

OSTEOARTRITÍDA



- Chronická degeneratívna artropatia
- Najčastejší typ artritídy
- Hlavné rizikové faktory
 - vek
 - pohlavie
 - obezita
- Prevalencia 10 – 20 %

Prevalencia OA

Lokalizácia	Rádiografická OA	Symptomatická OA
Ruka	63 – 84 %	2 – 4 %
Koleno	6 – 14 %	10 – 30 %
Bedrový zhyb	3 – 6 %	1 %

Liečba osteoartrózy

- Kauzálna liečba v súčasnosti nie je dostupná
- Symptomatická liečba
 - zmiernenie bolesti
 - udržanie kvality života
 - udržanie funkčnej nezávislosti

Liečba osteoartrózy

➤ Farmakologická liečba

NSAID

Analgetiká – capsaicin, metyl salicylát, glucosamin, chondroitín sulfát

Intraartikulárna aplikácia glukokortikoidov a hyaluronátov

➤ Chirurgická liečba

artroskopia, artrodéza, osteotomia, artroplastika

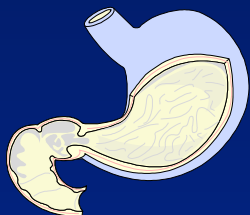
➤ Nefarmakologická liečba

Redukcia hmotnosti

cvičenie

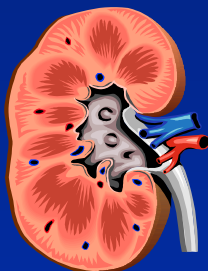
Nežiaduce účinky NSAID

GIT



- ✓ dyspepsia
- ✓ erózie
- ✓ anaemia - GI krvácanie
- ✓ vredy - perforácia

Renálne



- ✓ renálna dysfunkcia
- ✓ renálne zlyhanie - akútne/chronické
- ✓ krvný tlak
- ✓ zlyhanie srdca

