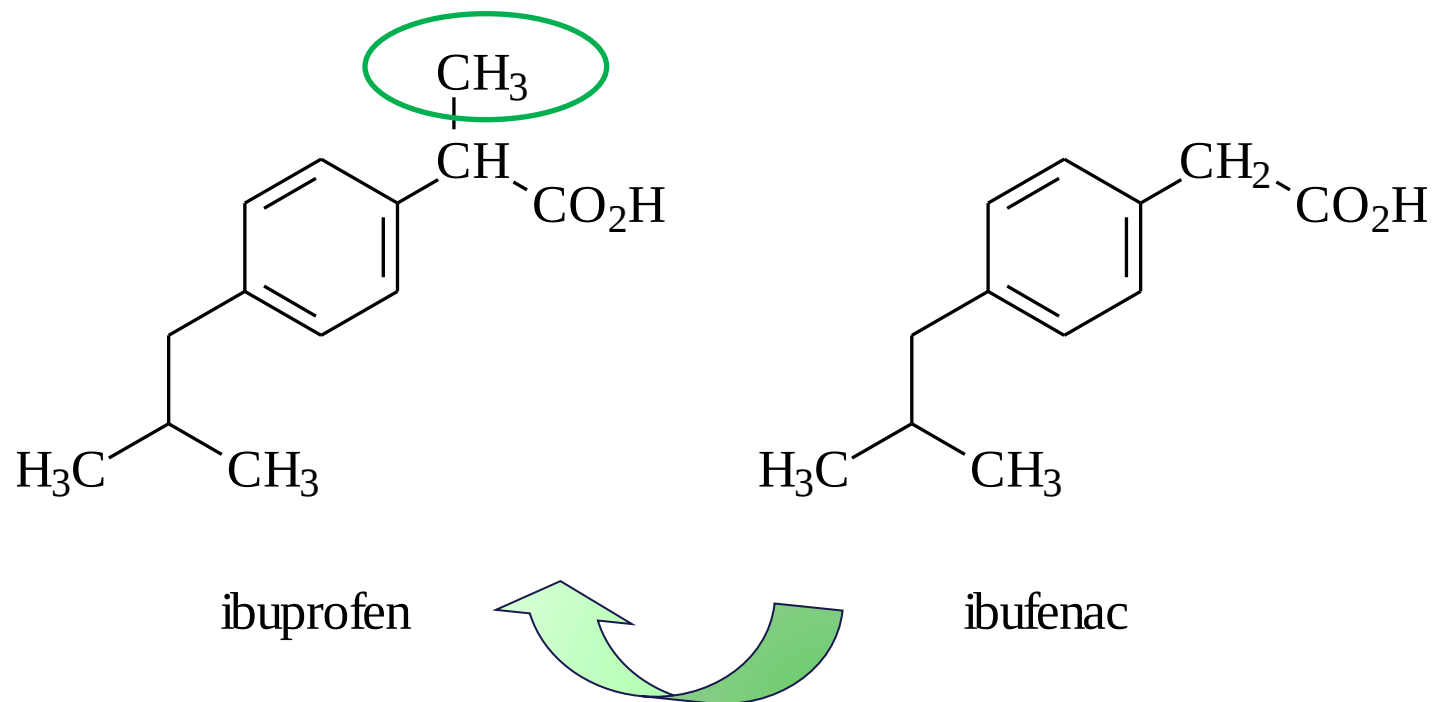
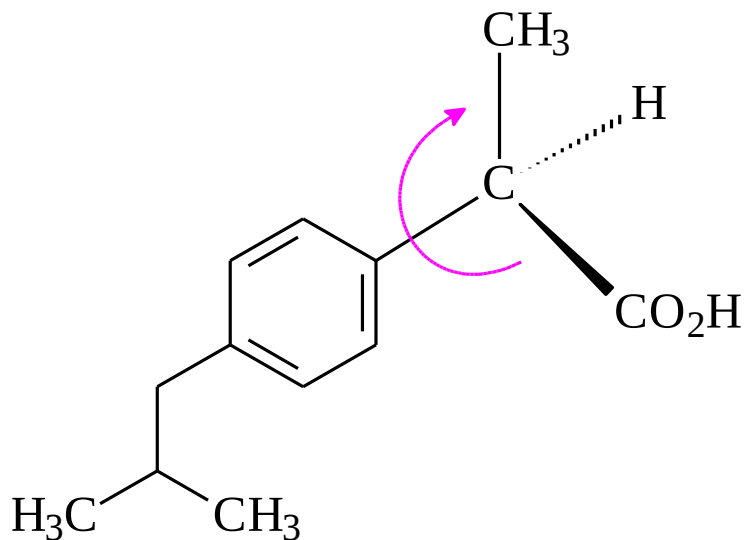


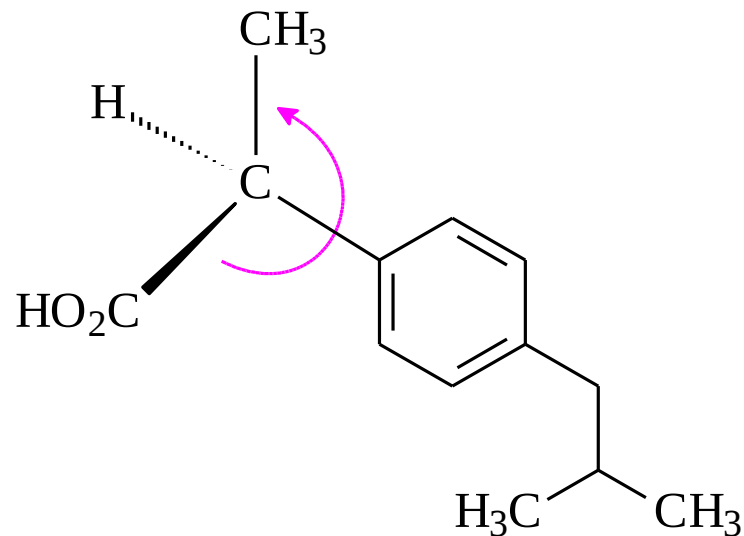
Αρυλο- & ετεροαρυλοπρροπανοϊκά οξέα



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



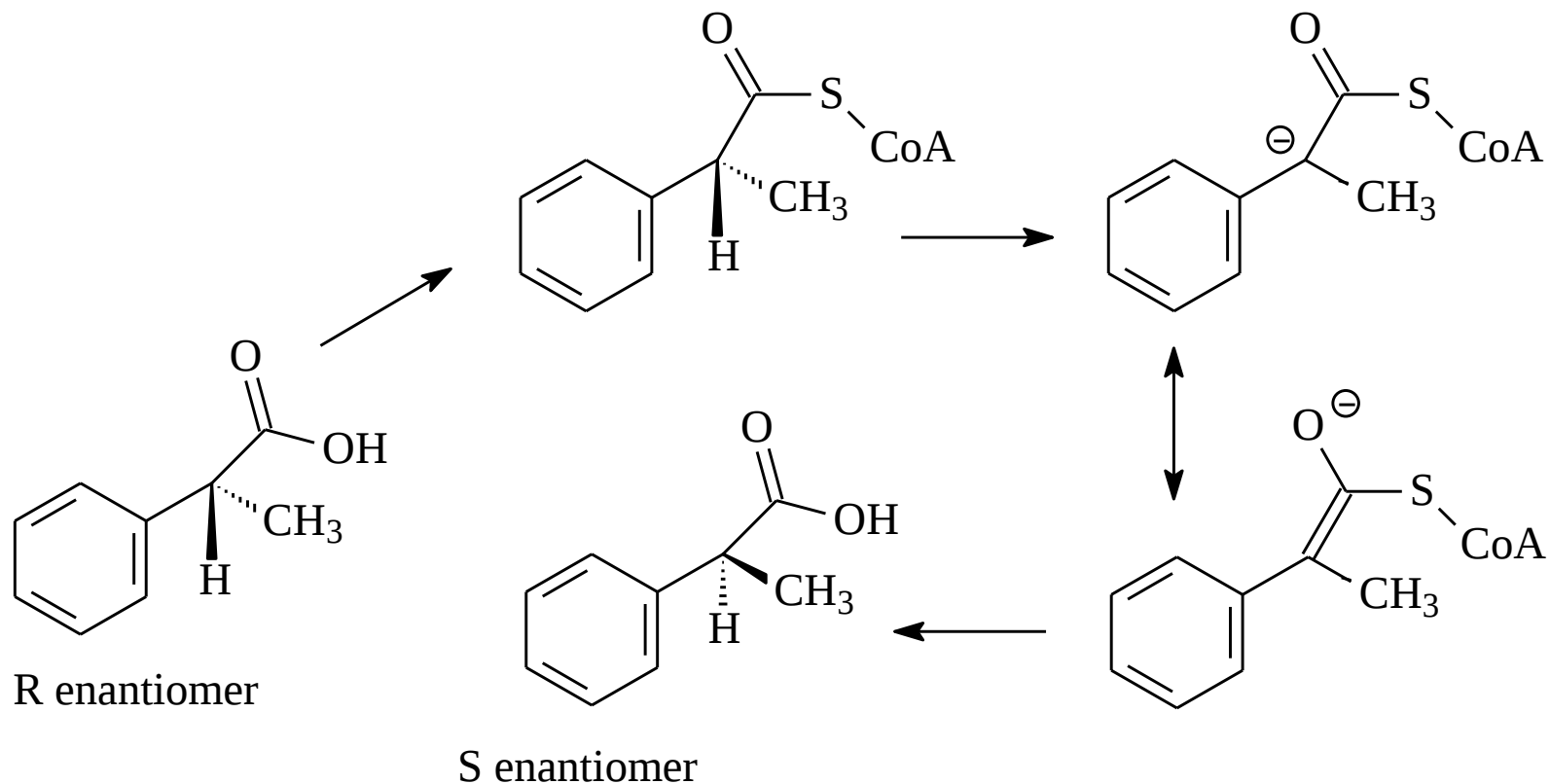
R (*rectus*=δεξί) εναντιομερές



S (*sinister*=αριστερό) εναντιομερές

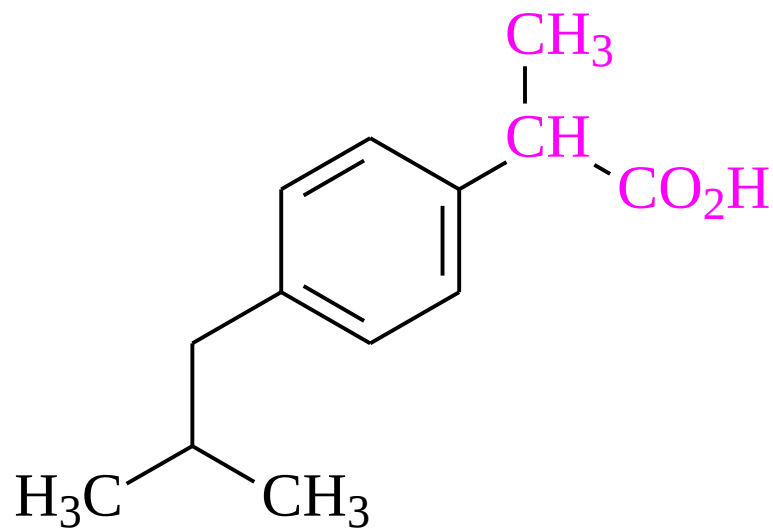
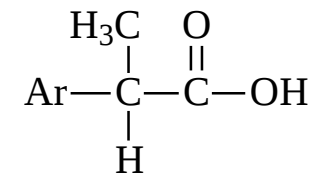
Χορηγείται συνήθως ως ρακεμικό μίγμα. Το S-(+)-ισομερές δραστικότερο.

