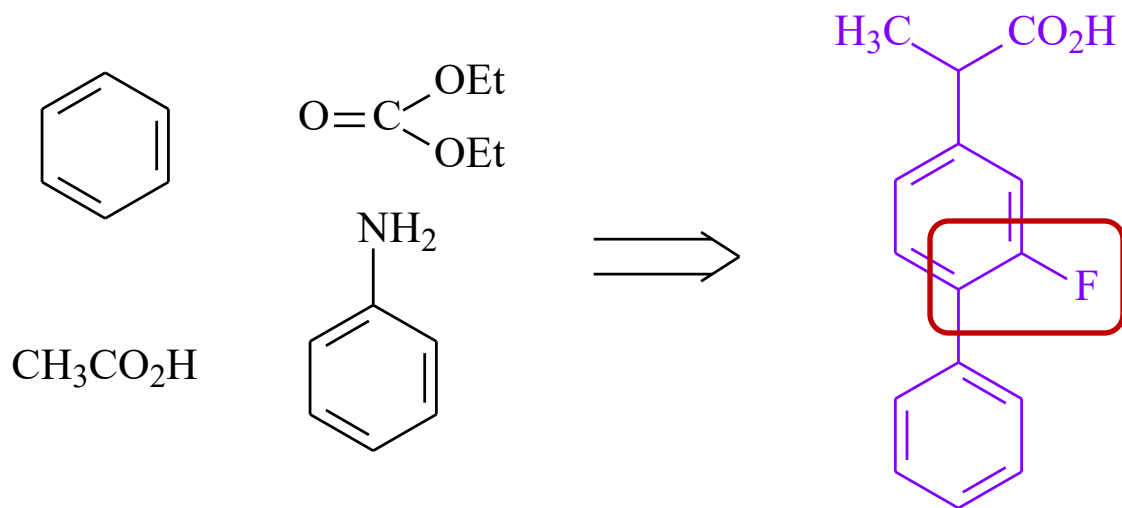
ppI: 1.5h  
pKa= 4  
ppb: 99%

Ο ρόλος του -F στη στερεοχημική παρεμπόδιση

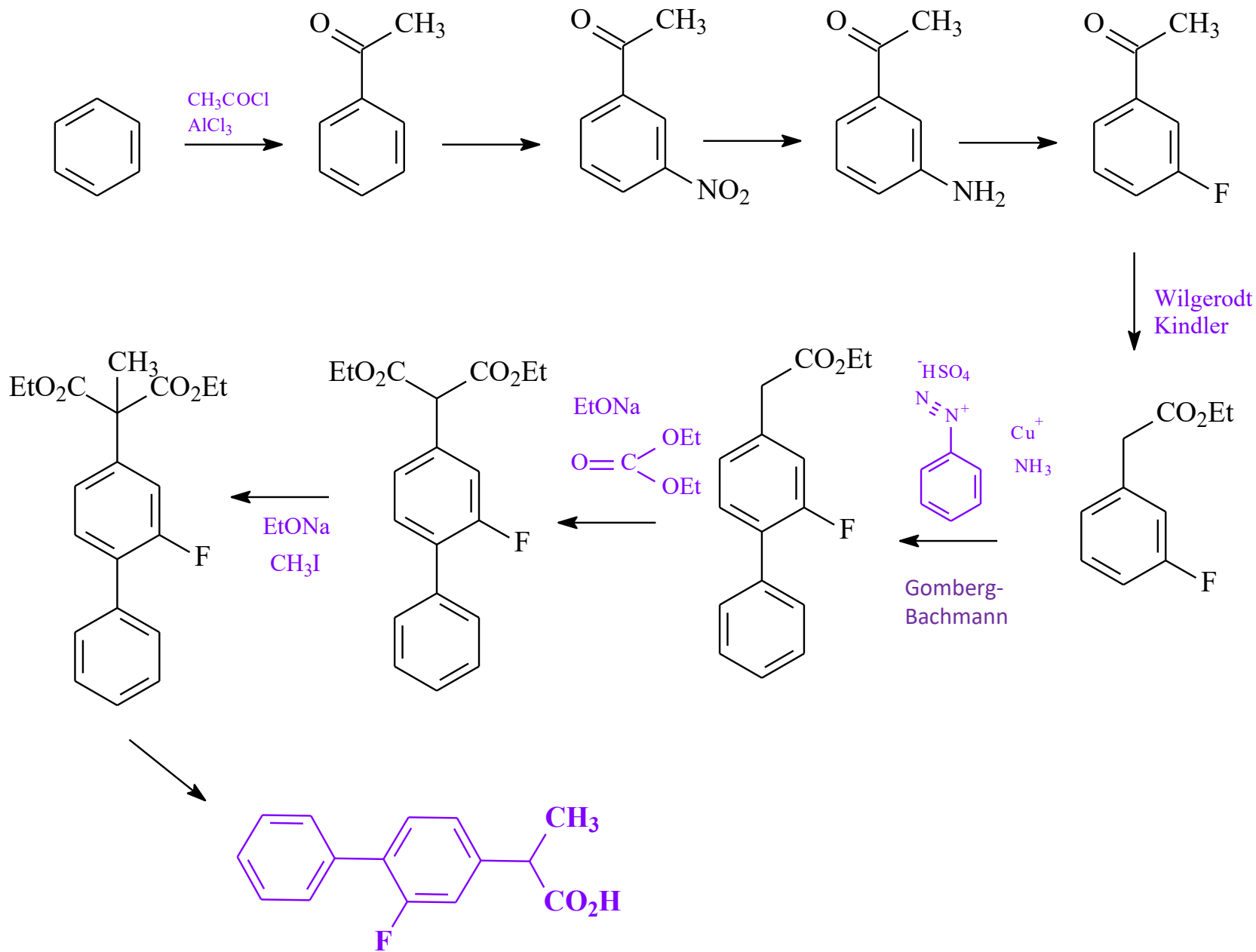
- **Ως οξύ: per os** σε οξείες φλεγμονώδεις νόσους (200-300 mg/2-4 φορές ημερησίως) Ansaid (**another non steroidal anti-inflammatory drug**)
- **Ως Na<sup>+</sup> άλας: οφθαλμικές σταγόνες για την πρόληψη μύσης** κατά την επέμβαση καταρράκτη (1στγ κάθε 30 min 2 ώρες πριν την εγχείρηση).

**Ισχυρότερο (x 536) αντιφλεγμονώδες από την ασπιρίνη!**





**(R,S)-2-(2-φθοροδιφαιν-4-υλο)προπανοϊκό οξύ**



flurbiprofen

**COX-2 SELECTIVE**

**SEMISELECTIVE**

**NONSELECTIVE**

**Celecoxib**

**Meloxicam, diclofenac, etodolac,  
indomethacin, piroxicam,  
nabumetone, sulindac**

**Ibuprofen, naproxen**

**Aspirin**

**COX-2 Selective NSAID**

- Increased risk for CV events
- Decreased risk for GI side effects

**Semiselective NSAIDs**

- Increased affinity for COX-2 but still retain activity for COX-1
- Use with caution in patients at increased CV risk

**Nonselective NSAIDs**

- Decreased risk for CV events
- Increased risk for GI side effects

**Irreversible  
Nonselective NSAID**

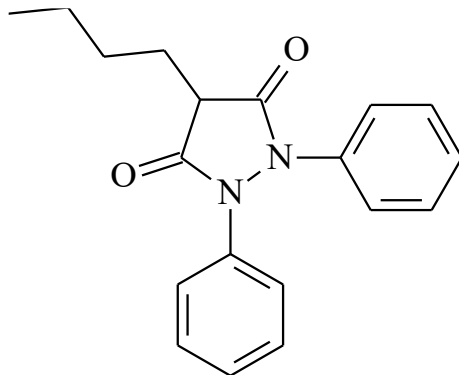
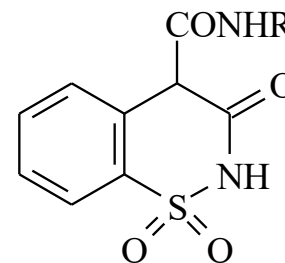
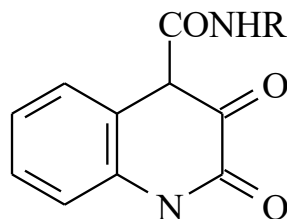
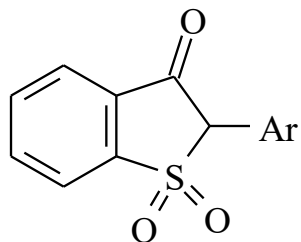
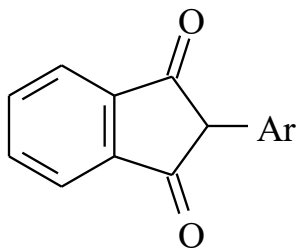
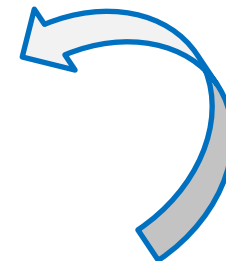
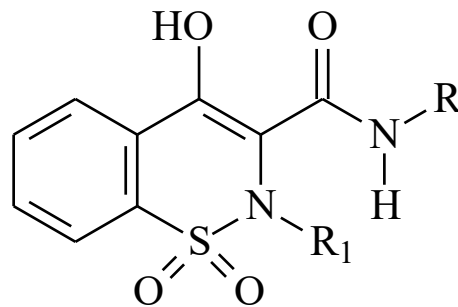
- Cardioprotective at low doses
- Increased risk for GI side effects

**Τάση: ο σχεδιασμός και η σύνθεση ΜΣΑΦ**

- που δεν είναι καρβοξυλικά οξέα
- που είναι εκλεκτικοί COX-2 αναστολείς

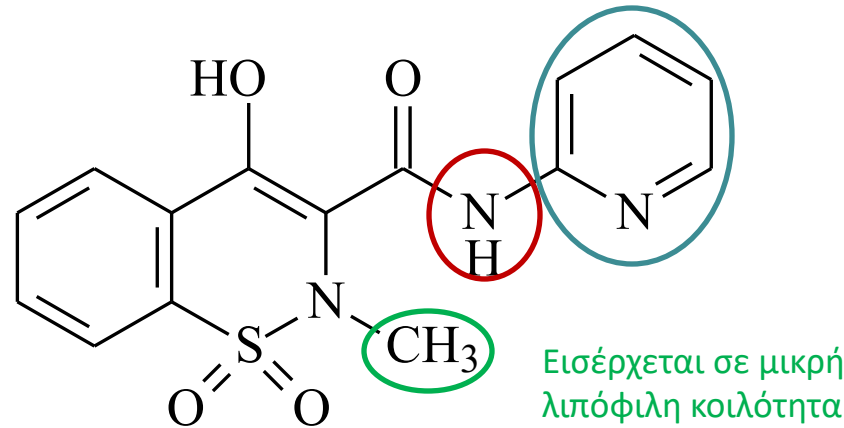
# ΟΞΙΚΑΜΕΣ

Ο όρος «οξικάμη» περιγράφει ενολικά ΜΣΑΦ, παράγωγα 4-υδροξυ-1,2-βενζοθειαζινο-3-καρβοξαμιδίου