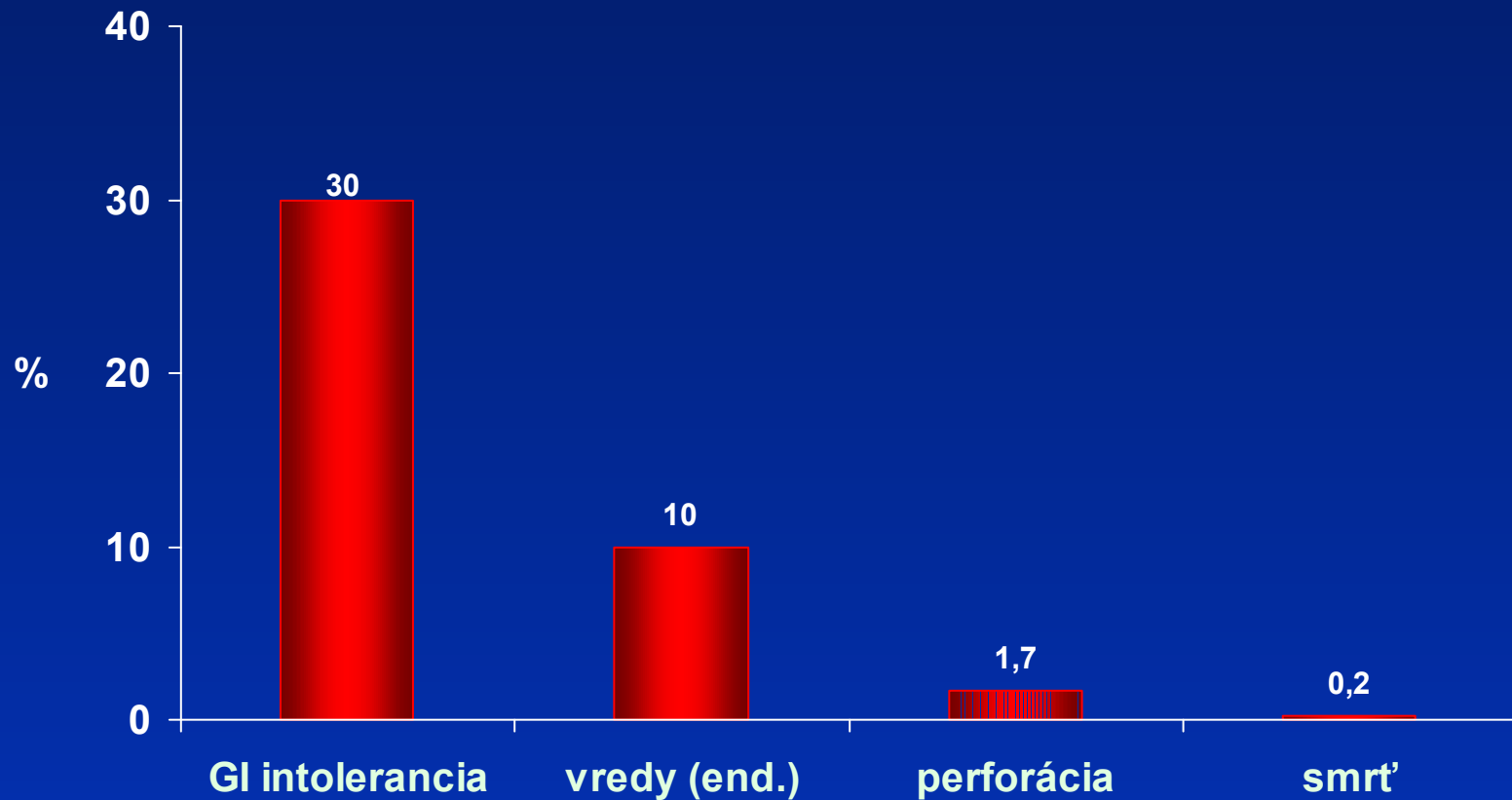
Antidoštičkové účinky



- ✓ poruchy hemostázy

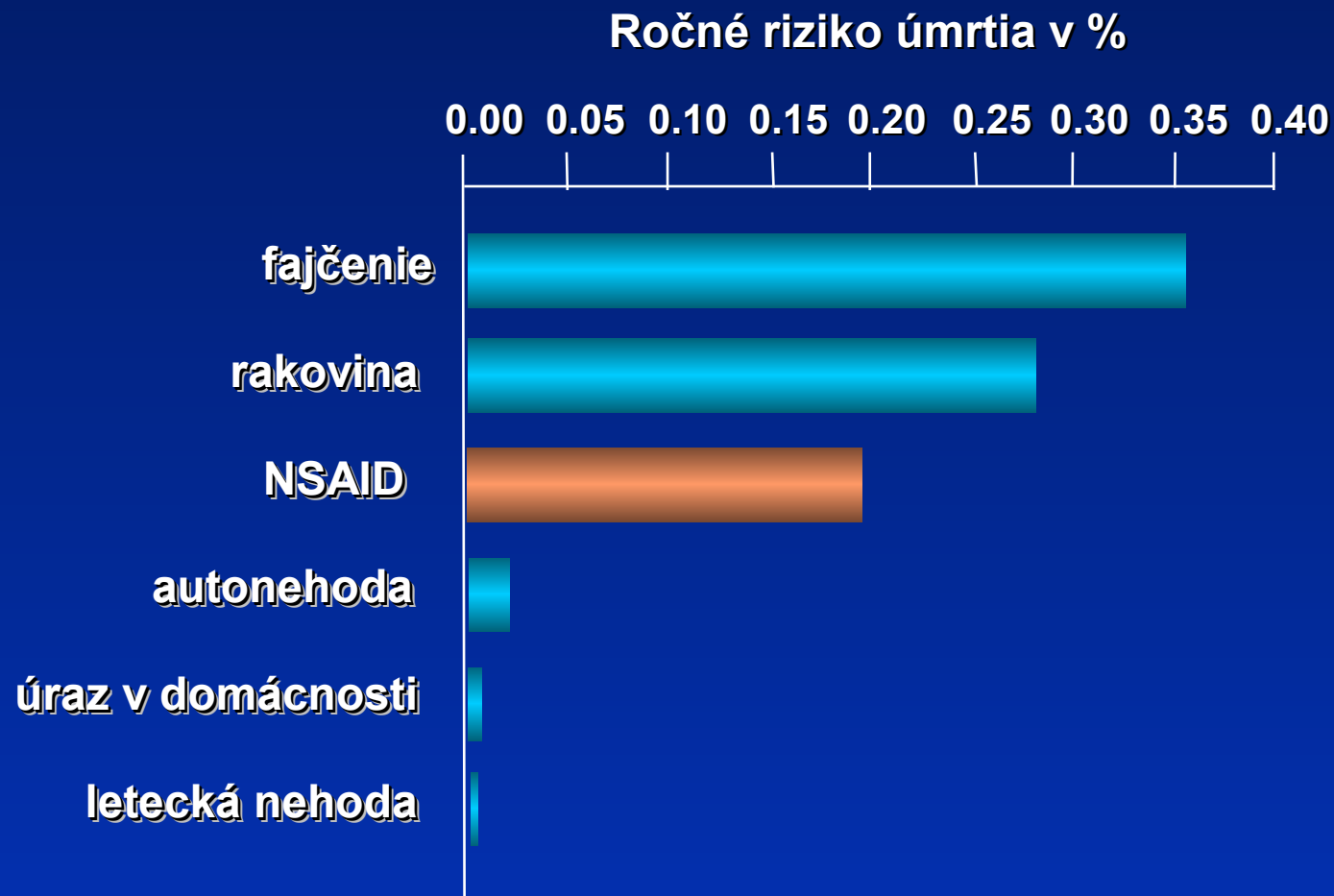
NSAID toxicita

Hlavným problémom je GI intolerancia



1. Kiff et al, Eur J Rheumatol, 1994 2. Hardo et al, BJCP, 1993, 3. Graham DY et al, Am J Gastroenterol 1988 - Point Prevalence, 4. Silverstein et al, Ann Int Med, 1995, 5. Blower et al, Aliment Pharmacol, 1997

NSAID toxicita



Fries et al. *Am J Med.* 1991, 91: 213–222
Wilson, Crouch. *Science.* 1987, 236: 267–270