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

ppl: 2h
pKa= 4.43
ppb: 99%

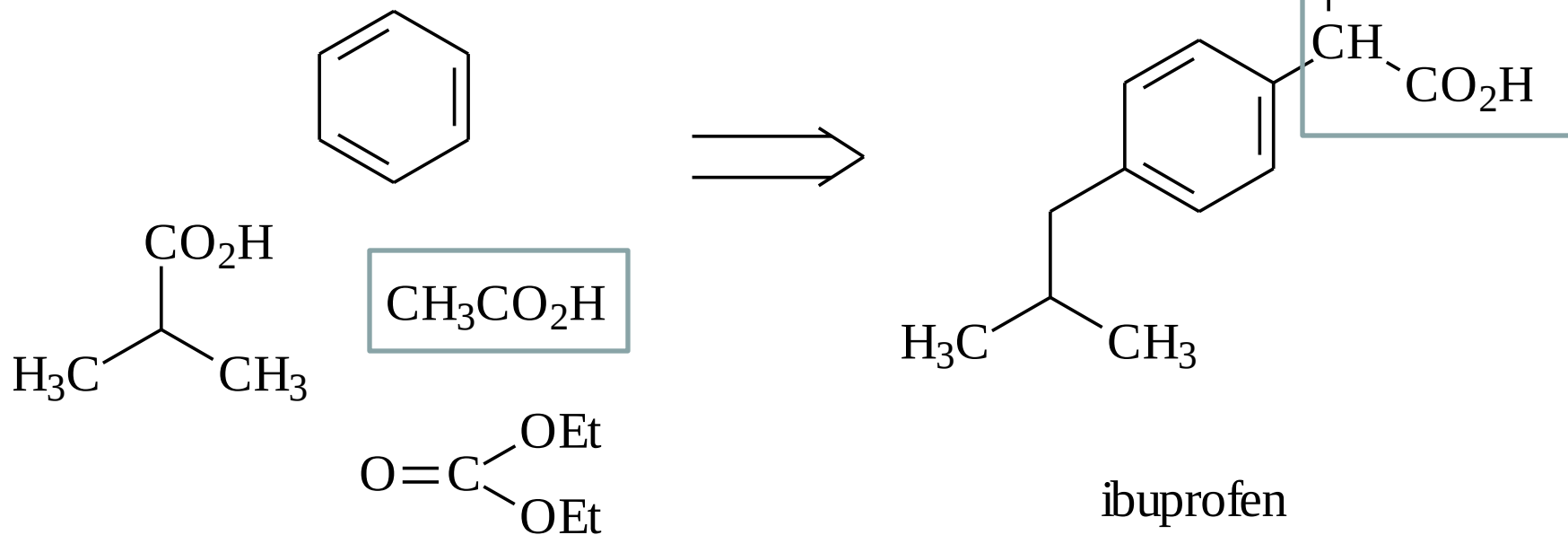
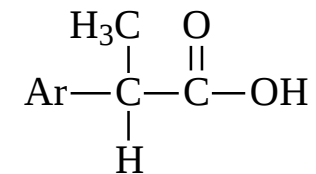
Τα παράγωγα φαινυλοξικών οξέων (-profens) είναι **COX-1**
ΕΚΛΕΚΤΙΚΑ

Η ισοβουλομάδα στο ibuprofen προσομοιάζει τον 2^ο αρωματικό δακτύλιο.

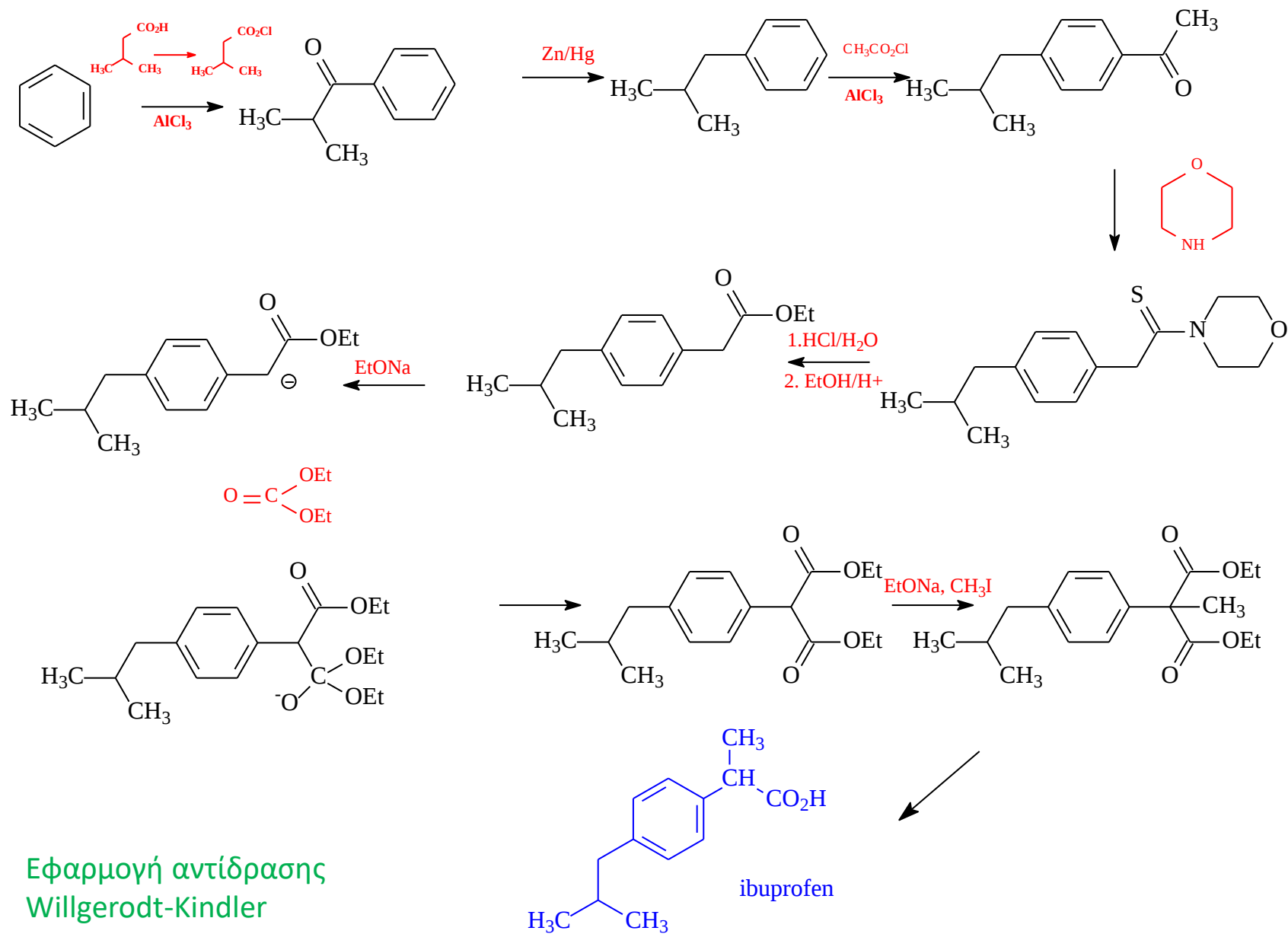
Χρησιμοποιείται:

στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας & οστεοαρθρίτιδας (1.2-3.2 g /ημέρα)
ως ήπιο αναλγητικό & αντιπυρετικό (400 mg/4-6 ώρες).

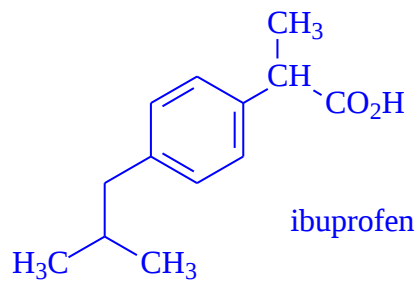
Αρυλο- & ετεροαρυλοπροπανοϊκά οξέα



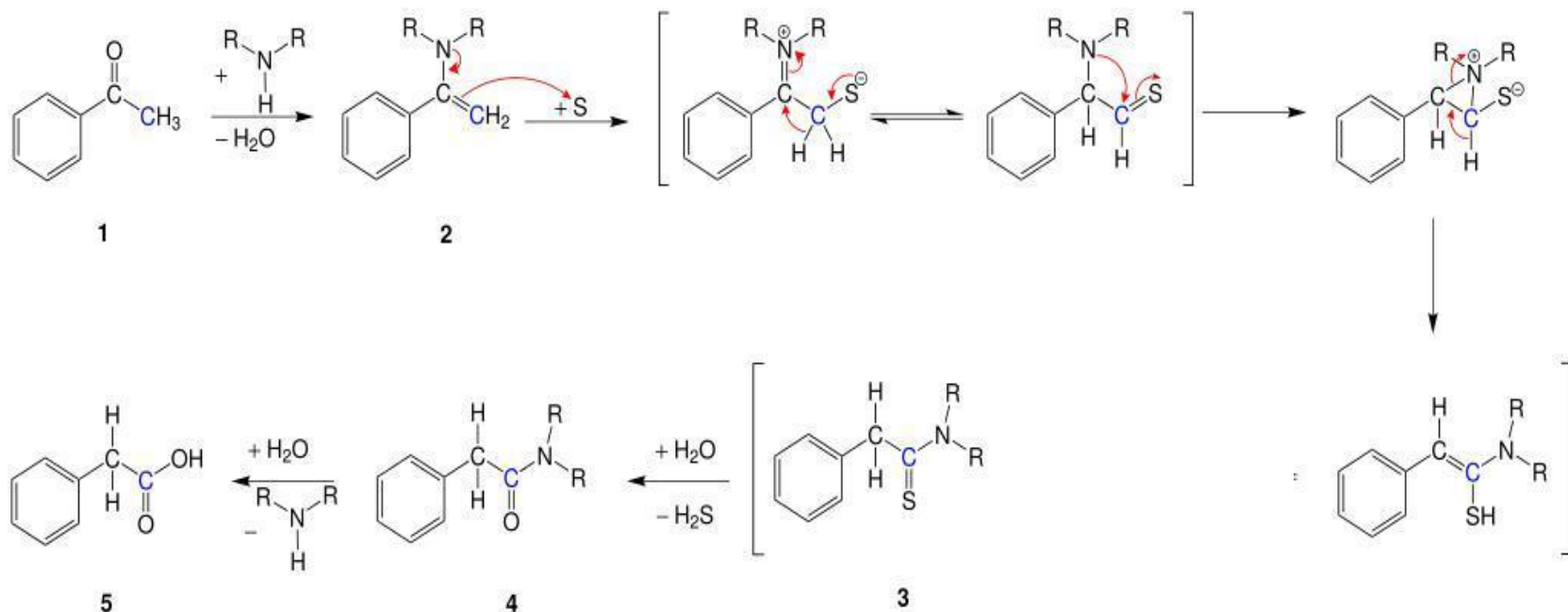
(*R,S*)-2-(4-(2-μεθυλοπροπυλο)φαινυλο)προπανοϊκό οξύ