Μόνο τα πρωτοταγή  
αμίδια είναι δραστικά

Αρωματική ή ετερο-  
αρωματική υποκατάσταση  
καλύτερη από αλειφατική

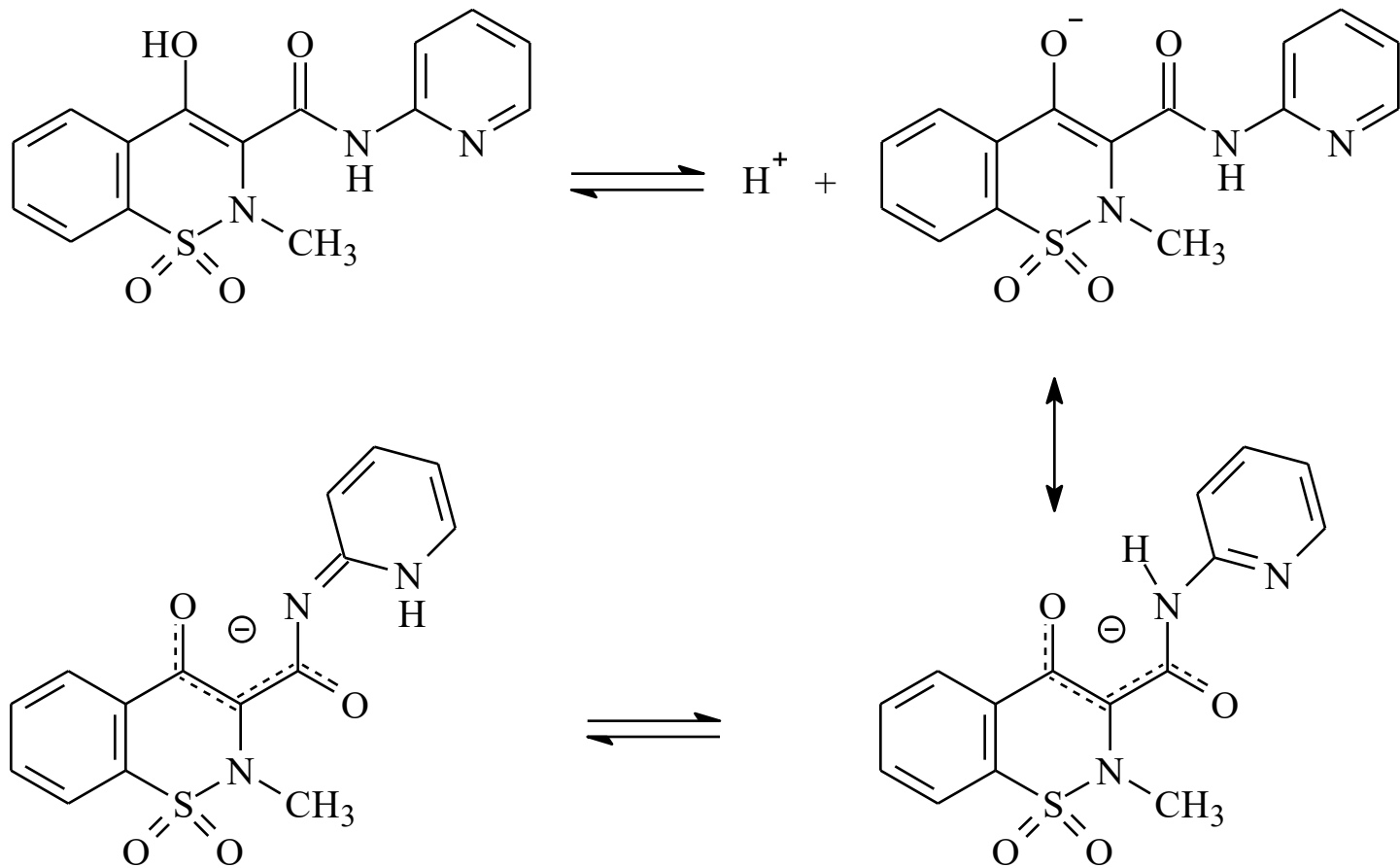


piroxicam

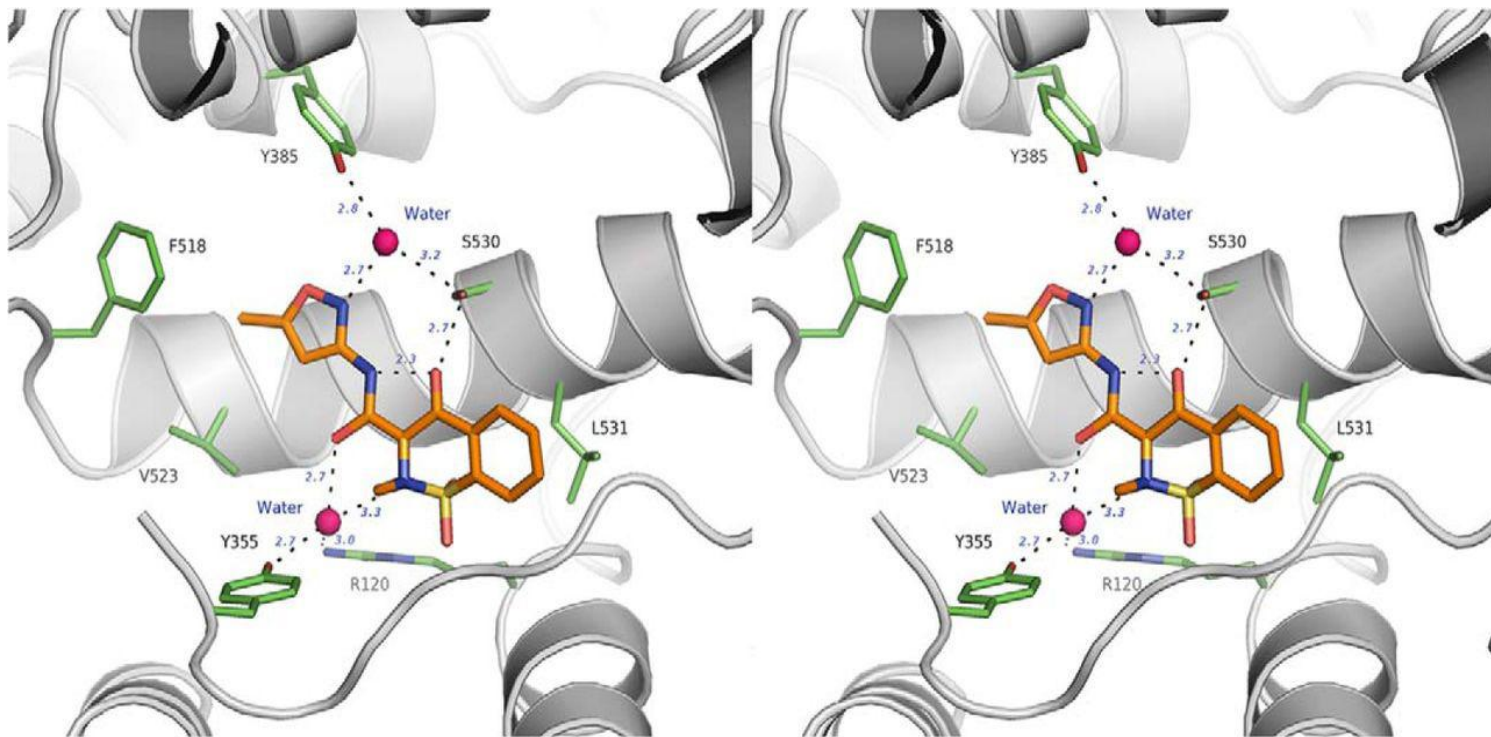
Η απουσία καρβοξυλίου **μειώνει τον γαστρικό ερεθισμό και αυξάνει την μεταβολική σταθερότητα** => μείωση της χορηγούμενης δόσης => λιγότερες παρενέργειες: **σημαντικό στη χρόνια χορήγηση.**

**Στα 1ταγή N-ετεροκυκλικά καρβοξαμίδια σταθεροποιείται περισσότερο το ενολικό ανιόν, ενώ το ετεροάτομο συμμετέχει σε δH με το ενεργό κέντρο.**

## Ως ενόλη σε οργανικά δλμ, επίπεδο εσωτερικό άλας στο υδατικό περιβάλλον



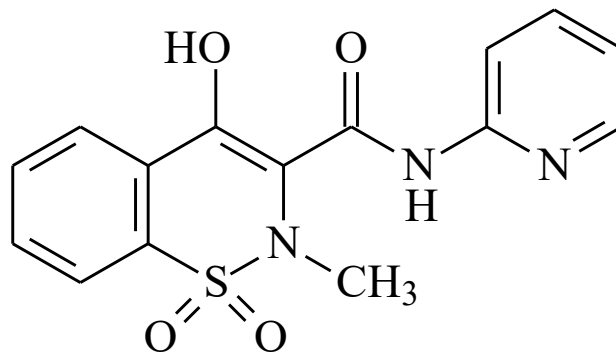
Επιπεδότητα σημαντική για την οξύτητα



Οι οξικάμες δεσμεύονται στο ενεργό κέντρο των COX με ιδιαίτερο τρόπο: σχηματίζεται δίκτυο δH με τη συμμετοχή 2 μορίων H<sub>2</sub>O.

Το 4-OH και το καρβοξαμιδικό N αλληλεπιδρούν με Tyr385/Ser530 με τη συμμετοχή μορίου H<sub>2</sub>O (coordinated H<sub>2</sub>O με μωβ). Το θειαζινικό N-CH<sub>3</sub> και το καρβοξαμιδικό καρβονύλιο αλληλεπιδρούν με Arg120/Tyr355 με τη συμμετοχή H<sub>2</sub>O (coordinated H<sub>2</sub>O με μωβ).

Επί μέρους μικρές διαφορές στον τρόπο πρόσδεσης ερμηνεύουν την ύπαρξη COX2 εκλεκτικότητας, που είναι κλινικά σημαντική μόνο στη χορήγηση meloxicam σε μικρή δοσολογία.



piroxicam

## Αντιφλεγμονώδες και αναλγητικό

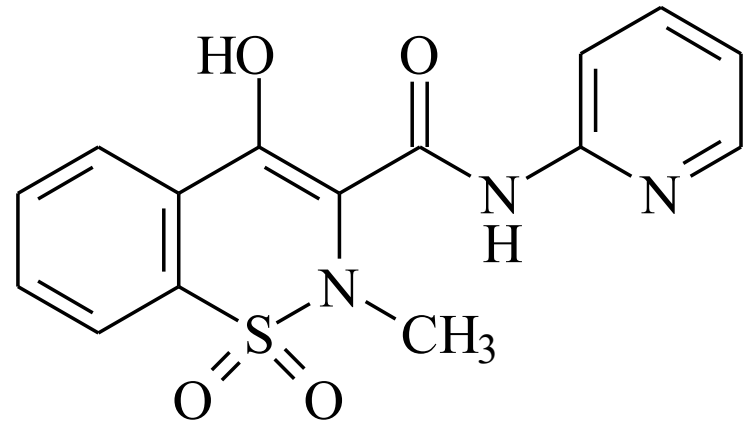
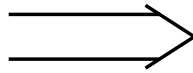
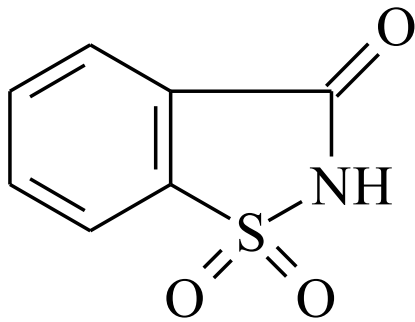
Εμποδίζει τη μετανάστευση πολυμορφοπύρηνων σε φλεγμαίνουσες περιοχές και αναστέλλει την έκλυση λυσοσωμικών ενζύμων

## Ενδιαφέρουσα δράση στην αντιμετώπιση των χρόνιων φλεγμονών

$t_{1/2}$  38 ώρες (χορήγηση εφάπαξ)

Χρησιμοποιείται στη θεραπεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας και οστεοαρθρίτιδας (20 mg/ημέρα), (γαστρ. ερεθισμός υπάρχει, αλλά σπάνια εμφανίζεται αιμορραγία)