NSAID toxicita

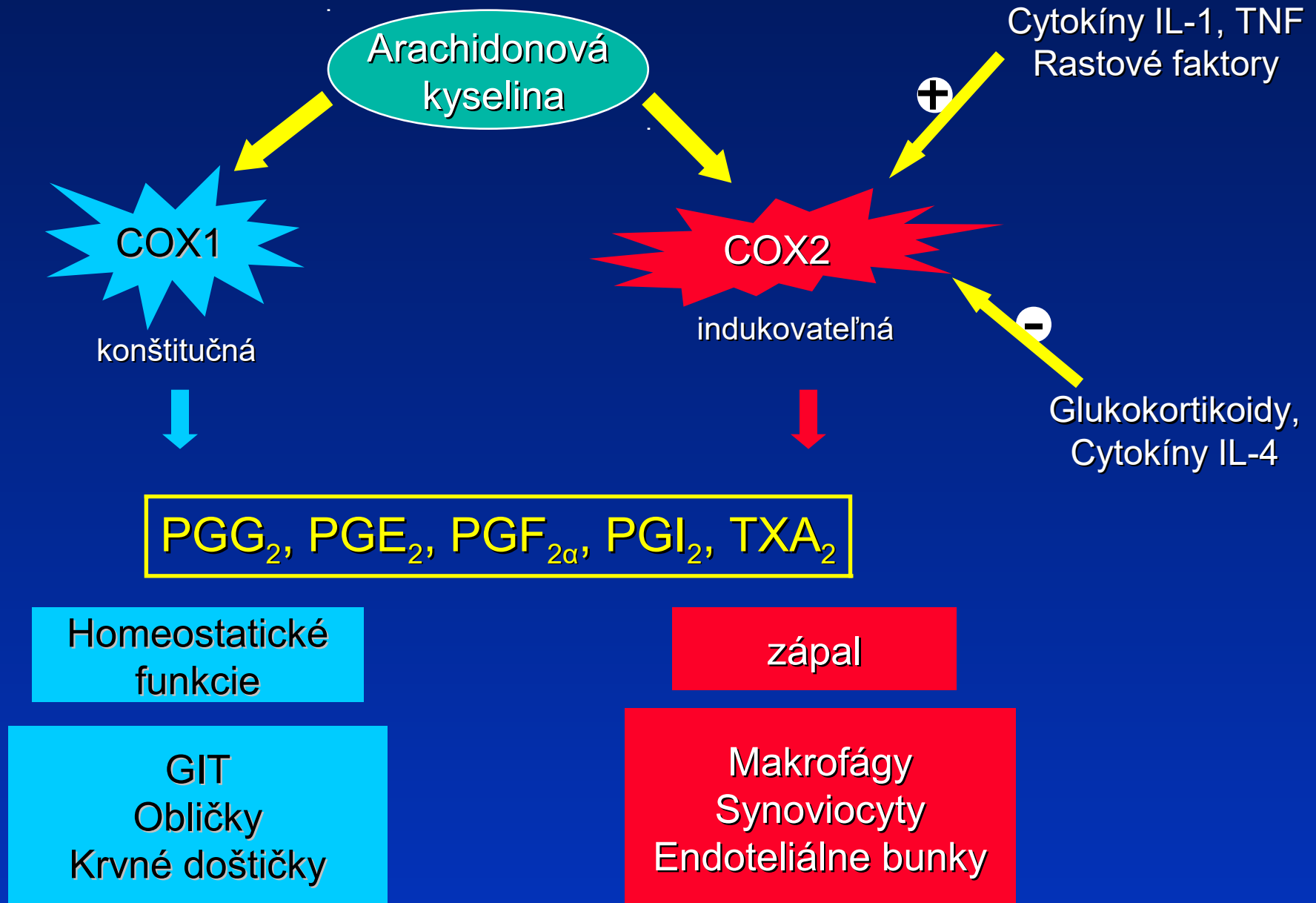


Ventura et al. *Monthly Vital Statistics Report*. 1997, 46 (1suppl 2)