Εφαρμογή αντίδρασης
Willgerdt-Kindler



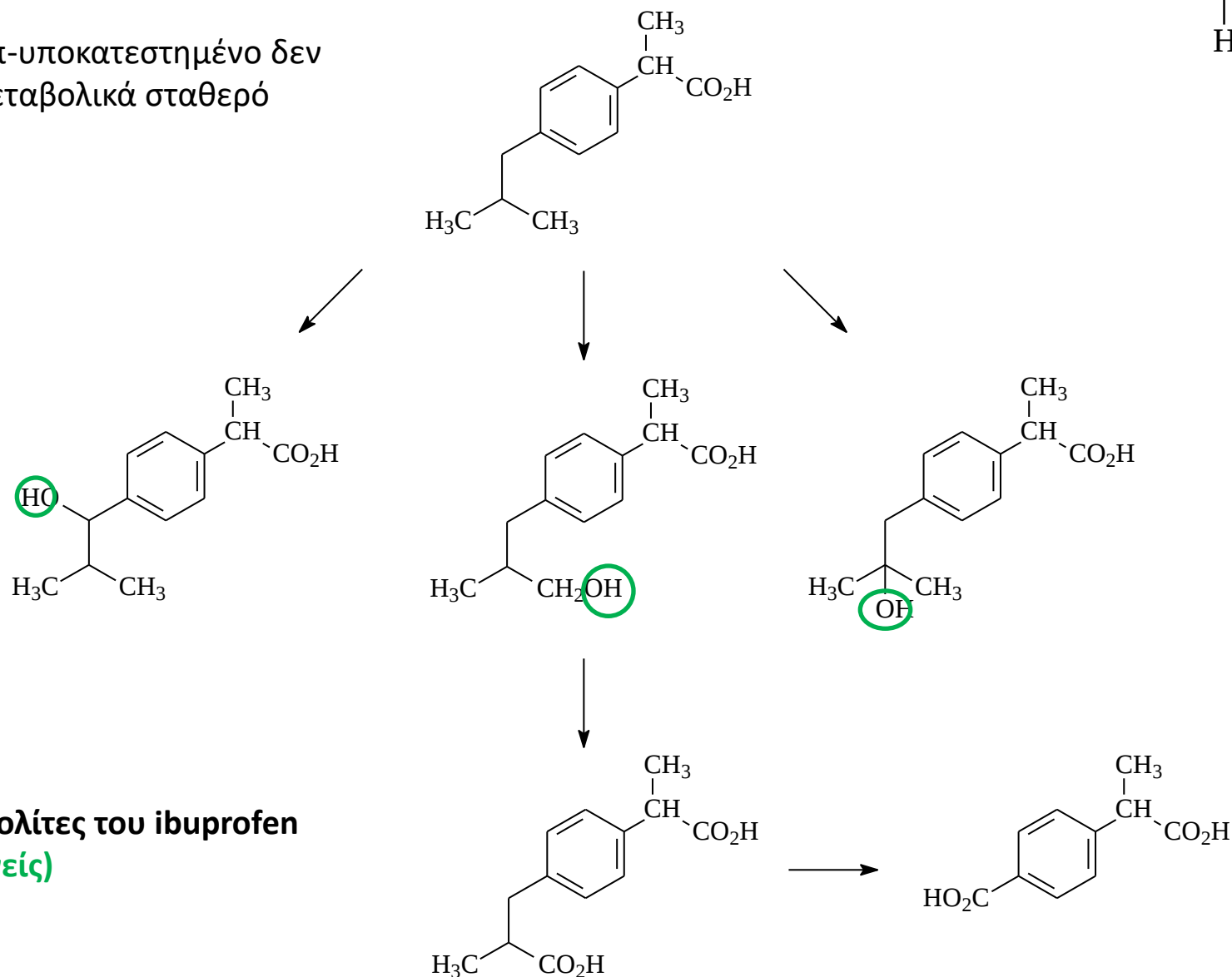
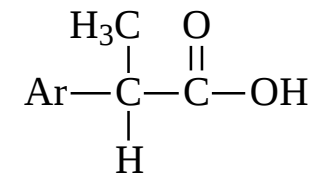
Η αντίδραση **Willgerodt-Kindler** είναι θερμική μετάθεση αρυλαλκυλοκετονών προς θειοαμίδια



Ο σχηματισμός ιμίνης/εναμίνης ακολουθείται από προσθήκη θείου προς σχηματισμό σουλφιδίου. Στη συνέχεια, η αμινομάδα προσβάλλει το θειοκαρβονύλιο σχηματίζοντας αζιριδινικό δακτύλιο, η διάνοιξη του οποίου οδηγεί σε μετάθεση της αμινομάδας και σχηματισμό του ανώτερου ταυτομερούς θειοαμιδίου, που υδρολύεται προς το αντίστοιχο οξύ.

Αρυλο- & ετεροαρυλοπροπανοϊκά οξέα

Αν και π-υποκατεστημένο δεν είναι μεταβολικά σταθερό

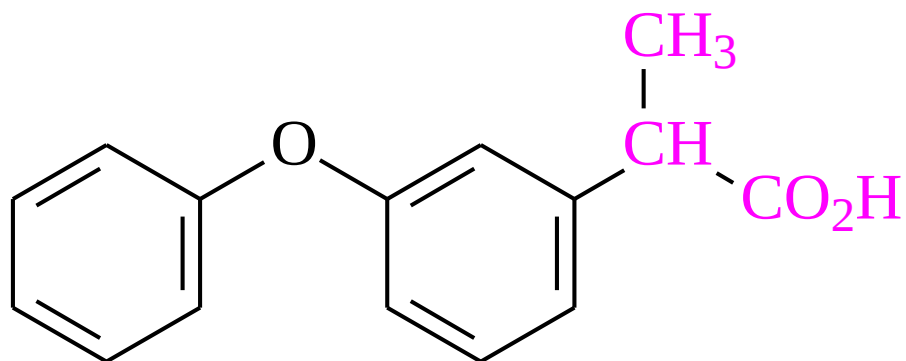
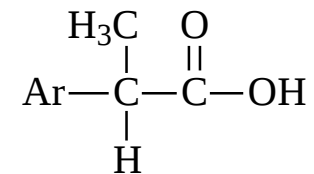


Μεταβολίτες του ibuprofen
(αδρανείς)

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 μεταβολιστεί 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

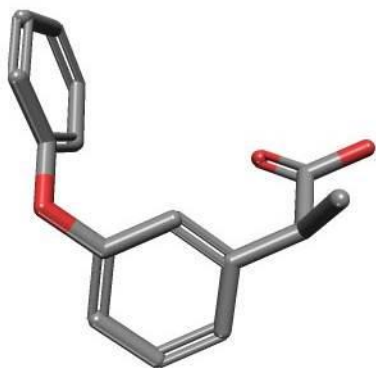


ppI: 2h
pKa= 4.5
ppb: 99%

fenoprofen

Χρησιμοποιείται το **Ca²⁺ άλας** (ως λιγότερο υγροσκοπικό του μετά Na⁺)

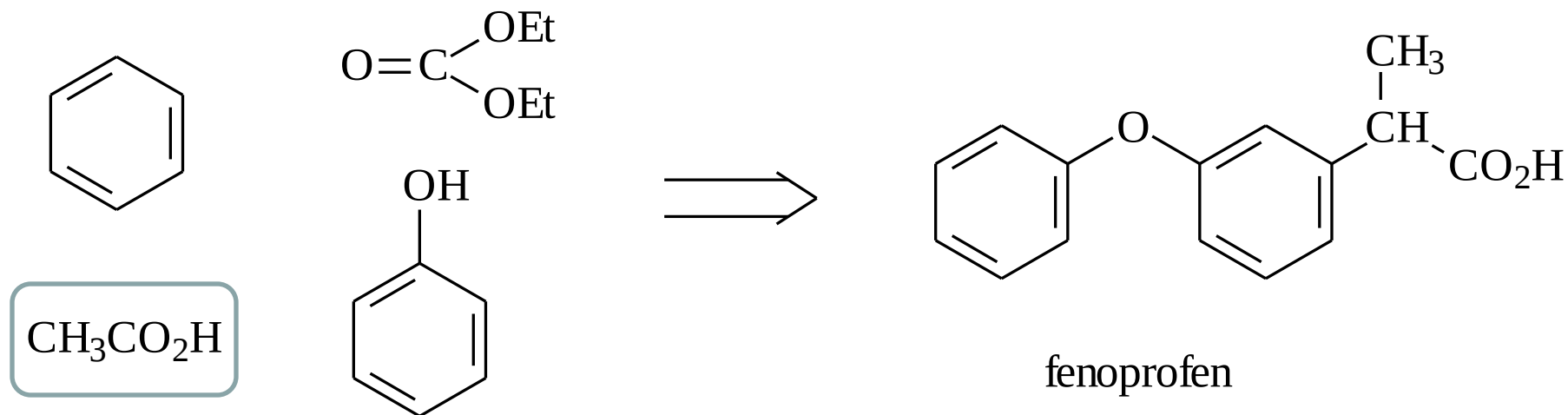
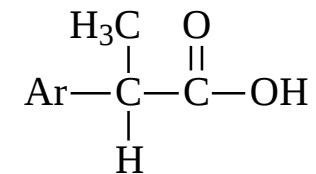
Το ισομερές με μ-φαινοξυλομάδα είναι το πλέον δραστικό