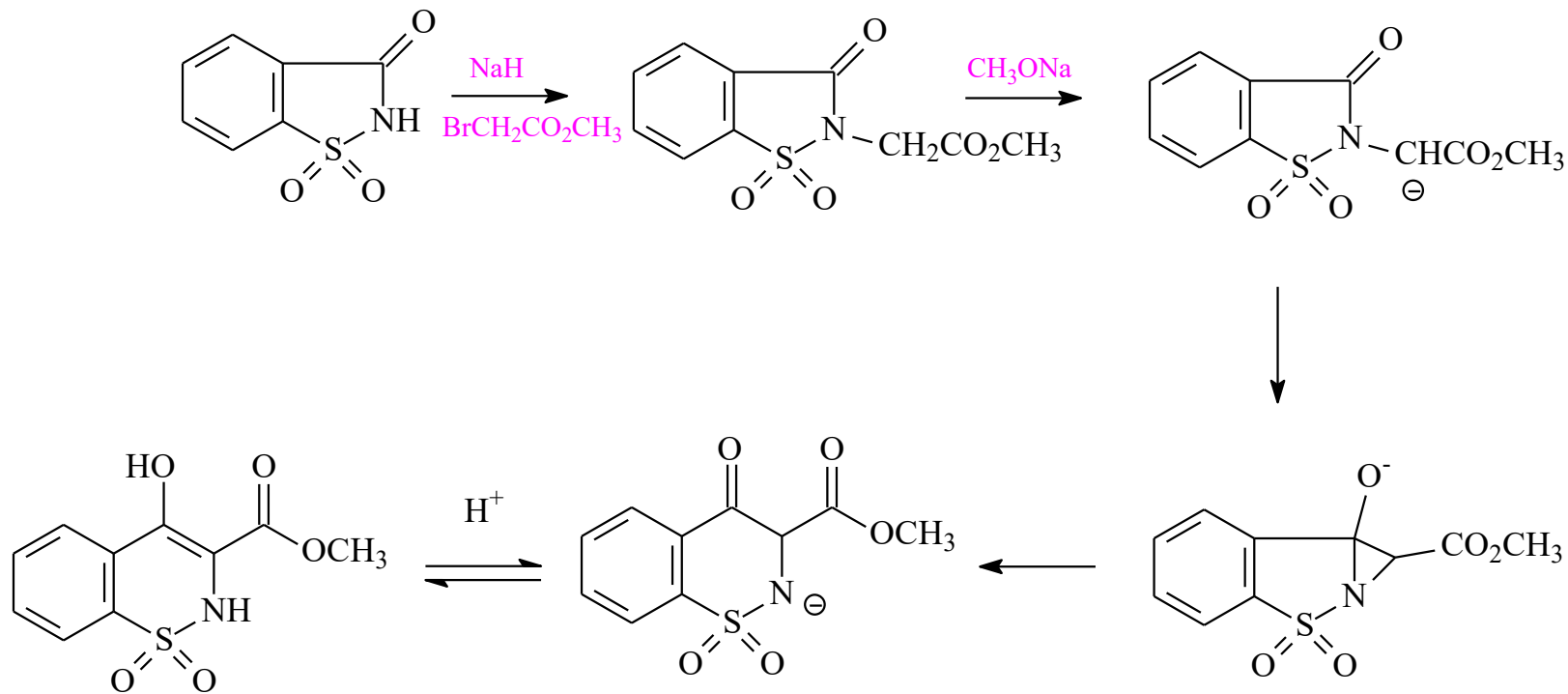
pKa ~ 2



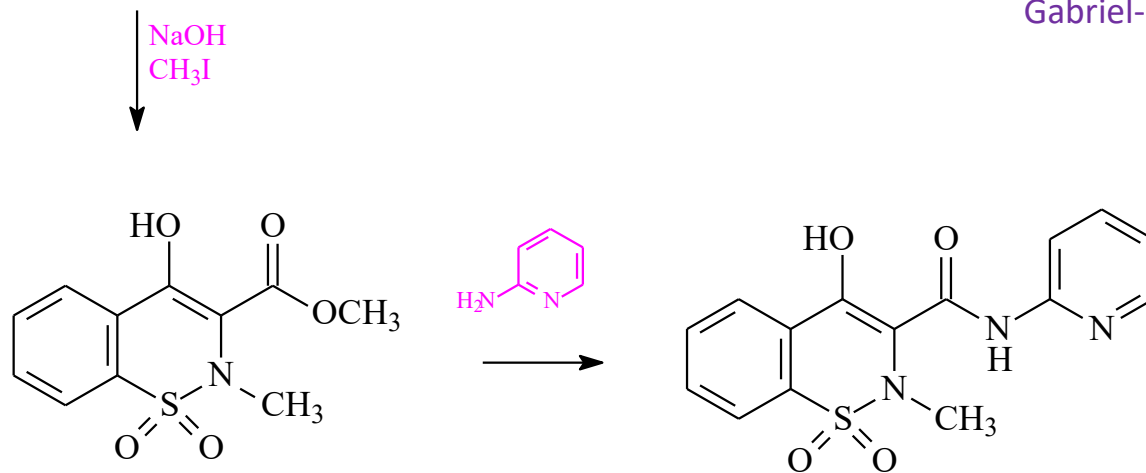
BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et

piroxicam

1,1-διοξειδιο του N-(2-πυριδυλο)-4-υδροξυ-2-μεθυλο-2H-1,2-βενζοθειαζινο-3-καρβοξαμιδίου



Gabriel-Colman rearrangement

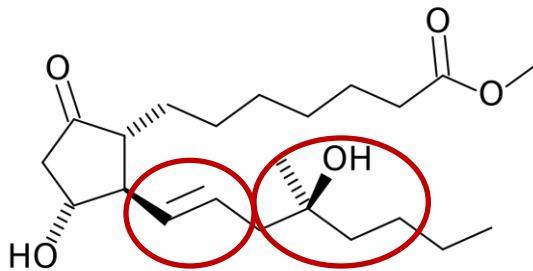


piroxicam

## Στρατηγικές μείωσης του γαστρεντερικού ερεθισμού

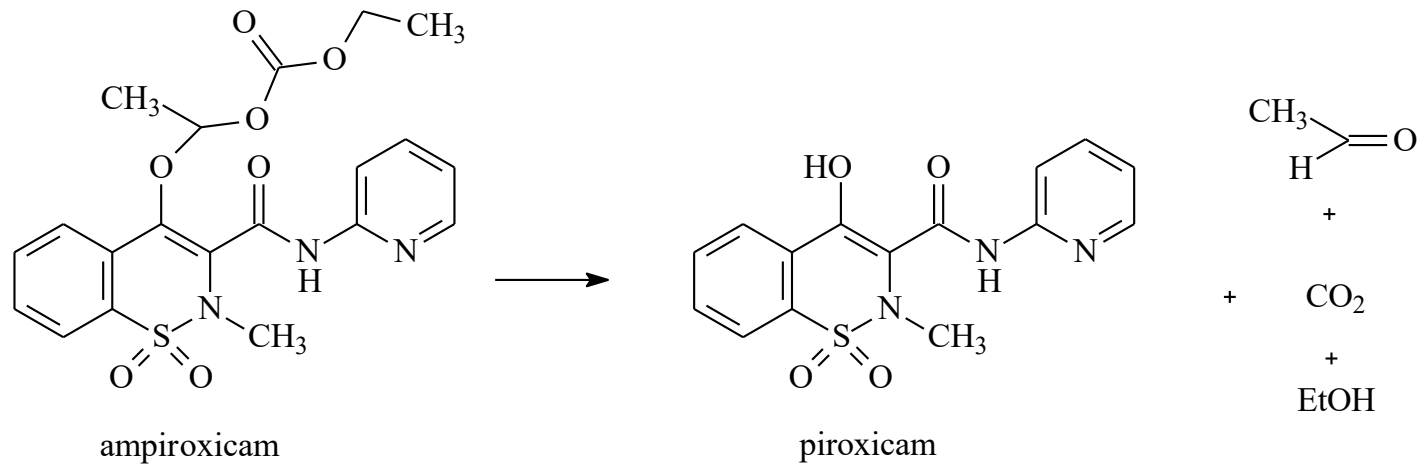
### 1. Συγχορήγηση Misoprostol για γαστροπροστασία

Οι PGE2 αναστέλλουν την έκκριση του γαστρικού οξέος και επάγουν την έκκριση βλέννας.



**Misoprostol:** συνθετικό παράγωγο της PGE2, προστατεύει το γαστρικό βλεννογόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση έλκους.

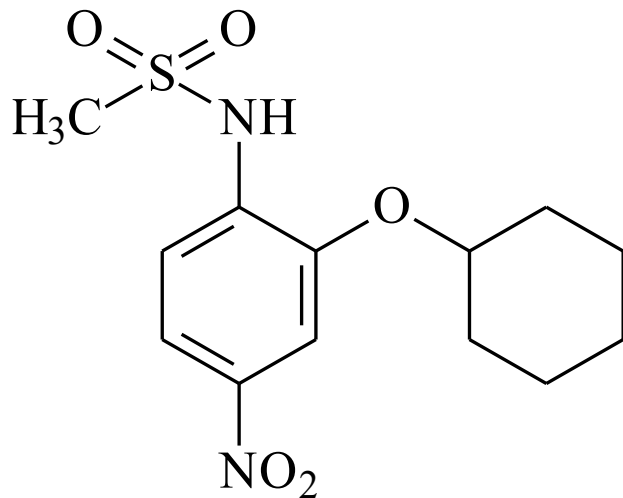
**Προφάρμακο,** αποδίδει σταδιακά το αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ, που δεν αναγνωρίζεται επαρκώς από την 15-OH δεϋδρογενάση. Η μετακίνηση της υδροξυ- και μεθυλο-υποκατάστασης στη θέση -16 το καθιστά **εκλεκτικό αγωνιστή επί συγκεκριμένων υποδοχέων.**



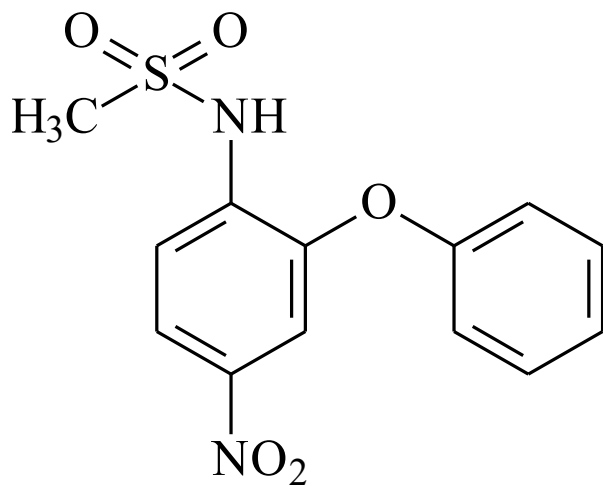
## 2. Σύνθεση προφαρμάκων για μείωση της τοπικής ερεθιστικής δράσης.

Το **amproxicam**, παράγωγο του ανθρακικού διαιθυλεστέρα, είναι σταθερό σε pH 1 και υδρολύεται αργά προς piroxicam και μη τοξικούς μεταβολίτες.