Fries et al. *Am J Med*. 1991, 91: 213–222

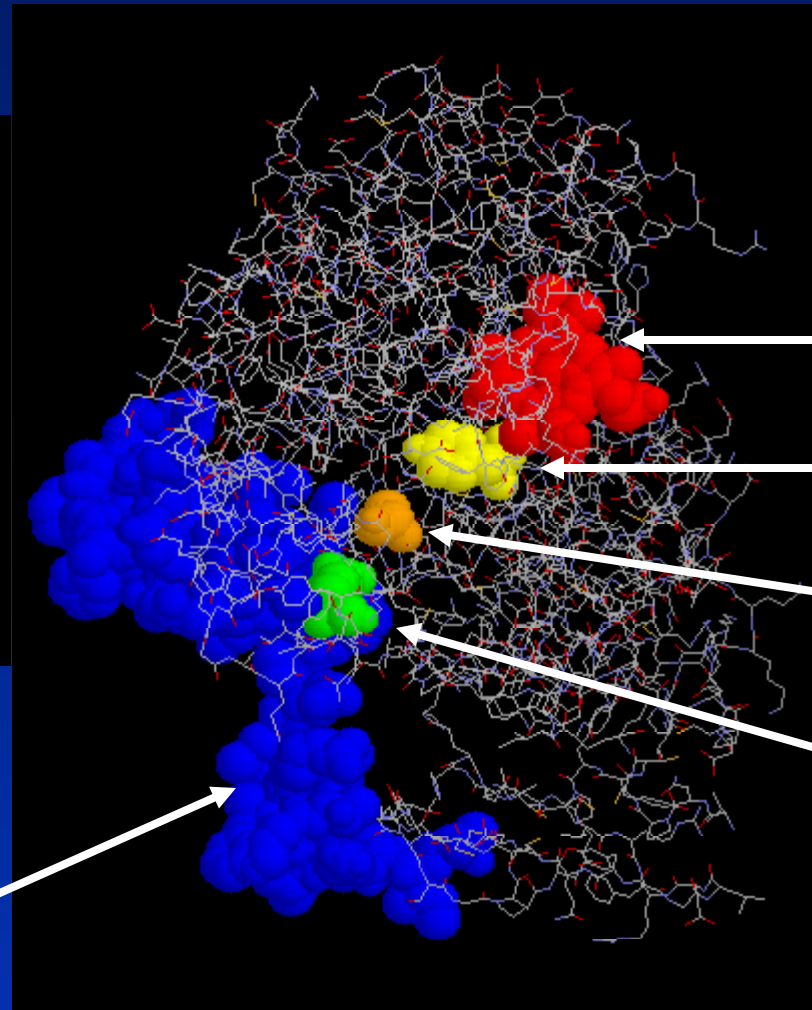
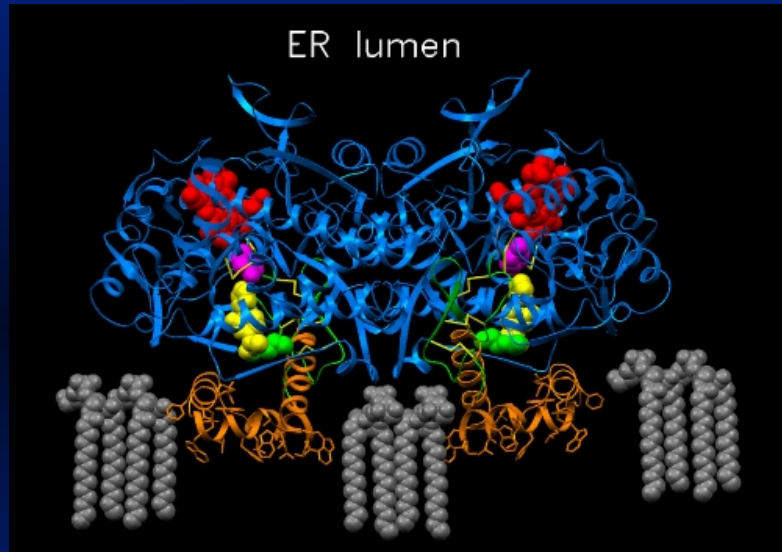
Nové a perspektívne terapeutické postupy