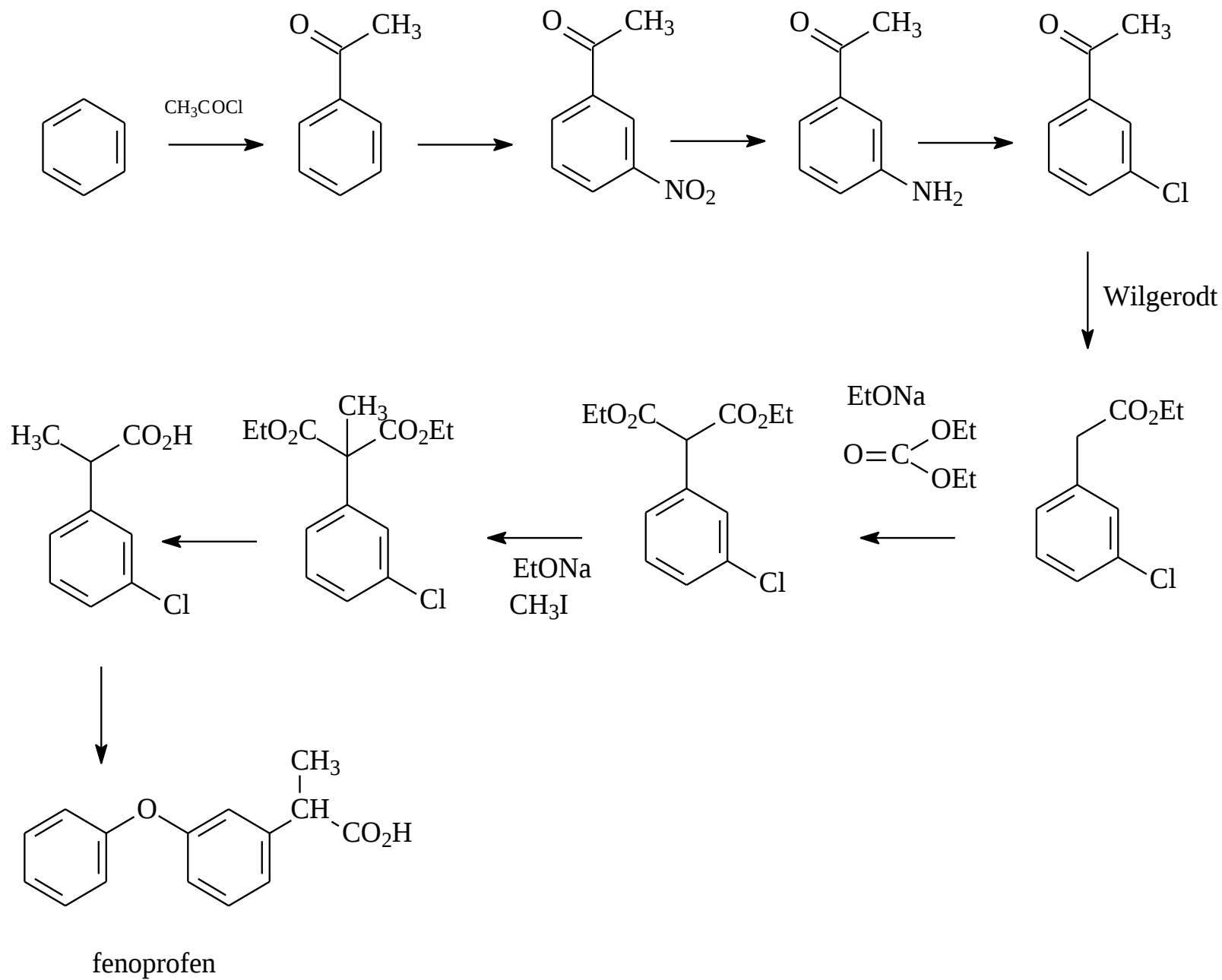
Στη θεραπεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας
και οστεοαρθρίτιδας (300-600 mg/3-4 φορές
ημερησίως)

Ως ήπιο αναλγητικό (200 mg/4-6 ώρες).

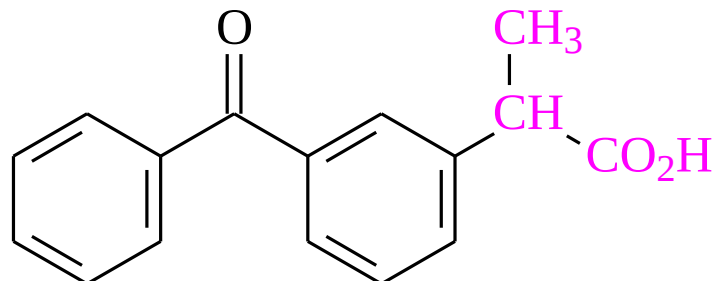
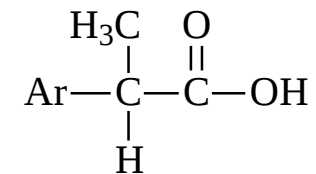
Αρυλο- & ετεροαρυλοπροπανοϊκά οξέα



2-(3-φαινοξυφαινυλο)προπανοϊκό οξύ



Αρυλο- & ετεροαρυλοπροπανοϊκά οξέα



ketoprofen

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

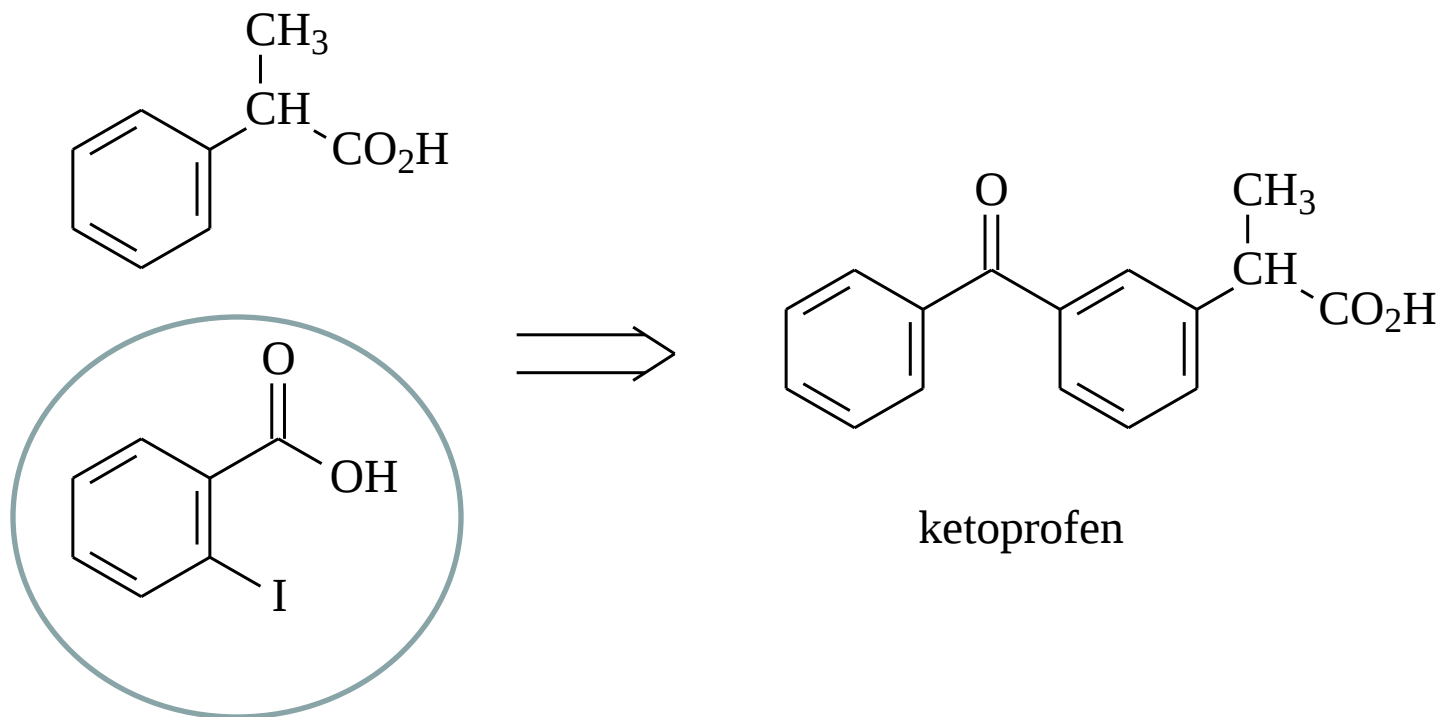
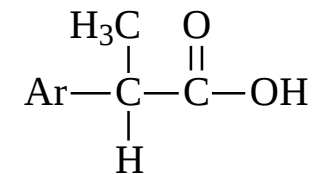
Αντιπυρετική & αναλγητική δράση: αναστέλλει τη βιοσύνθεση προσταγλανδινών και λευκοτριενίων - σταματά τη μετανάστευση λευκοκυττάρων προς φλεγμαίνουσες περιοχές.

Αναστέλλει τη δράση της βραδυκινίνης

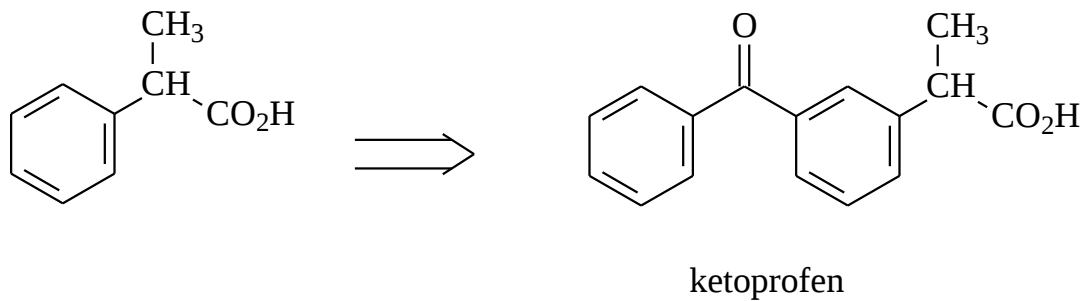
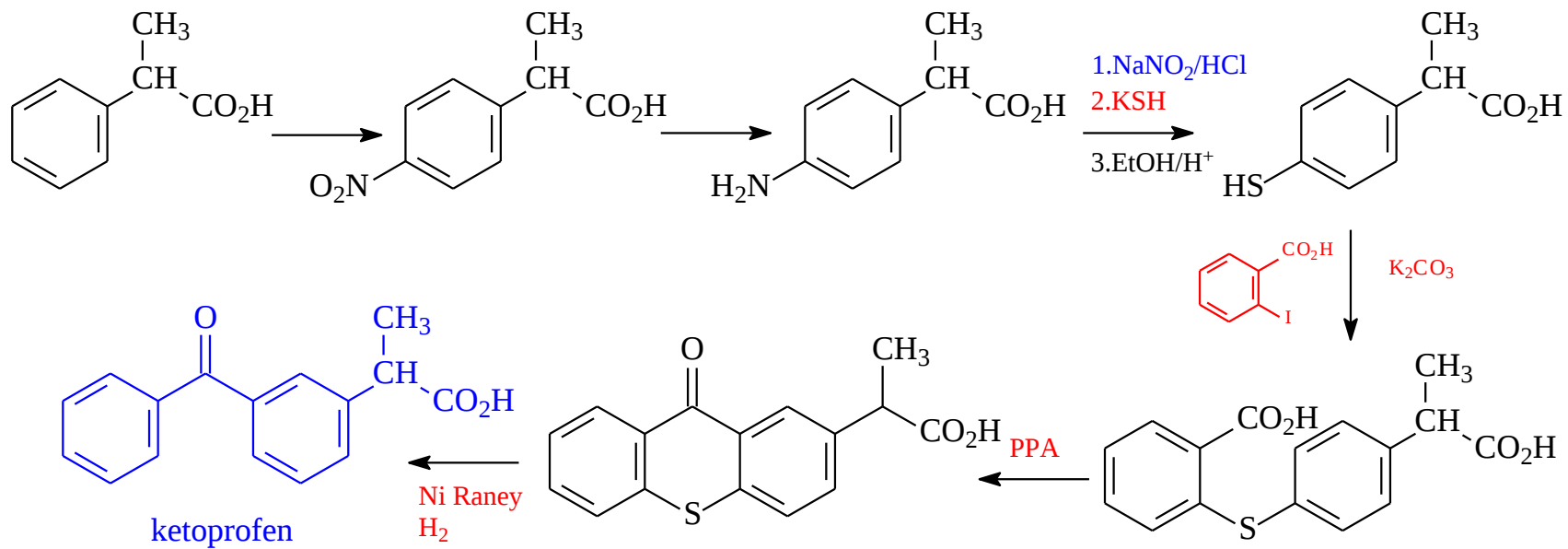
Χρόνια θεραπεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας και οστεοαρθρίτιδας (150-300 mg/3-4 φορές ημερησίως). Κατανέμεται κατά προτίμηση στους ιστούς (πλάσμα)