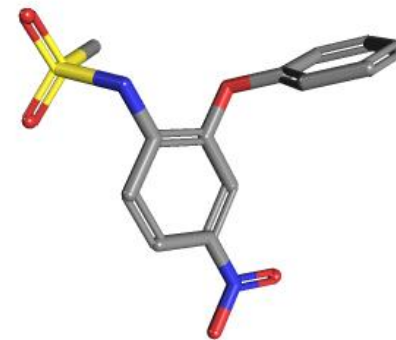
-sulides



NS-398



nimesulid



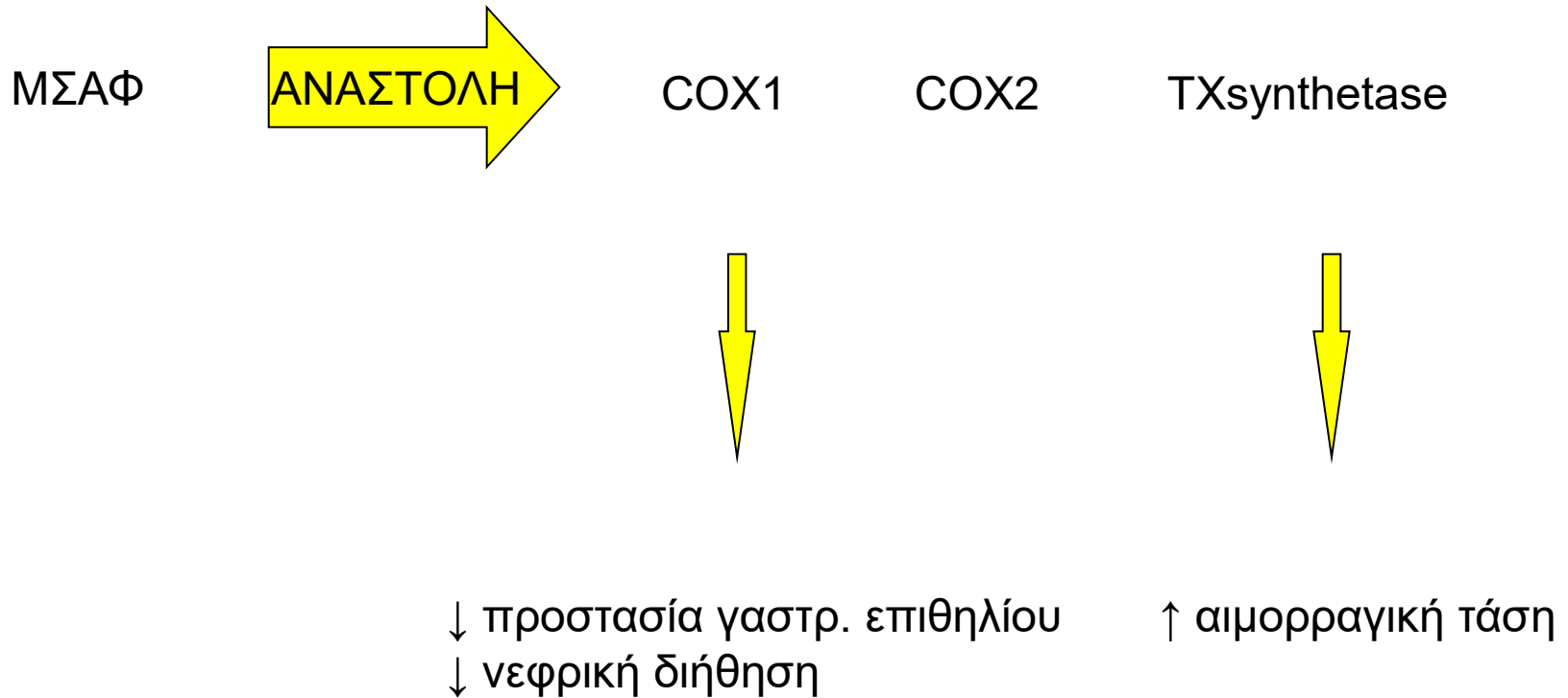
**pka sulfonamide: 8-10 < pka carb acid: 3-5**

Ισχυρή σύνδεση με πρωτεΐνες πλάσματος.

Ως αναλγητικό και σε οστεοαρθρίτιδα

**Σχετικά εκλεκτικός COX 2 αναστολέας** Πιθανή **ηπατοτοξικότητα** (αύξηση ηπατικών ενζύμων, ηπατίτιδα) → σε μερικές χώρες δεν έλαβε άδεια κυκλοφορίας

## ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ COX2



**COX2**: 25% αύξηση όγκου του ενεργού κέντρου σε σύγκριση με την COX1, μεγαλύτερη πλαστικότητα, παρουσία μιας δευτερεύουσας κοιλότητας με πολικό αμινοξύ (**Arg513**) στο βάθος.

## Στόχος: Οι εκλεκτικοί COX-2 αναστολείς έχουν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης:

- έλκους
- αιμορραγίας - φυσιολογική λειτουργία των αιμοπεταλίων
- διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας - υπέρτασης

### Εκ των υστέρων αποδείχθηκε ότι:

- επηρεάζουν τα νεφρά όπως τα κλασσικά ΜΣΑΦ
- οι πλέον εκλεκτικοί αυξάνουν την πιθανότητα θρομβοεμβολής
- εξετάζονται στη προφυλακτική αντικαρκινική δράση (σε ορισμένες μορφές)\*
- εξετάζονται ως αναστολείς της νευροφλεγμονής που σχετίζεται με την εξέλιξη νευρολογικών εκφυλιστικών νόσων (Alzheimer)\*

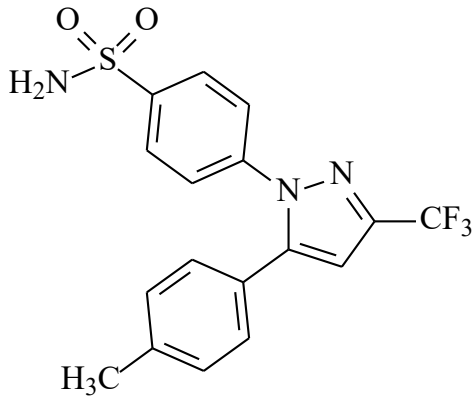
***\*Η COX2 επάγεται από την εμφάνιση χρόνιας φλεγμονής και καρκίνου***

Οι αναλυτές του FDA εκτιμούν ότι κατά τα 5 χρόνια της κυκλοφορίας του το Vioxx προκάλεσε 88,000-139,000 εμφράγματα, το 30-40% εκ των οποίων υπήρξε μοιραίο.

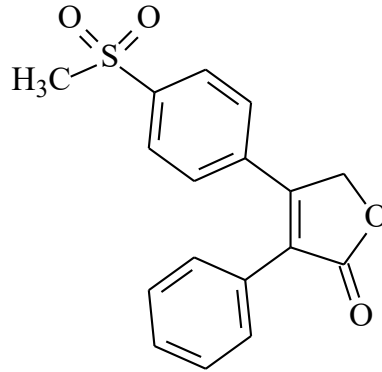
Diclofenac → lumiracoxib

Flurbiprofen → 2',6'-diethoxyflurbiprofen

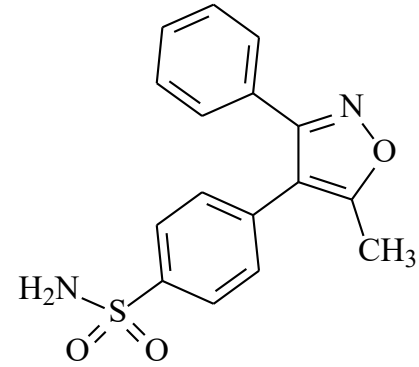
Phenylbutazone → diarylheterocycles (→ -coxibs)



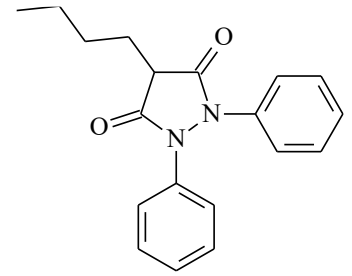
celecoxib



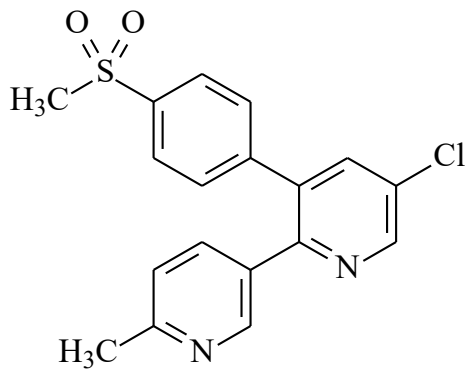
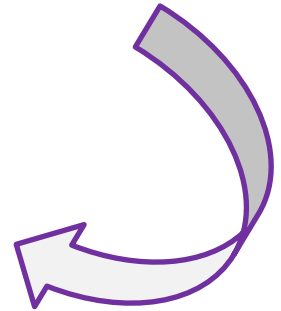
rofecoxib