- Analgetické a protizápalové lieky
selektívne COX-2 inhibítory
- Inhibícia degradácie chrupavky
endogénne a syntetické inhibítory metaloproteáz
antagonisti IL-1 (exogénne, génová terapia)
- Stimulácia rastu a regenerácie chrupavky
rastové faktory (exogénne, génová terapia)
transplantácia chondrocytov, chrupavky

Súčasná koncepcia COX



Model COX 1



Aktívne miesto

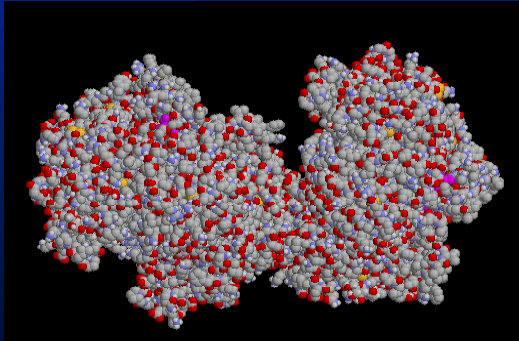
Tyrozín 385

Serín 530

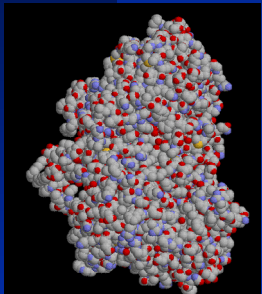
Arginín 120

Hydrofóbny kanál

Charakteristika COX-2



COX-2



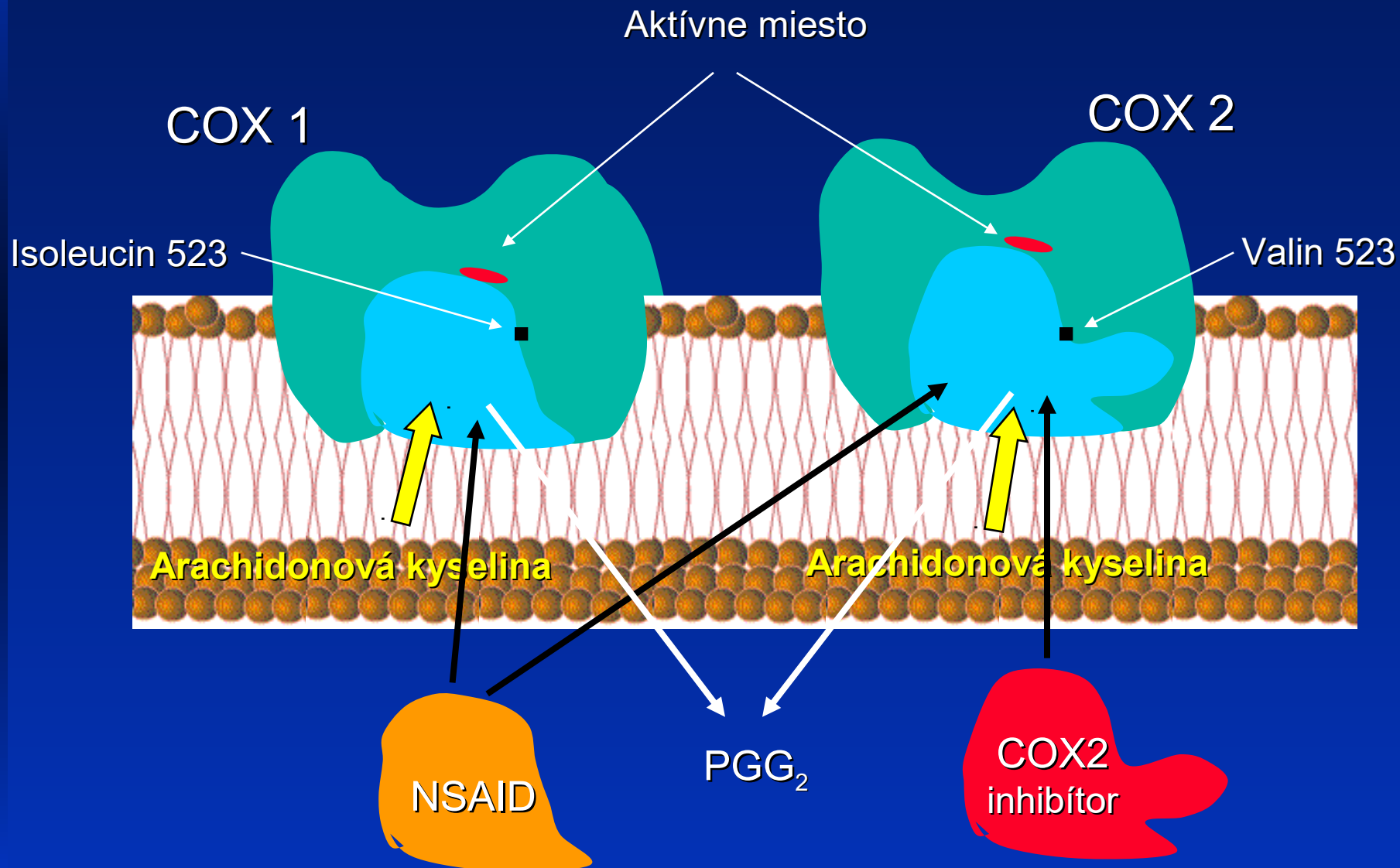
COX-1

- ✓ Gén je lokalizovaný na chromozóme 1
- ✓ Štruktúra génu umožňuje rýchlu transkripciu a spracovanie mRNA
- ✓ Molekulová hmotnosť 72 500 – 74 000 Daltonov
- ✓ Sekvencia aminokyselín a základná štruktúra enzýmu je na 60 % identická s COX-1
- ✓ Homodimér majúci dva identické polypeptidické podjednotky, každý s vlastným aktívnym a väzobným miestom
- ✓ Lokalizovaný v endoplazmatickom retikule a v nukleárnej membráne

Charakteristika COX-2

- ✓ Utilizuje osobitný pool arachidonovej kyseliny
- ✓ Konštitučne prítomný
 - CNS
 - najviac v hippocampe a limbických štruktúrach
 - kortikálne neuróny (odpoveď na NMDA mediovanú neuronálnu aktivitu)
 - obličky – podocyty, endoteliálne bunky
 - ženský urogenitálny trakt
- ✓ Rýchla up-regulácia indukovaná pro-zápalovými a mitogénnymi stimulmi
 - imunitný systém – makrofágy, monocyty
 - synoviocyty, endoteliálne bunky, chondrocyty

Mechanizmus pôsobenia COX inhibítorov



Selektivita a špecificita a COX2 inhibítorov

■ Selektivita

1. Enzymatické alebo biochemické parametre
in vitro COX1/COX2 pomer
2. Biologické a farmakologické parametre
ex vivo bunečné testy

■ Špecificita

3. Pri efektívnych terapeutických koncentráciách
nijaká inhibícia funkcií KD mediovaných COX1
nijaký klinicky relevantný COX1 inhibičný účinok na GIT

Kategórie COX inhibítorov

1. COX-1 špecifické

Nízke dávky ASA

2. COX nešpecifické

Všetky NSAID

3. COX-2 preferenčné

Látka s určitým protizápalovým alebo analgetickým účinkom v dávke, v ktorej inhibuje COX-2 ale nespôsobuje významnú inhibíciu COX-1

4. COX-2 špecifické

Látka, ktorá pri maximálnej terapeutickej dávke nespôsobuje klinicky významnú COX1 inhibíciu

Možné problémy COX-2 inhibície

- Zvýšená expresia COX-2 v bunkách infikovaných *H. pylori*
- Ovplyvnenie renálnych funkcií
- Ovplyvnenie vaskulárnej integrity

Perspektívy COX-2 inhibície

- **Karcinogenéza**

zvýšená expresia COX-2 pri niektorých tumoroch
(hrubé črevo)

- **Alzheimerova choroba**

- **Neuronálne poškodenie mediované
excitačnými aminokyselinami**

- **Apoptóza**

zvýšená expresia COX-2 je spojená s expresiou Bcl-2
a zníženou expresiou TGF- β