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

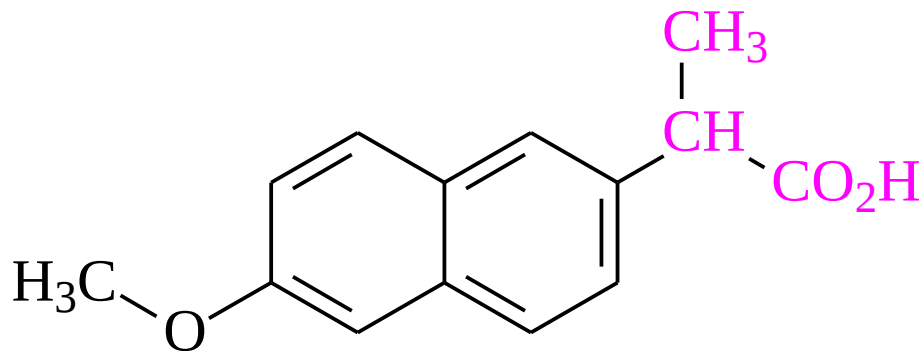
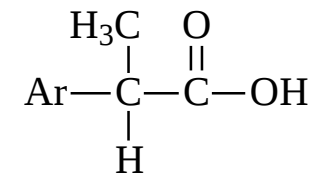
Αρυλο- & ετεροαρυλοπροπανοϊκά οξέα



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



Αρυλο- & ετεροαρυλοπροπανοϊκά οξέα



naproxen

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

Δραστικότερο το S-(+)-ισομερές

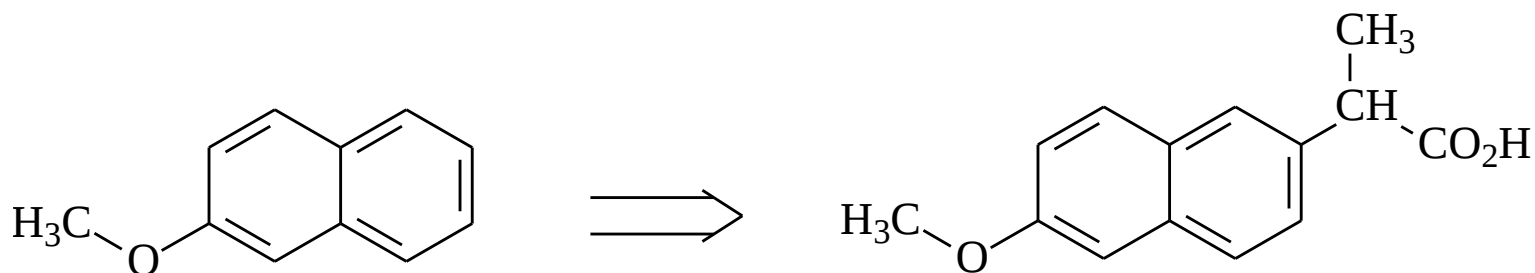
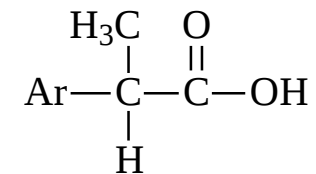
Το μόνο ΜΣΑΦ του οποίου κυκλοφορούν και τα δύο οπτικά ισομερή

- 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)

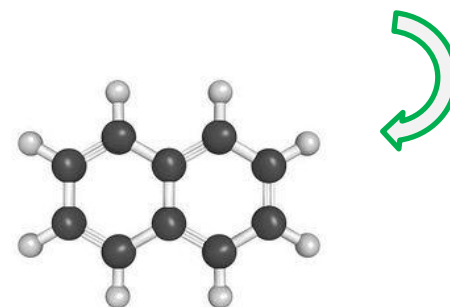
Αρυλο- & ετεροαρυλοπροπανοϊκά οξέα



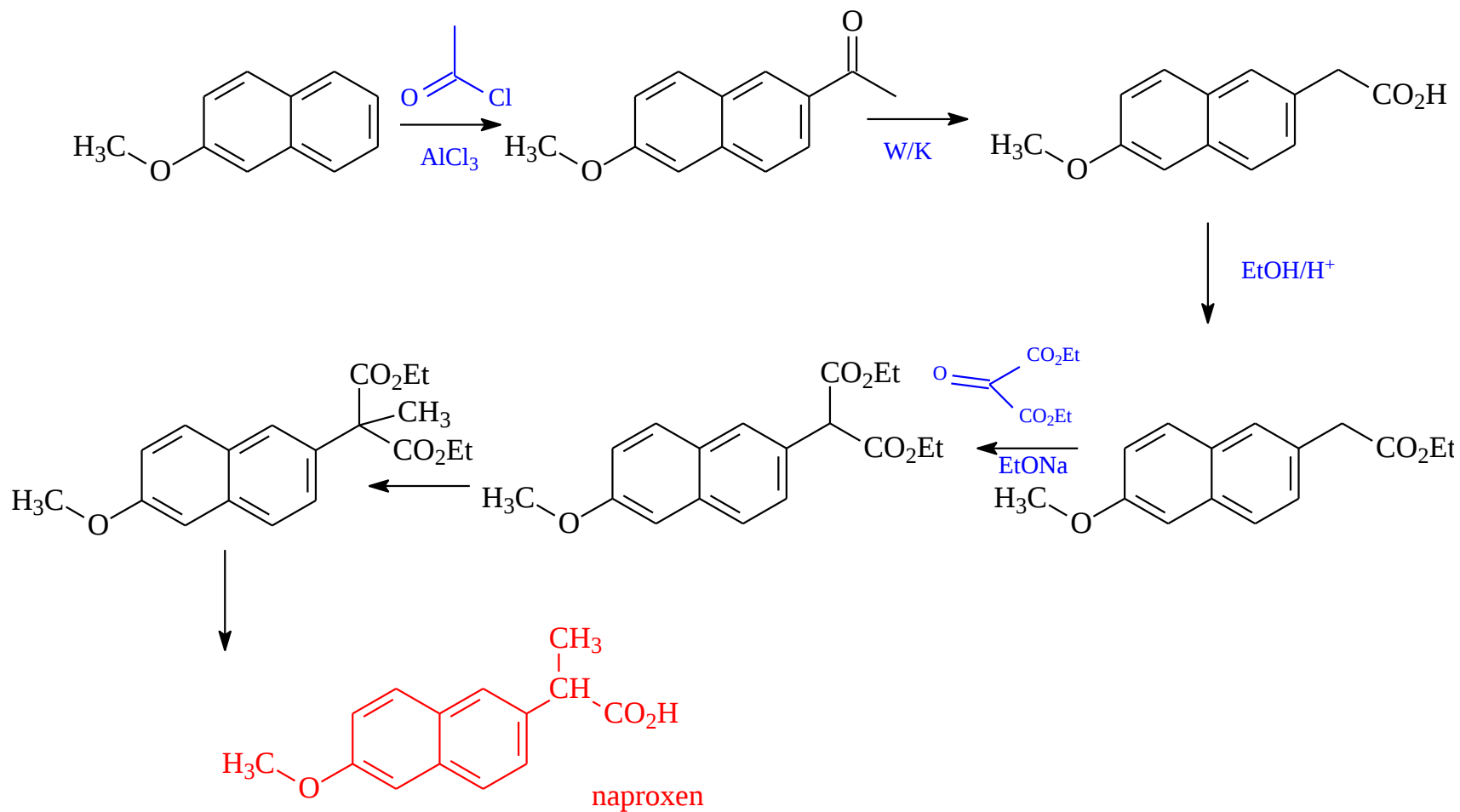
naproxen

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

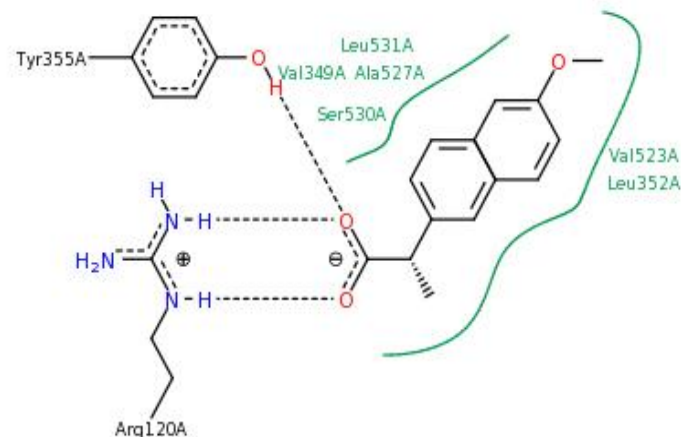
Προβλέψιμα μικρότερης ισχύος (1 αρωματικό σύστημα) *
Μεγάλης διάρκειας δράσης.



**aspirin* x 12

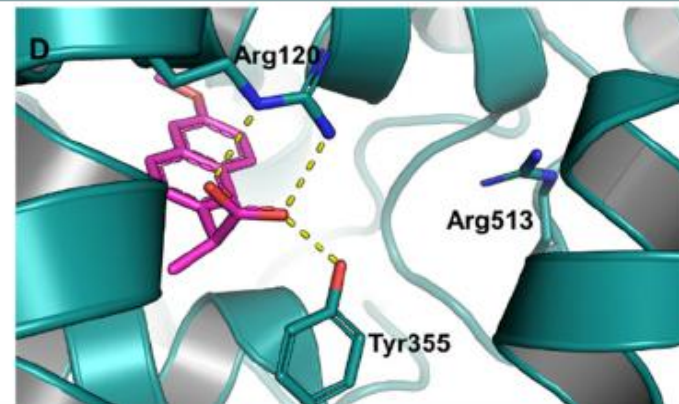


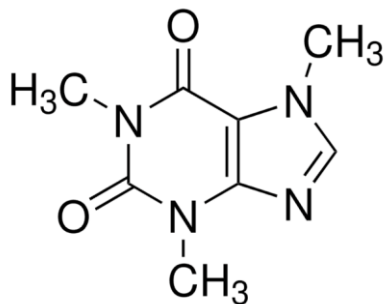
*Στο απλό αυτό μόριο οι αλλαγές
επιφέρουν μείωση ή απώλεια
δραστικότητας*



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

- το 3-CH₃ εισέλθει σε μικρή λιπόφιλη κοιλότητα όπου αναπτύσσει υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις
- το 6-CH₃O αναπτύξει ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις με αμινοξέα που βρίσκονται στο βάθος της κύριας λιπόφιλης κοιλότητας.





Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών μελετών κυκλοφορούν σκευάσματα **naproxen** (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 εγρήγορση και τη συστολή των αγγείων, με αναλγητικό αποτέλεσμα στους πονοκεφάλους τύπου ημικρανίας.

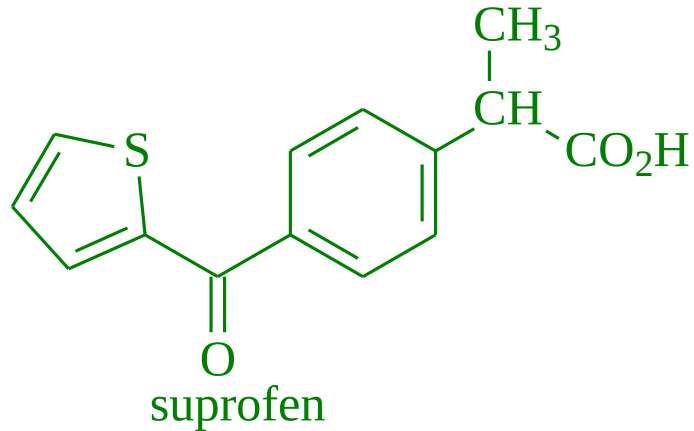
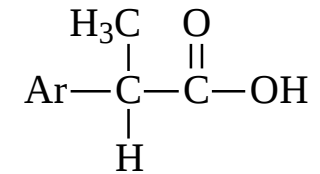
μειώνει τον γ/ε ερεθισμό

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.

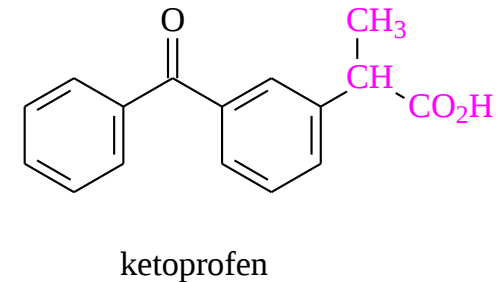
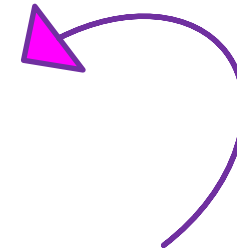
ΤΟ ΣΥΝΕΡΓΙΣΤΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΠΟΔΕΙΚΝΥΕΤΑΙ ΣΕ ΚΑΘΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ.

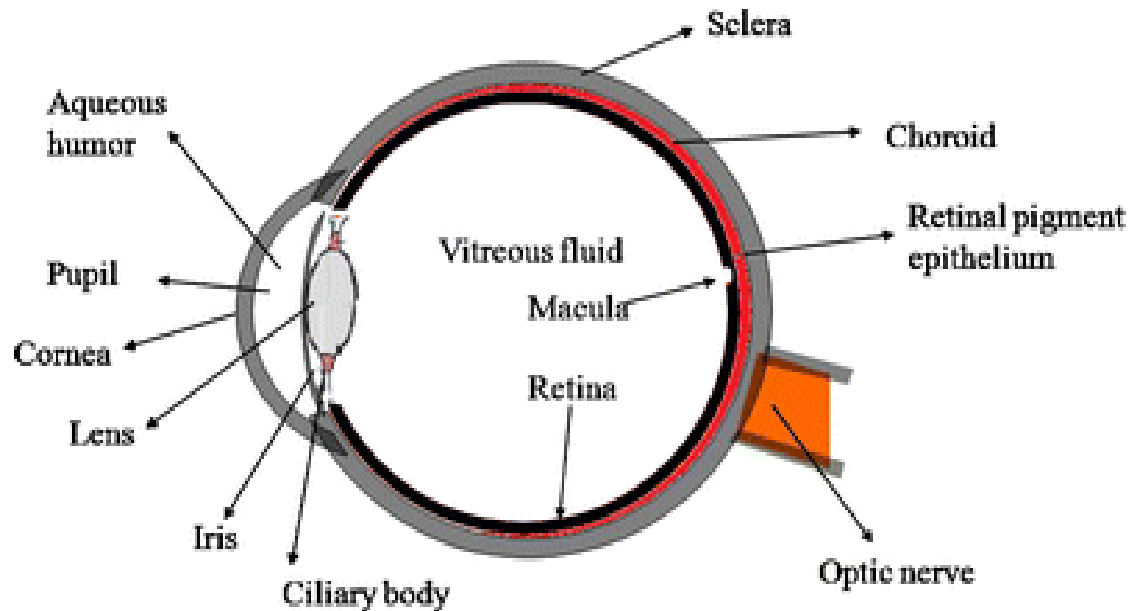
Αρυλο- & ετεροαρυλοπροπανοϊκά οξέα



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

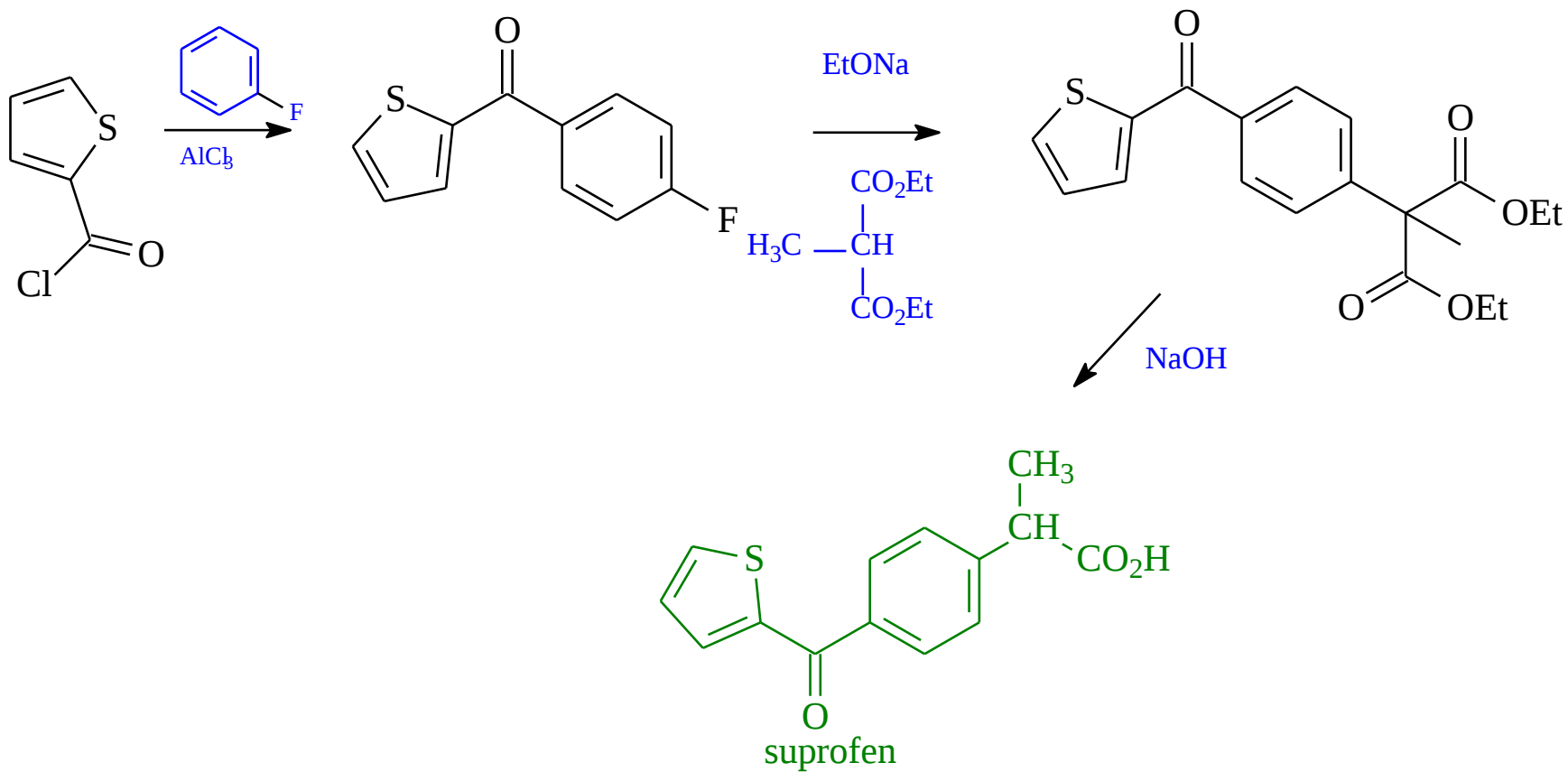
Επανακυκλοφόρησε (1990) ως **οφθαλμικό διάλυμα 1%** για την πρόληψη μύσης κατά την επέμβαση καταρράκτη





Οι προσταγλανδίνες συστέλλουν τον σφικτήρα της ίριδας και αυξάνουν την ενδοφθάλμια πίεση - προάγουν την διέλευση πρωτεϊνών από το πλάσμα στο οφθαλμικό υγρό

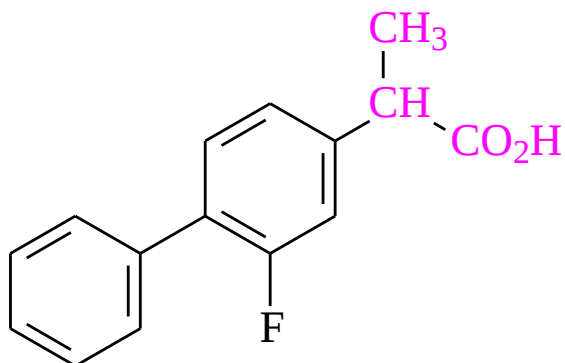
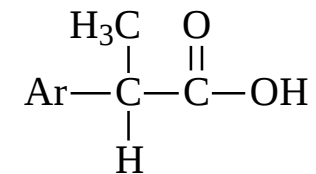
Η διείσδυση των φαρμάκων στον οφθαλμό είναι δύσκολη και εξαρτάται κυρίως από την λιποφιλία