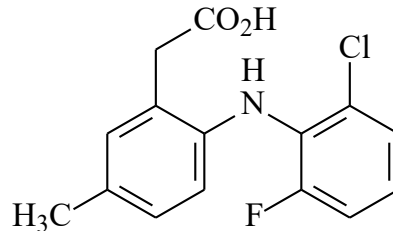
valdecoxib



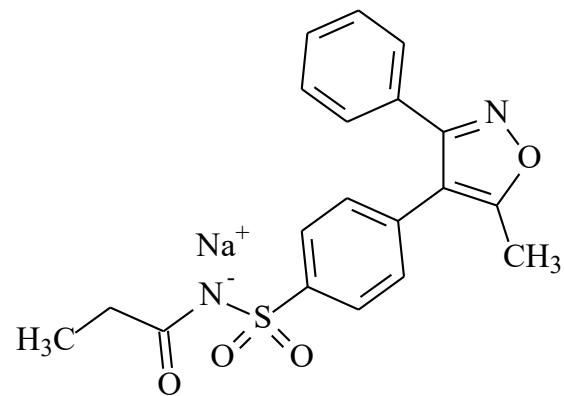
phenylbutazone



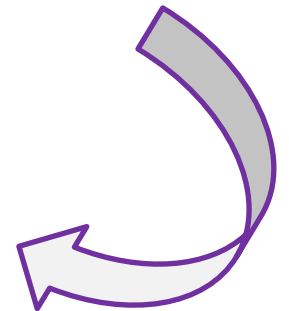
etoricoxib

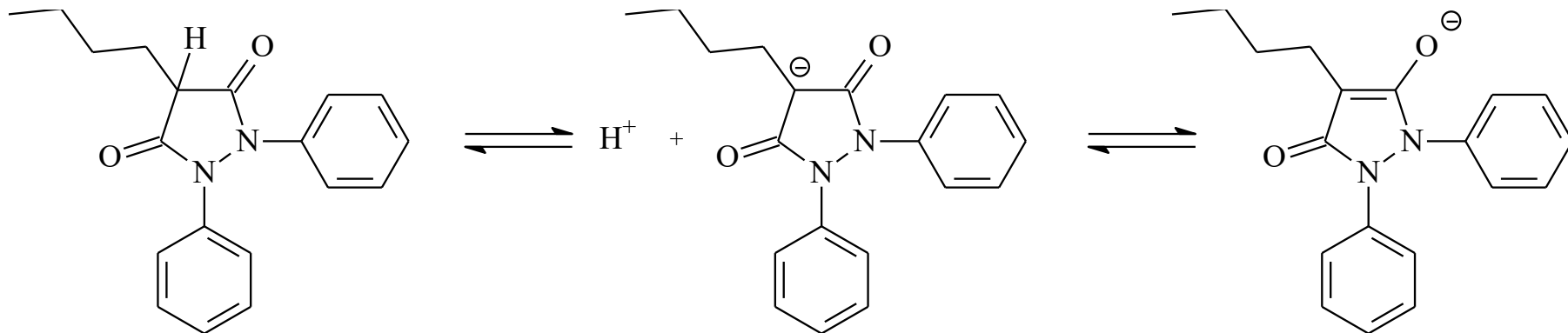


lumiracoxib



parecoxib sodium





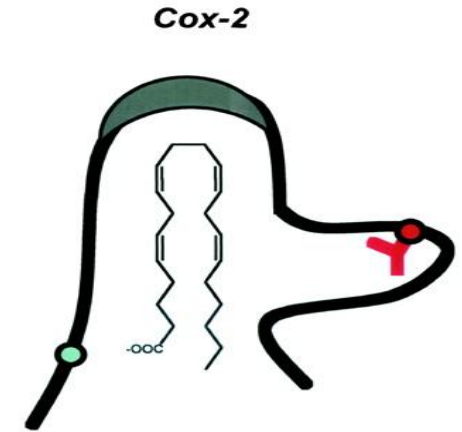
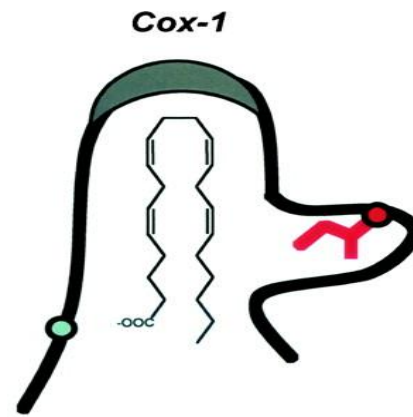
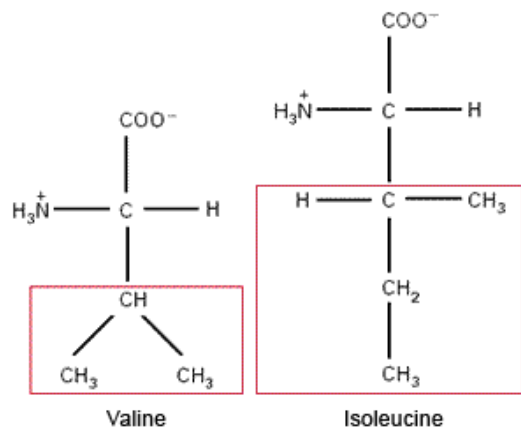
**pKa:4.5**

Η οξύτητα εκμηδενίζεται με την εισαγωγή δεύτερου 4-υποκαταστάτη

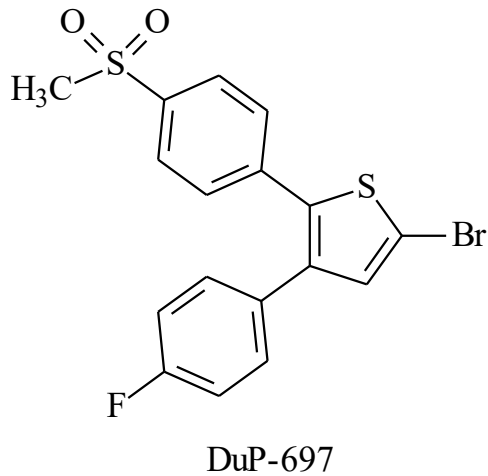
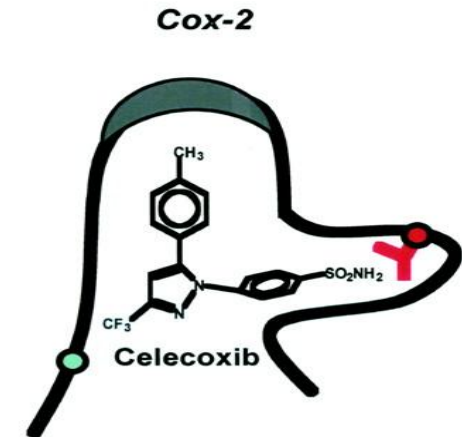
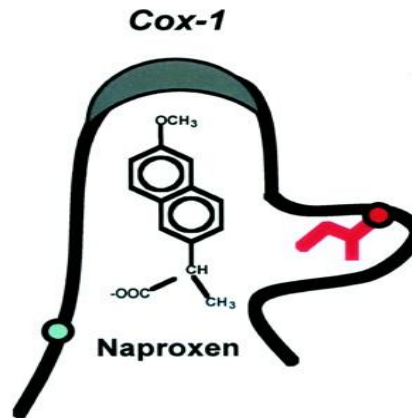
- Αντιφλεγμονώδης
- Αναλγητική (ήπια)
- **Ουρικοαπεκκριτική** (σε υψηλές δόσεις, ~600 mg)

**Ηπατοτοξική, κυρίως σε συνδυασμό με παρακεταμόλη  
MONO ως κτηνιατρικό φάρμακο**

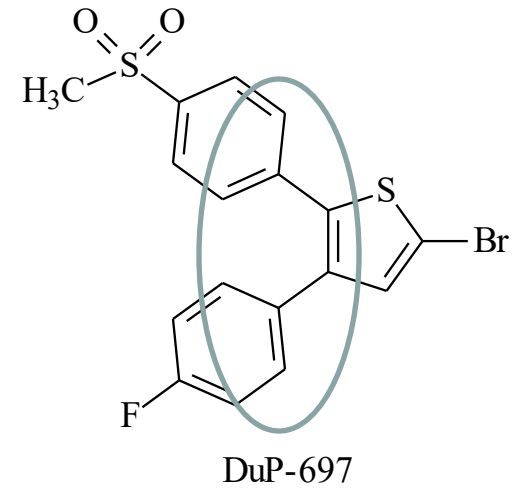


**A****Arachidonic Acid Binding**

- Arg 120
- Ile 523 (Cox 1), Val 523 (Cox 2)
- Hydrophobic Binding Pocket

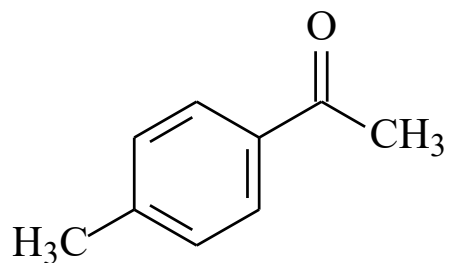
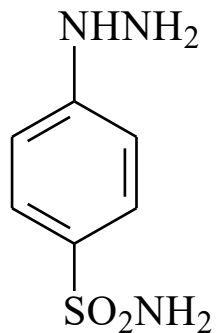
**B****Cox Inhibitor Binding**

- Arg 120
- Ile 523 (Cox 1), Val 523 (Cox 2)
- Hydrophobic Binding Pocket

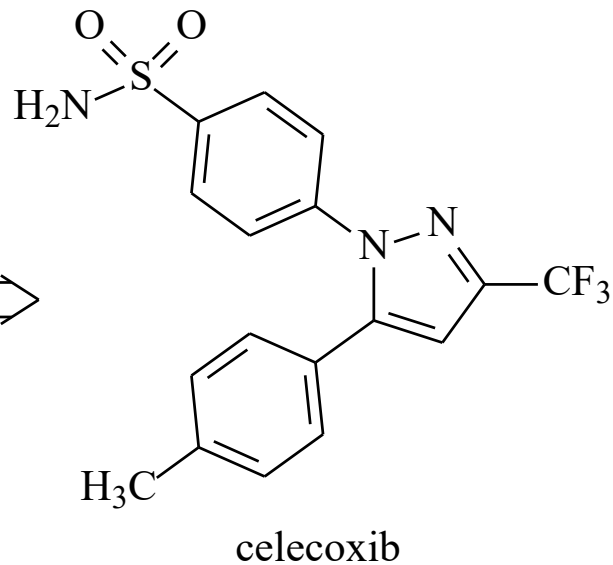
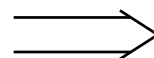


Οι περισσότεροι COX-2 εκλεκτικοί αναστολείς **ενσωματώνουν τη δομή *cis*-στιλβενίου** και δεν μπορούν να εισέλθουν στο ενεργό κέντρο της COX1. Στον κεντρικό, συνήθως πενταμελή, ετεροκυκλικό δακτύλιο εντοπίζονται **δύο γειτονικοί αρωματικοί υποκαταστάτες**, ο ένας εκ των οποίων φέρει στη π-θέση μια πολική ομάδα, 4-μεθυλοσουλφόνη ή 4-σουλφοναμίδιο.

Ο πρώτος αρωματικός υποκαταστάτης αλληλεπιδρά με **Tyr385/Ser530**, ενώ ο υποκατεστημένος με τον πολικό 4-υποκαταστάτη εισέρχεται στη μικρή δευτερεύουσα κοιλότητα του ενεργού κέντρου και αναπτύσσει δεσμούς με το βασικό αμινοξύ **Arg513** ενισχύοντας σημαντικά τη πρόσδεση στην COX2. Δεν αλληλεπιδρούν με την **Arg120**.

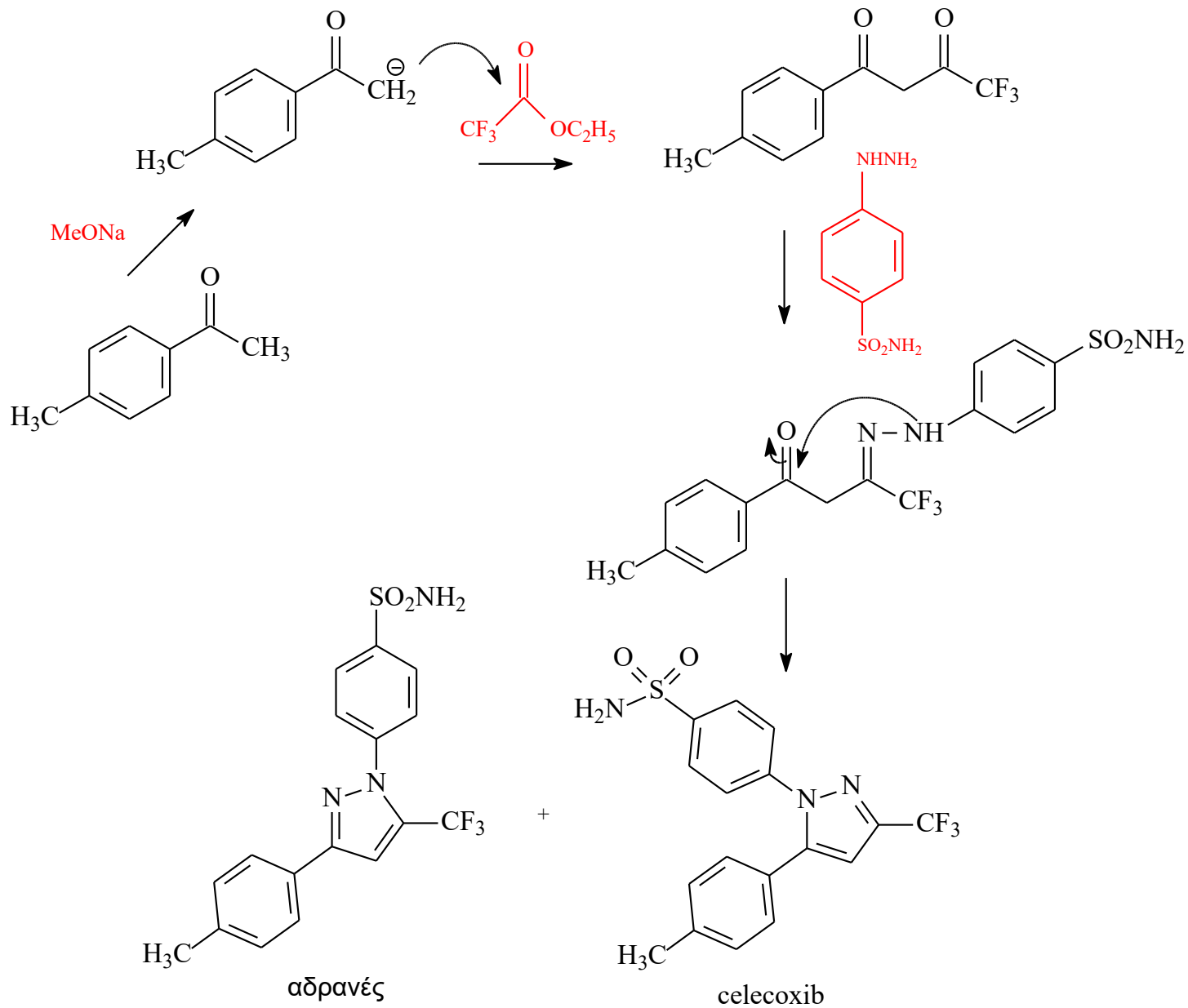


$\text{CF}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$

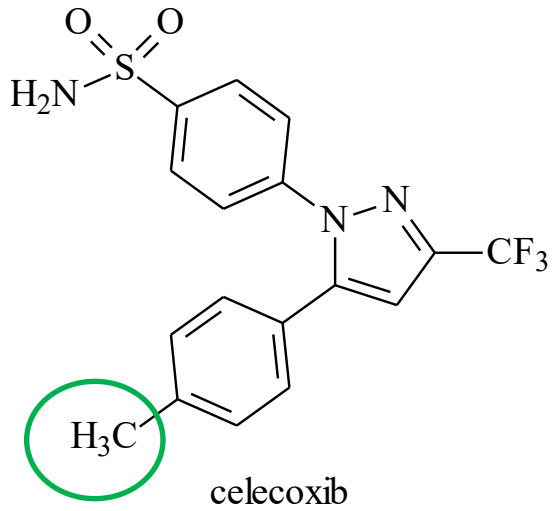


## Celecoxib

4-[5-(4-μεθυλοφαινυλο)-3-(τριφθορομεθυλο)-1H-πυραζολ-1-υλο]  
βενζολοσουλφοναμίδιο