Suprofen

(*R,S*)-2-[4-(2-θειοφαινυλοκαρβονυλο)φαινυλο]προπανοϊκό οξύ

Αρυλο & ετεροαρυλοπροπιονικά οξέα



flurbiprofen

ppI: 1.5h
pKa= 4
ppb: 99%

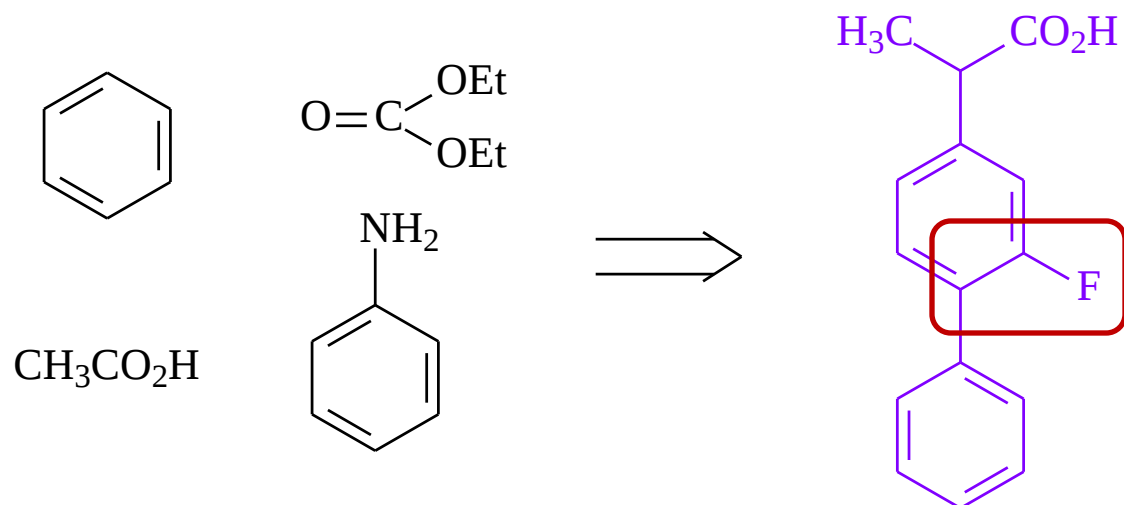
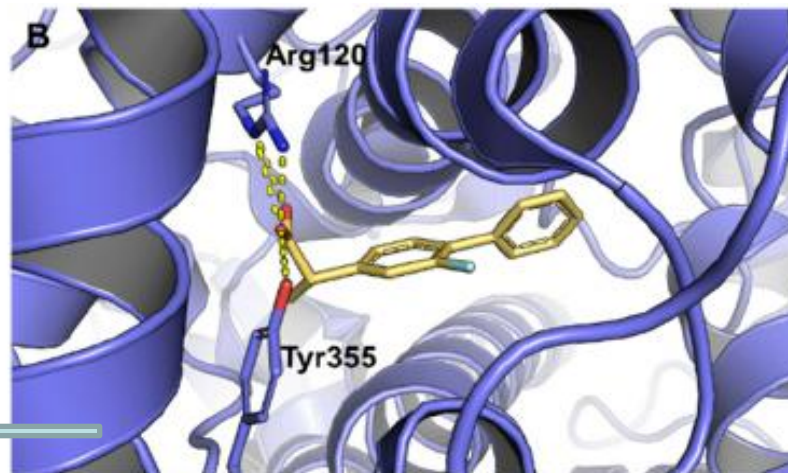
Ο ρόλος του -F στη στεreoχημική παρεμπόδιση

- **Ως οξύ: per os** σε οξείες φλεγμονώδεις νόσους (200-300 mg/2-4 φορές ημερησίως) Ansaid (**a**nother **n**on **s**teroidal **a**nti-**i**nflammatory **d**rug)
- **Ως Na⁺ άλας: οφθαλμικές σταγόνες για την πρόληψη μύσης** κατά την επέμβαση καταρράκτη (1σγ κάθε 30 min 2 ώρες πριν την εγχείρηση).

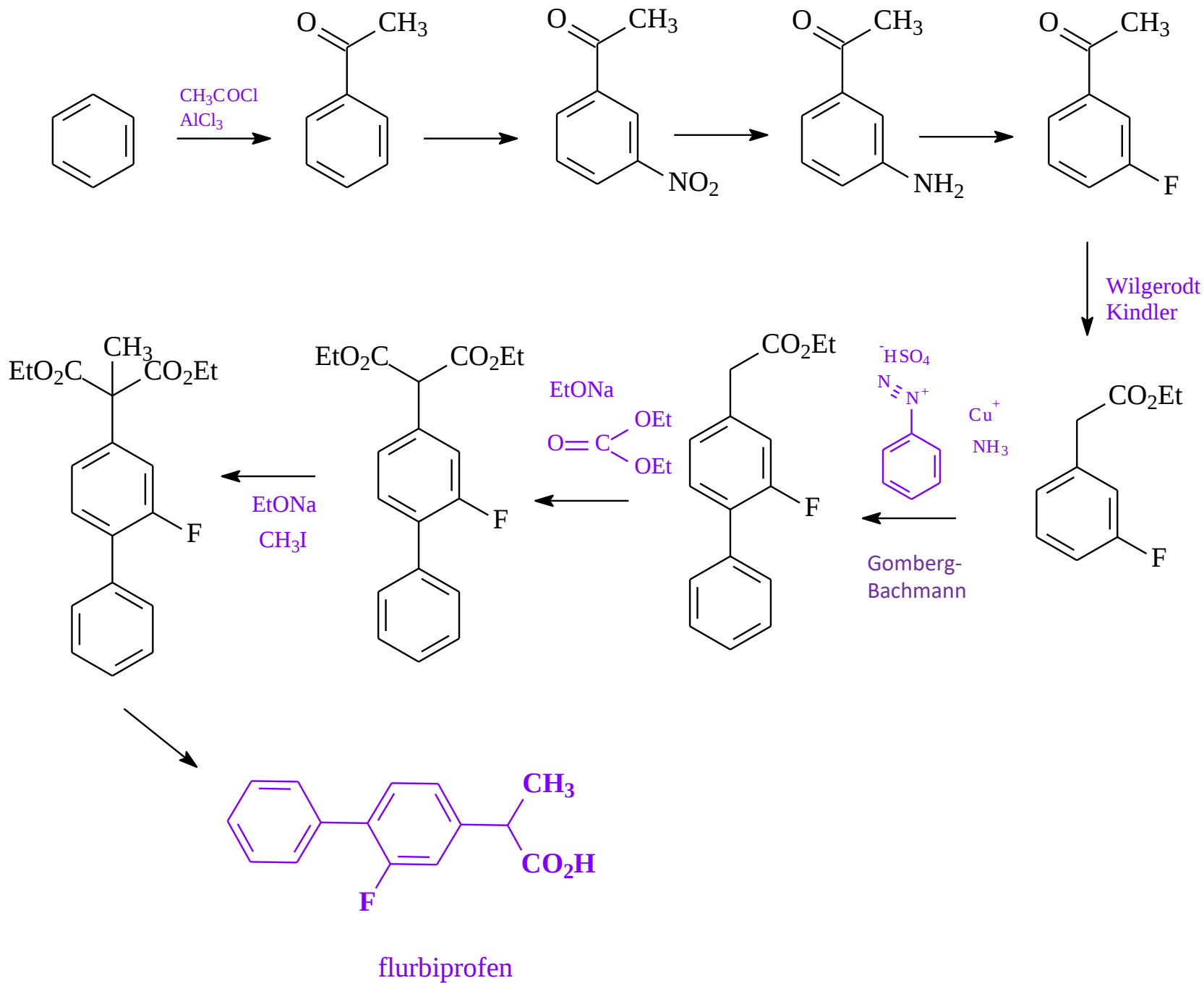


Ισχυρότερο (x 536) αντιφλεγμονώδες από την ασπιρίνη!





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

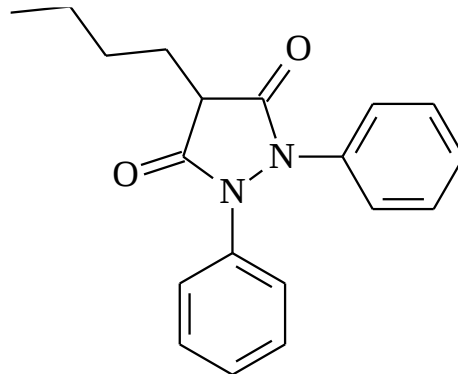
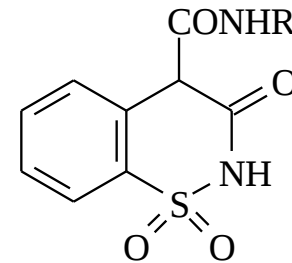
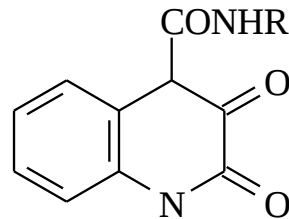
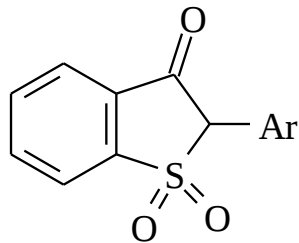
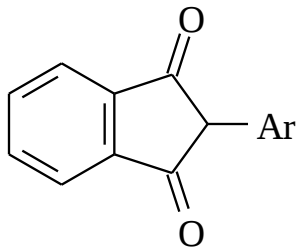
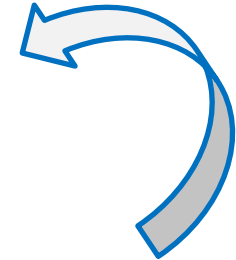
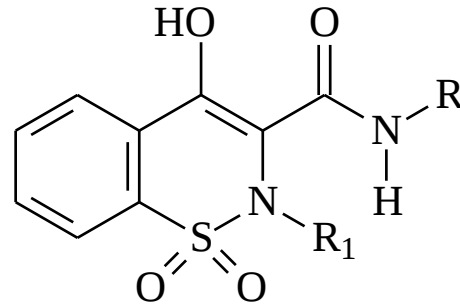