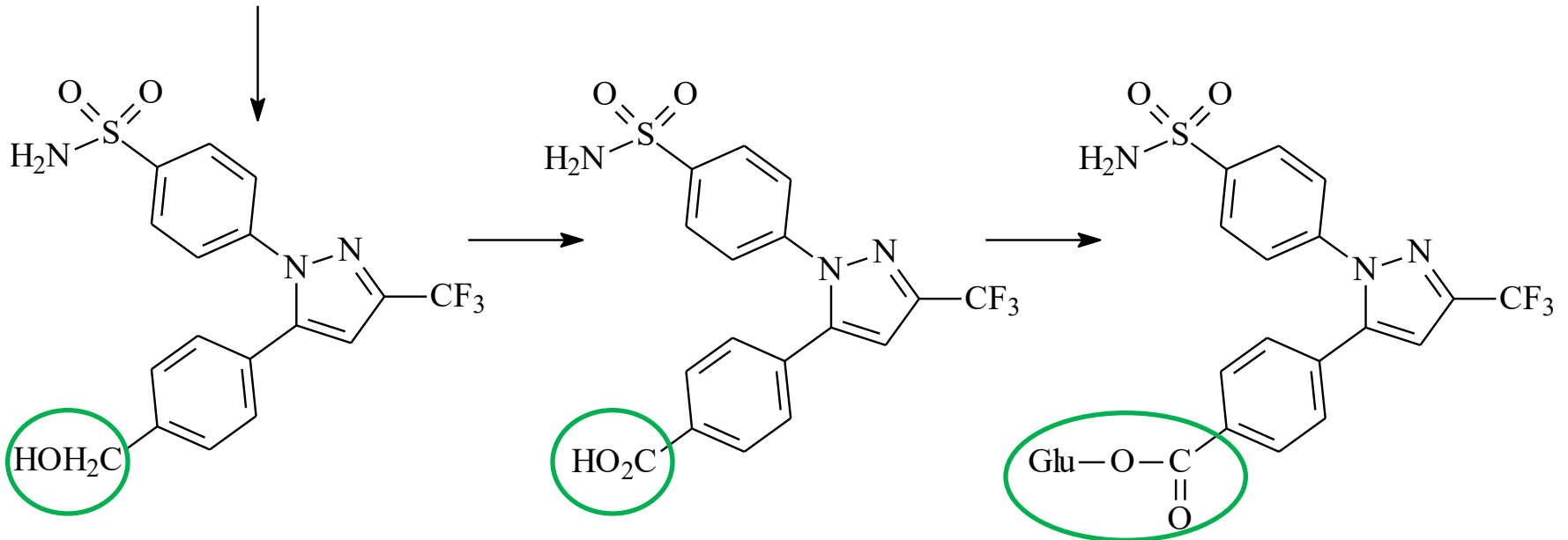


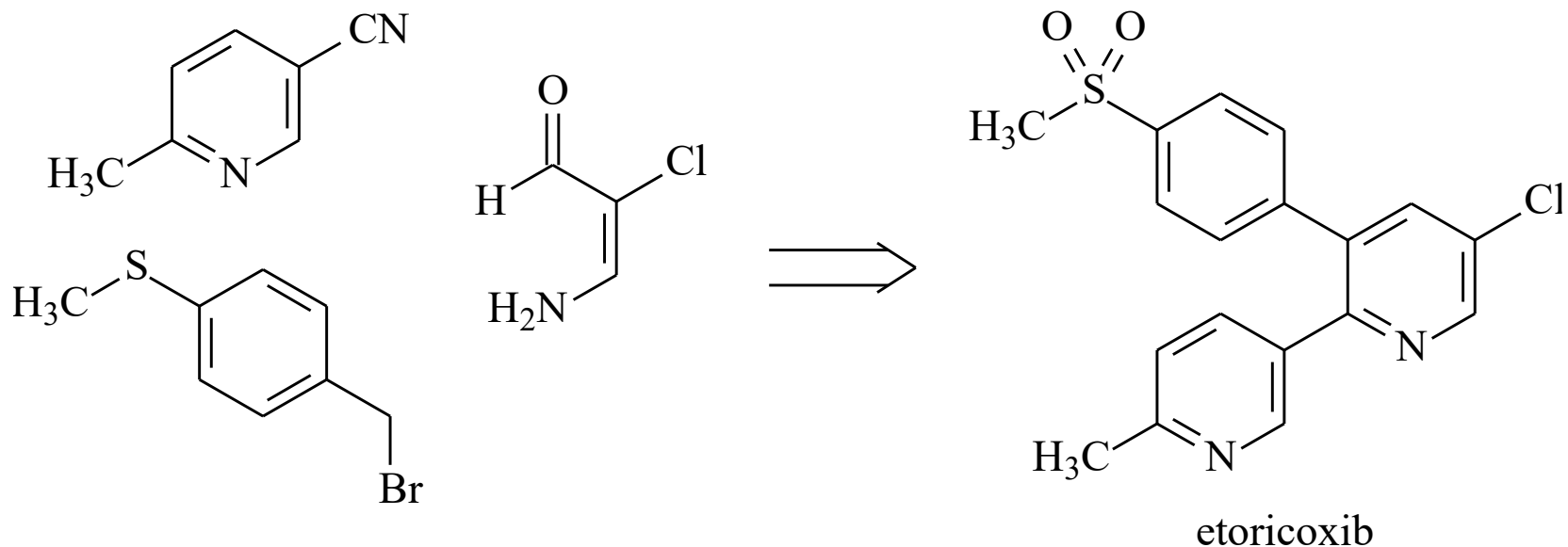
Το μη δραστικό ισομερές προέρχεται από το σχηματισμό υδραζόνης στο βενζυλικό καρβονύλιο.



- Στη θεραπεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας και οστεοαρθρίτιδας + σε πολύποδες παχέος εντέρου. **Μεγάλος  $t_{1/2}$  παρά τη παρουσία μεθυλίου που θα υποστεί βενζυλική οξείδωση.**

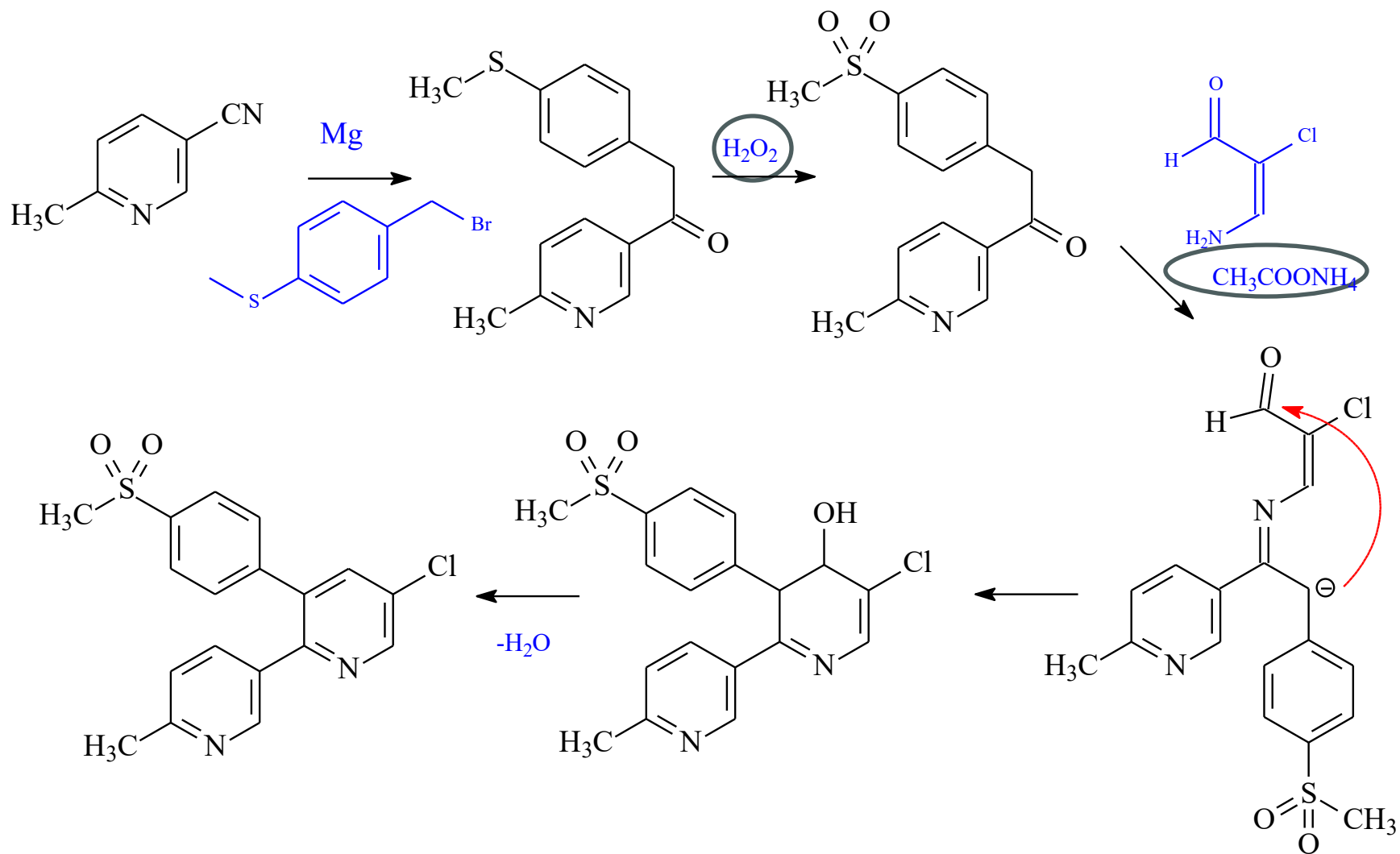
- Προσοχή στη χρήση από ασθενείς ή επιρρεπείς σε καρδιαγγειακό κίνδυνο (καπνιστές, υπέρτασικοί, υπερλιπιδαιμικοί, διαβητικοί).



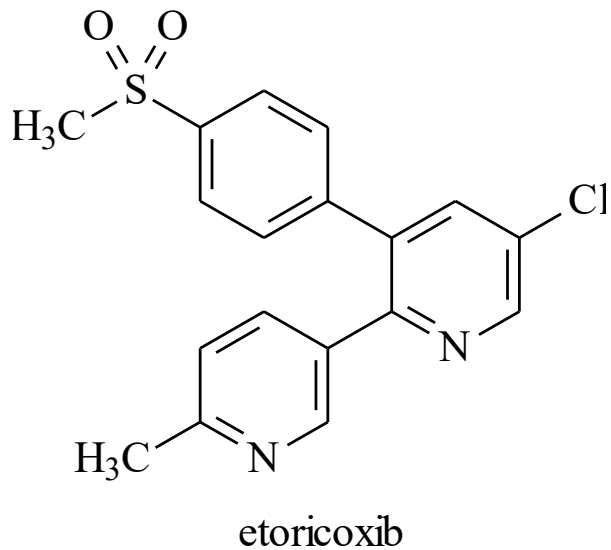


5-χλωρο-6'-μεθυλο-3-[4-(μεθυλοσουλφονυλο)φαινυλο]-2,3'-διπυριδίνη

**Ολική σύνθεση πυριδίνης**

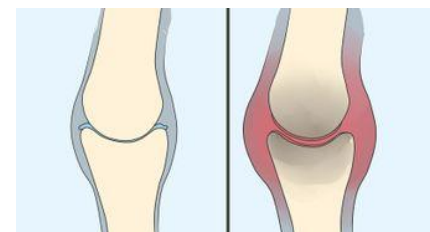
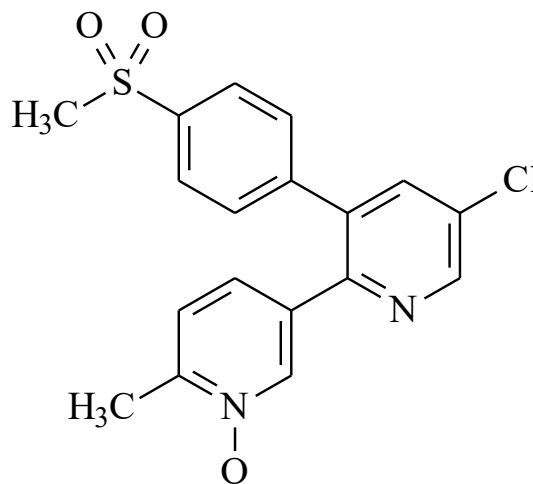
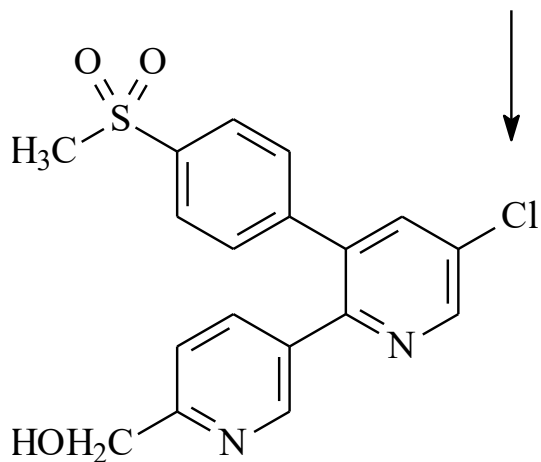


pp1: 1-2h



Χρησιμοποιείται στη θεραπεία  
οστεοαρθρίτιδας και στην οδοντιατρική  
(μετεγχειρητικά)

$t_{1/2}$ : 22 h



# ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΤΩΝ ΡΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ

## Disease Modifying AntiRheumatic Drugs

Φάρμακα που καθυστερούν ή αναστέλλουν τις αρθροπάθειες και χωρίς να έχουν αναλγητική δράση **καθυστερούν την εξέλιξη της χρόνιας φλεγμονής**

- Το φαρμακολογικό αποτέλεσμα αργεί να εμφανισθεί
- Έχουν (επικίνδυνες) παράπλευρες δράσεις

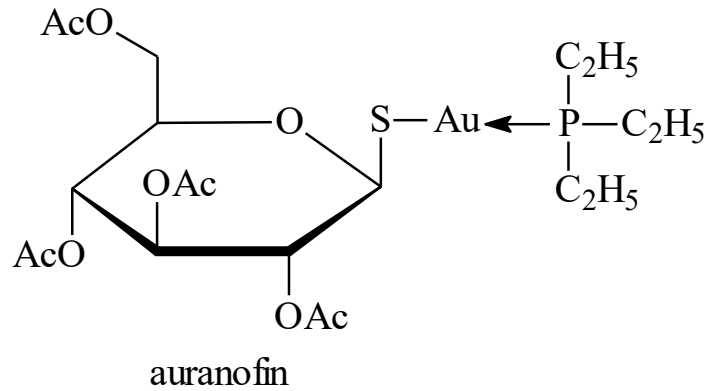
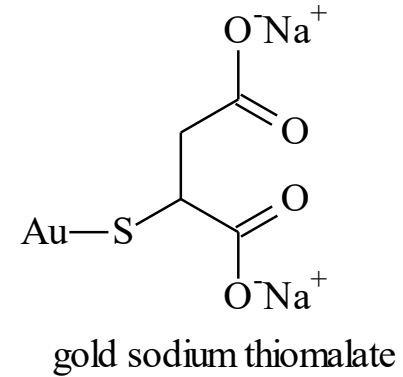
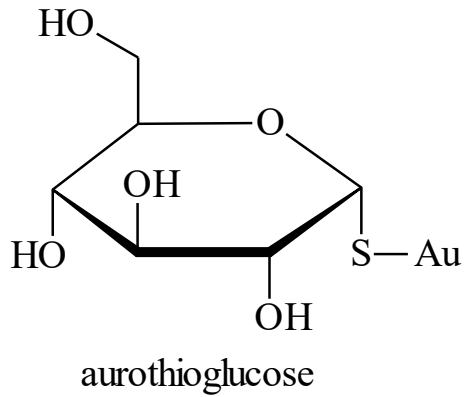
### Συνθετικά

- Ενώσεις του χρυσού
- Ενώσεις με ανθελονοσιακή δράση
- Σουλφιδρυλικά παράγωγα
- Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες

### Βιολογικά

- *Αναστολείς κυτοκινών  
TNF-α και IL-1*
- *Συν-διεγερτικοί παράγοντες  
(καταστολή T-λεμφοκυττάρων)*

# ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΧΡΥΣΟΥ

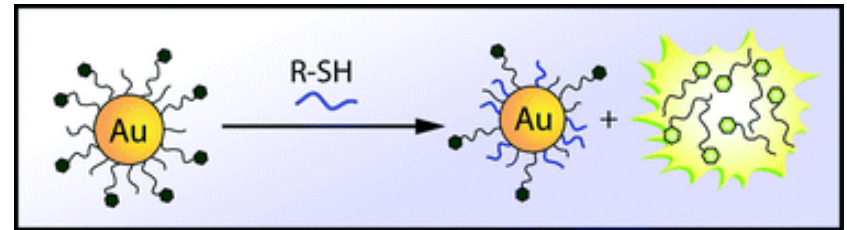


**Δραστικότερος ο μονοσθενής χρυσός.**

## Πιθανοί μηχανισμοί δράσης

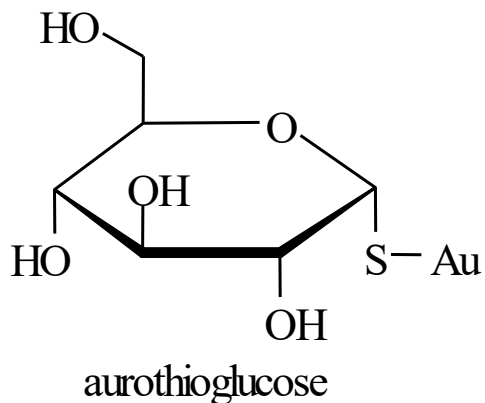
- Μείωση της αυτοάνοσης αντίδρασης στο σημείο φλεγμονής
- Αναστολή T-λευκοκυττάρων και μακροφάγων
- **Μείωση έκκρισης - Αναστολή λυσοσωμικών ενζύμων** (όξινη υδρολάση, όξινη φωσφατάση, κολλαγενάση, γλυκουρονιδάση κ.α.)
- Αναστολή έκκρισης προ-φλεγμονωδών κυτοκινών

Παρατηρείται συσσώρευση του χρυσού εντός των λυσοσωμάτων. Το άτομο του μονοσθενούς χρυσού συνδέεται με θείο και διευκολύνει την αντιστρεπτή αντίδραση με τη σουλφιδρυλική ομάδα των λυσοσωμικών ενζύμων.



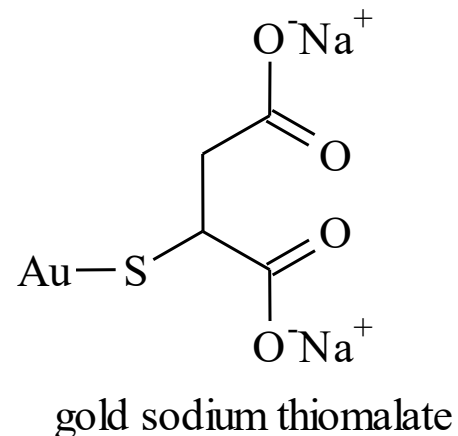
Συχνή εμφάνιση τοξικών παρενεργειών (55%):

- δερματίτιδα
- πληγές στοματικού βλεννογόνου
- νεφρίτιδα
- πνευμονικές διαταραχές
- αιματολογικές διαταραχές.

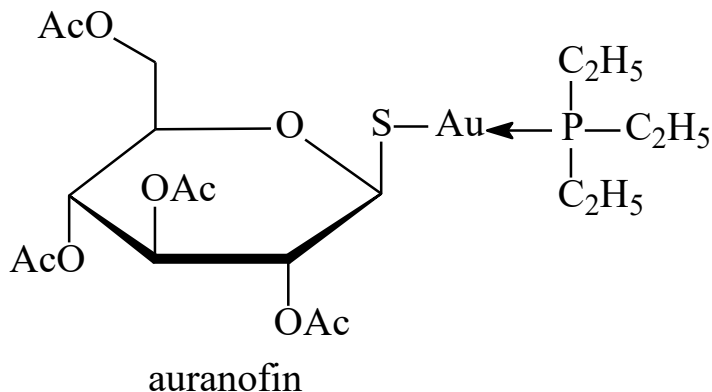


### ενέσιμες μορφές

επικουρικά σε ρευματοειδή αρθρίτιδα (ενηλίκων ή νεανική)



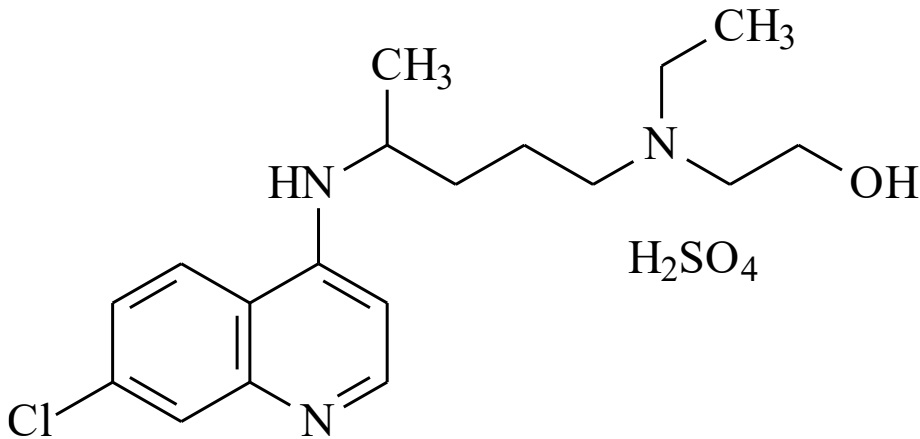
### χορήγηση από το στόμα



Το οργανικό μόριο εξασφαλίζει την υδατοδιαλυτότητα.

Το σύμπλοκο με την τριαιθυλοφωσφίνη ρυθμίζει τη λιποφιλία και σταθεροποιεί τη δραστική μορφή του χρυσού ( $\text{Au}^{+1}$ ), που εύκολα οξειδώνεται ( $\text{Au}^{+3}$ ) ή ανάγεται ( $\text{Au}_0$ ). Το φάρμακο συσσωρεύεται στους ιστούς και απομακρύνεται βραδέως. Σε περίπτωση τοξικότητας χορηγείται χηλικός παράγοντας (διμερκαπρόλη, D-πενικιλλαμίνη)

## ΕΝΩΣΕΙΣ ΜΕ ΑΝΘΕΛΟΝΟΣΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ



hydroxychloroquine sulfate

(*R,S*)-2-[[4-[(7-χλωροκινολιν-4-υλ)αμινο]πεντυλ]αιθυλαμινο]αιθανόλη

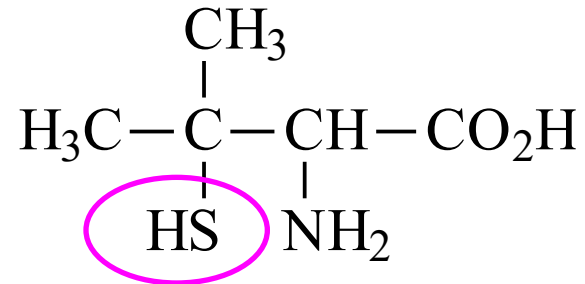
Ο μηχανισμός δράσης της σχετίζεται πιθανότατα με τη συσσώρευσή της στα λυσοσώματα και την **αναστολή λυσοσωμικών ενζύμων**.

Είναι επίσης αναστολέας της φωσφολιπάσης A2 και αναστολέας της παραγωγής αντισωμάτων. Τα αποτελέσματα αργούν να εμφανισθούν.

**Εμφανίζει τοξικότητα σε νεφρούς και κερατοειδή** (Λιγότερο από την chloroquine, που για το λόγο αυτό απεσύρθη)

Χρησιμοποιείται στη θεραπεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ερυθηματώδους λύκου και ελονοσίας.

## ΣΟΥΛΦΥΔΡΥΛΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ



D-penicillamine

Πιθανώς δρα μέσω **αναστολής της συσσωμάτωσης μακροφαιρινών**

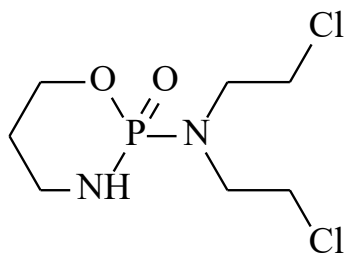
Έχει περιορισμένη χρήση λόγω παρενεργειών: από το γαστρεντερικό, αλλεργικές αντιδράσεις, αιματολογικές και νεφρικές διαταραχές.

Μόνον όπου έχουν αποτύχει άλλες θεραπείες (125-250 mg/ημερησίως)

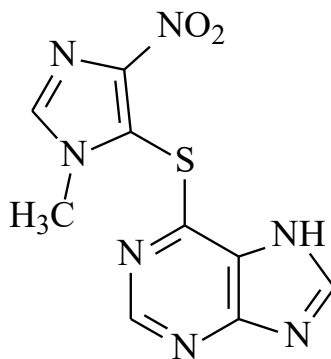
## ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Τα φάρμακα αυτά καθυστερούν τα στάδια που ενέχονται στην παθογένεση της φλεγμονώδους διαδικασίας

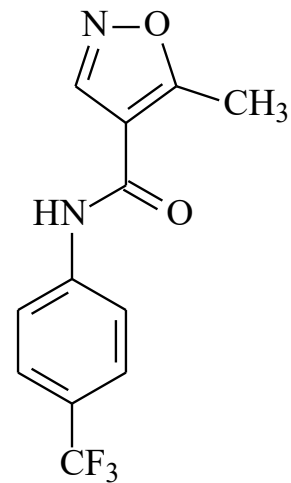
Είναι κυτταροτοξικά παράγωγα που αναπτύχθηκαν αρχικά ως αντικαρκινικά και χρησιμοποιούνται σε μικρότερη δοσολογία σε ασθενείς με σοβαρής μορφής ρευματοειδή αρθρίτιδα, που δεν ανταποκρίνεται στα προηγούμενα σχήματα.



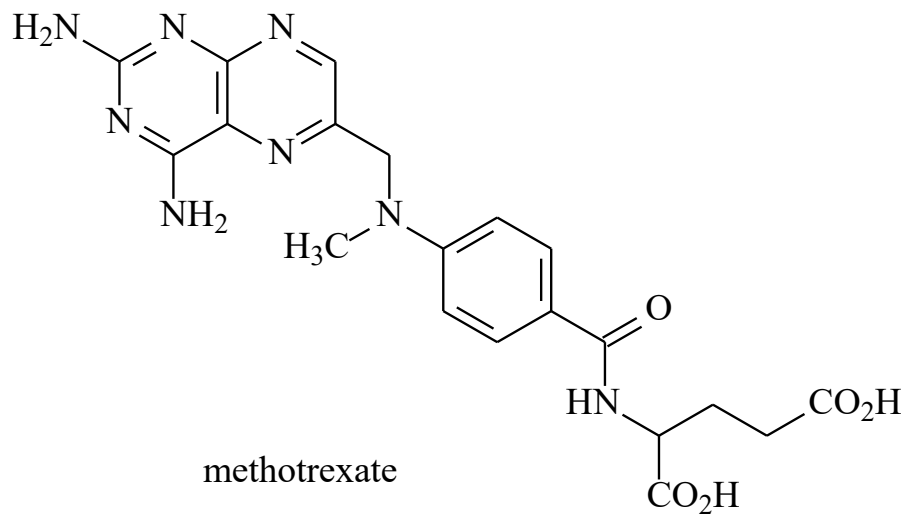
cyclophosphamide



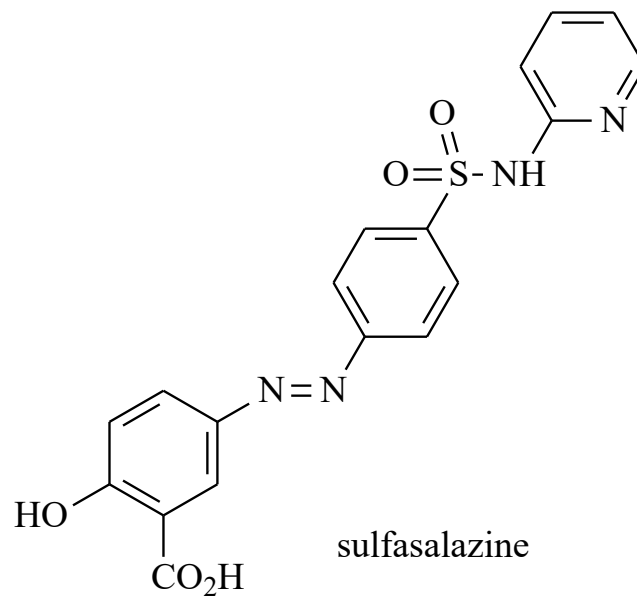
azathioprine



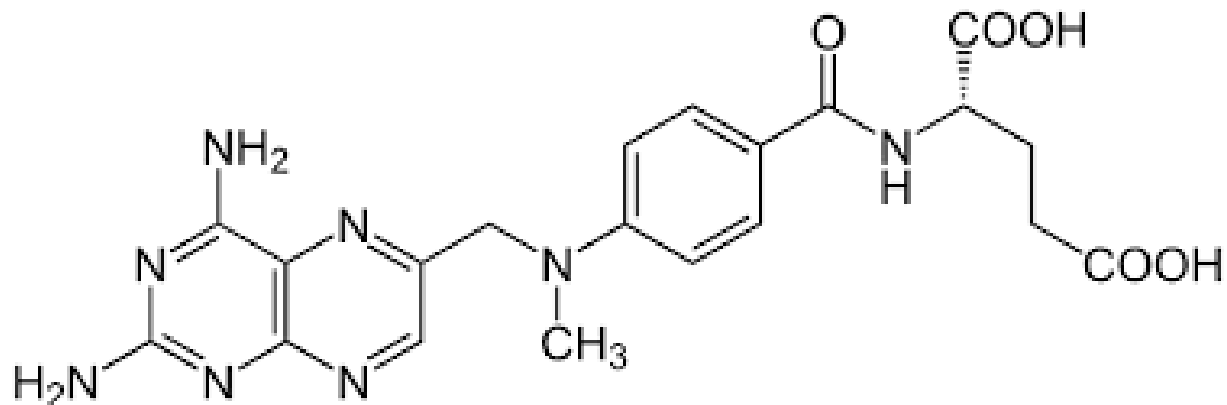
leflunomide



methotrexate

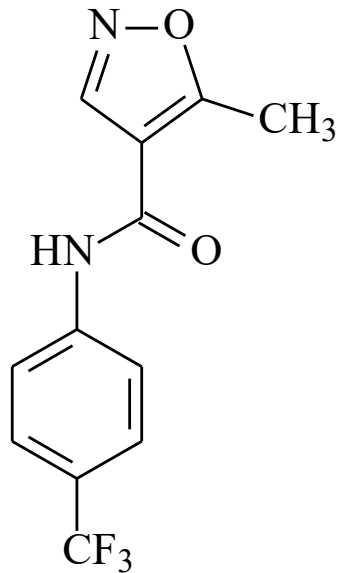


sulfasalazine

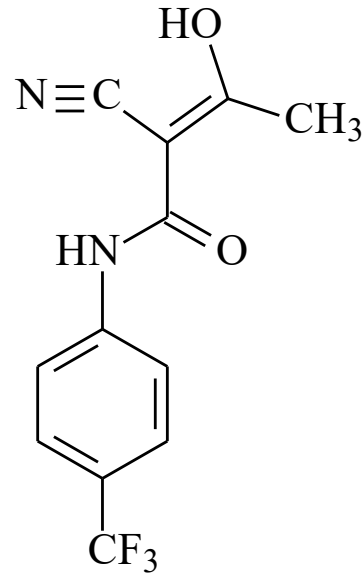


Η μεθοτρεξάτη αναστέλλει τη διυδροφολική αναγωγή, εμποδίζοντας τη μετατροπή του διυδροφολικού σε τετραυδροφολικό οξύ. **Αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των Τ-λεμφοκυττάρων και άλλων κυττάρων υπεύθυνων για την αρθρική φλεγμονή.**

Η συνταγογράφηση χαμηλών δόσεων μεθοτρεξάτης μαζί με ΜΣΑΦ είναι σχετικά ασφαλής σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία για ρευματοειδή αρθρίτιδα.



leflunomide



teriflunomide

## αδρανές προφάρμακο

Ο ενεργός μεταβολίτης (E- και Z-) λαμβάνεται από τη διάνοιξη του ισοξαζολικού δακτυλίου. Καθυστερεί την εξέλιξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, πιθανώς μέσω **αναστολής της σύνθεσης πυριμιδινών και του πολλαπλασιασμού των Β-λεμφοκυττάρων** που έχει ως συνέπεια τη μείωση παραγωγής αντισωμάτων.

Χρησιμοποιείται επίσης σε ασθενείς με στερεούς όγκους και σε μεταμοσχευθέντες