Τάση: ο σχεδιασμός και η σύνθεση ΜΣΑΦ

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

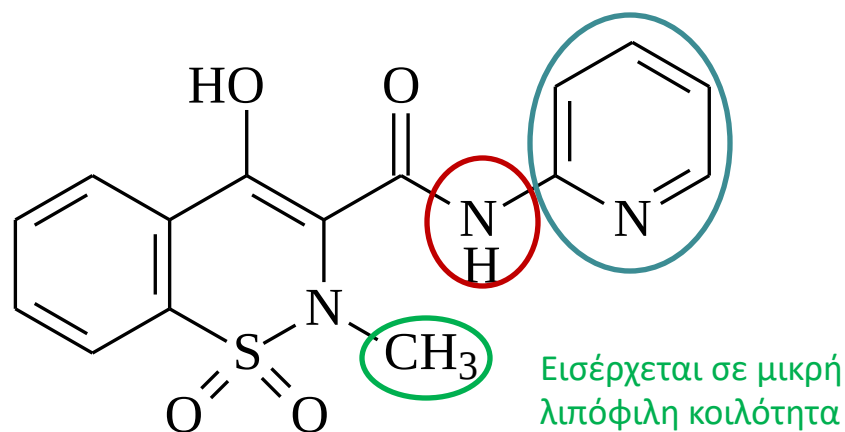
ΟΞΙΚΑΜΕΣ

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

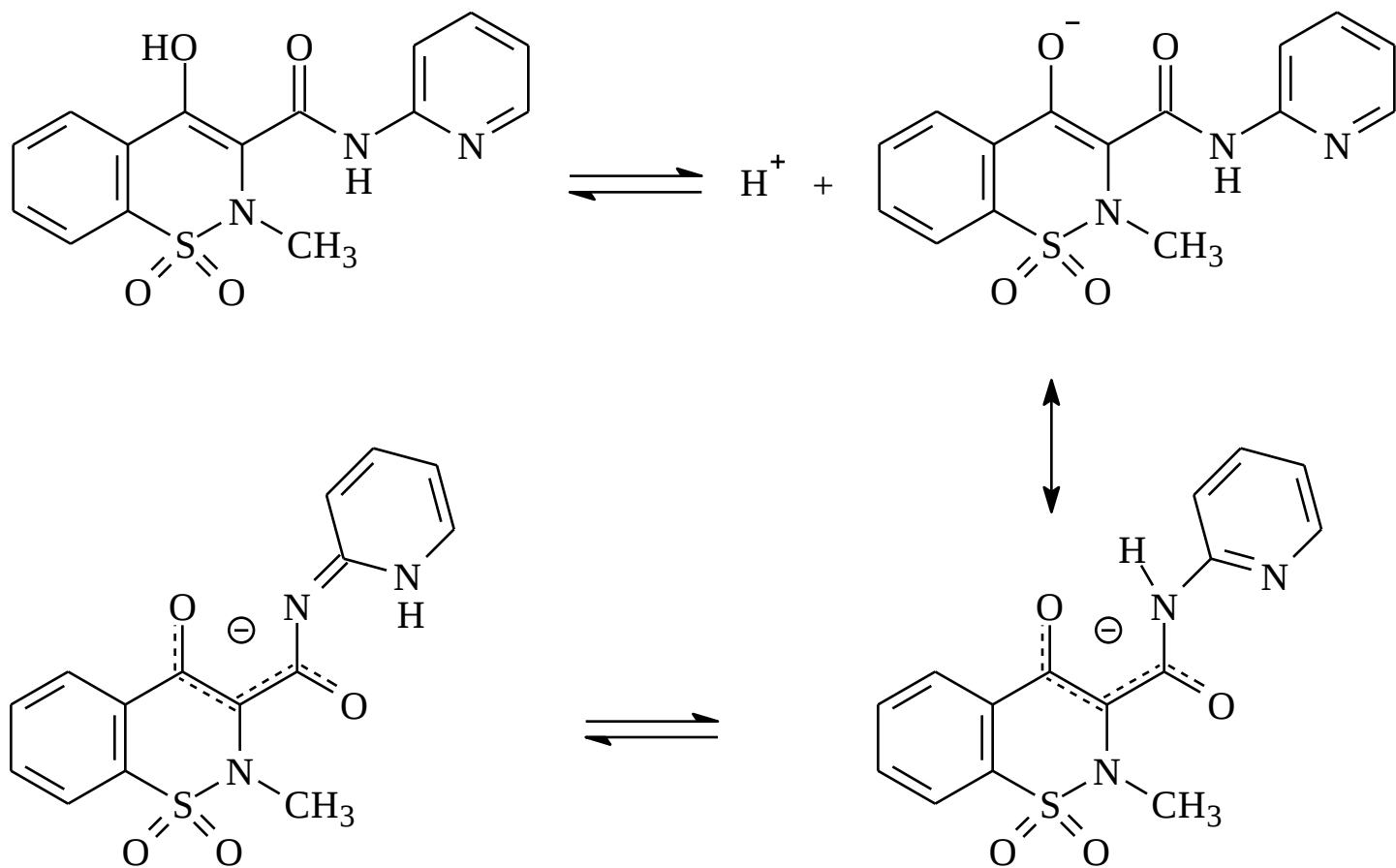


piroxicam

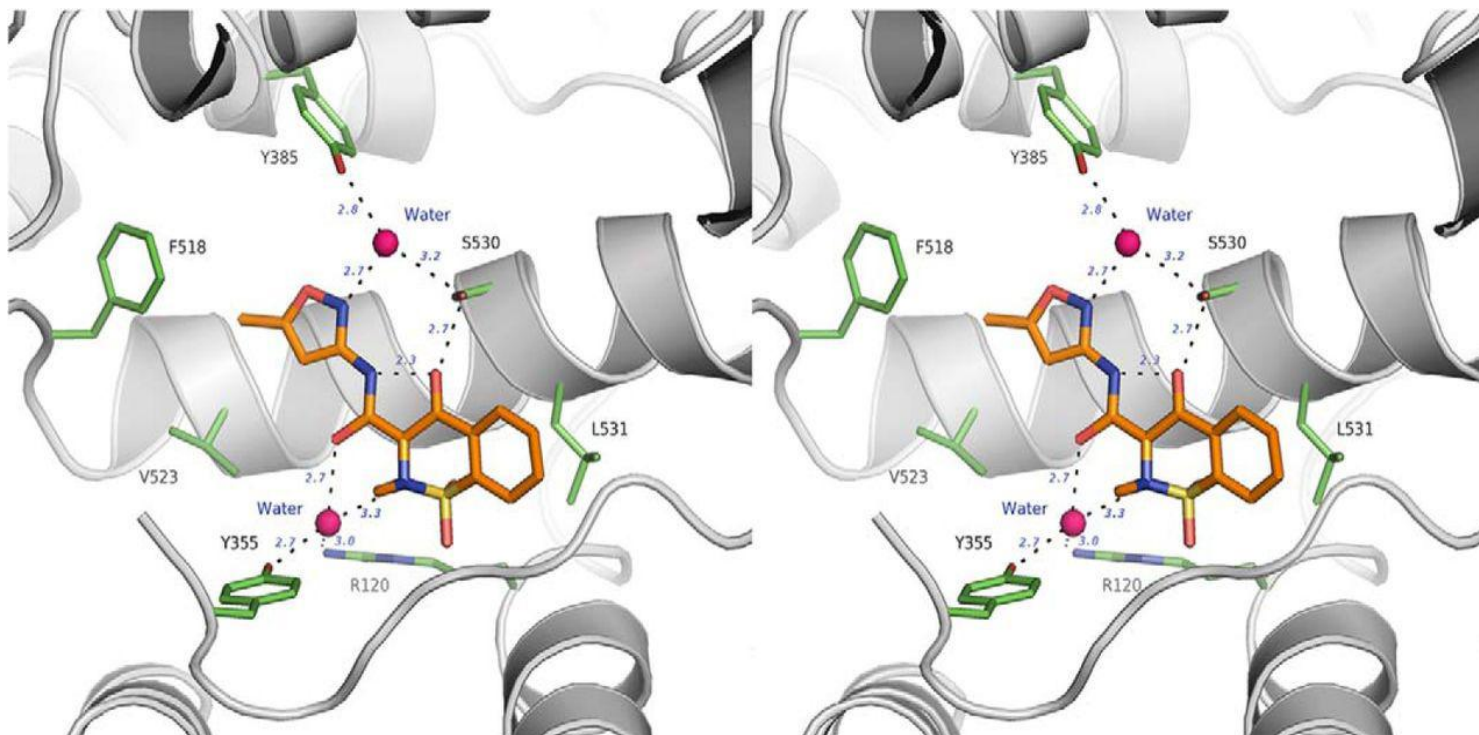
Η απουσία καρβοξυλίου **μειώνει τον γαστρικό ερεθισμό και αυξάνει την μεταβολική σταθερότητα** => μείωση της χορηγούμενης δόσης => λιγότερες παρενέργειες: **σημαντικό στη χρόνια χορήγηση.**

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



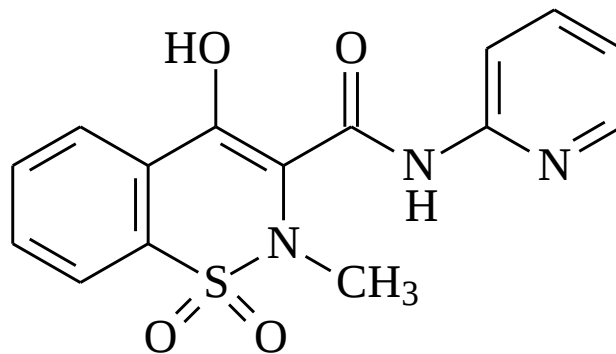
Επιπεδότητα σημαντική για την οξύτητα



Οι οξικάμες δεσμεύονται στο ενεργό κέντρο των COX με ιδιαίτερο τρόπο: σχηματίζεται δίκτυο δΗ με τη συμμετοχή 2 μορίων H_2O .

Το 4-OH και το καρβοξαμίδικό N αλληλεπιδρούν με Tyr385/Ser530 με τη συμμετοχή μορίου H_2O (coordinated H_2O με μωβ). Το θειαζινικό N-CH₃ και το καρβοξαμίδικό καρβονύλιο αλληλεπιδρούν με Arg120/Tyr355 με τη συμμετοχή H_2O (coordinated H_2O 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

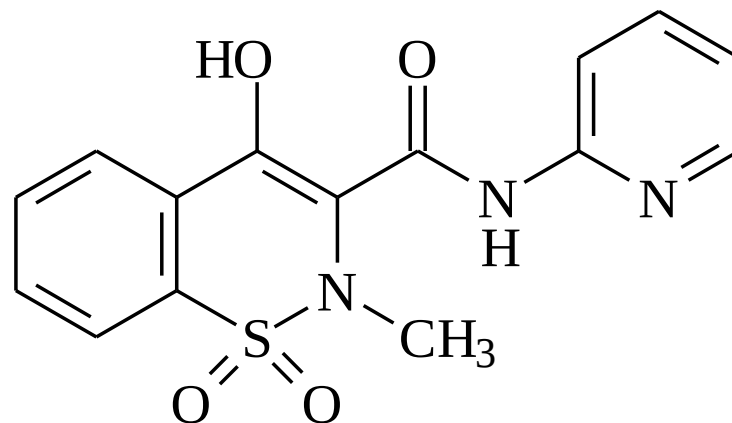
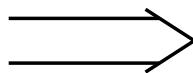
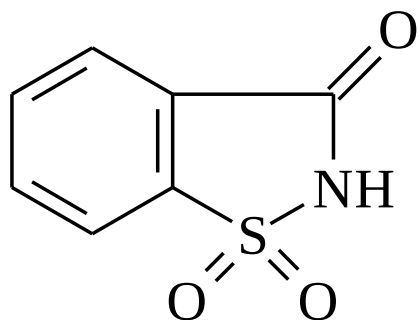
Εμποδίζει τη μετανάστευση πολυμορφοπύρηνων σε φλεγμαίνουσες περιοχές και αναστέλλει την έκλυση λυσοσωμικών ενζύμων

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)

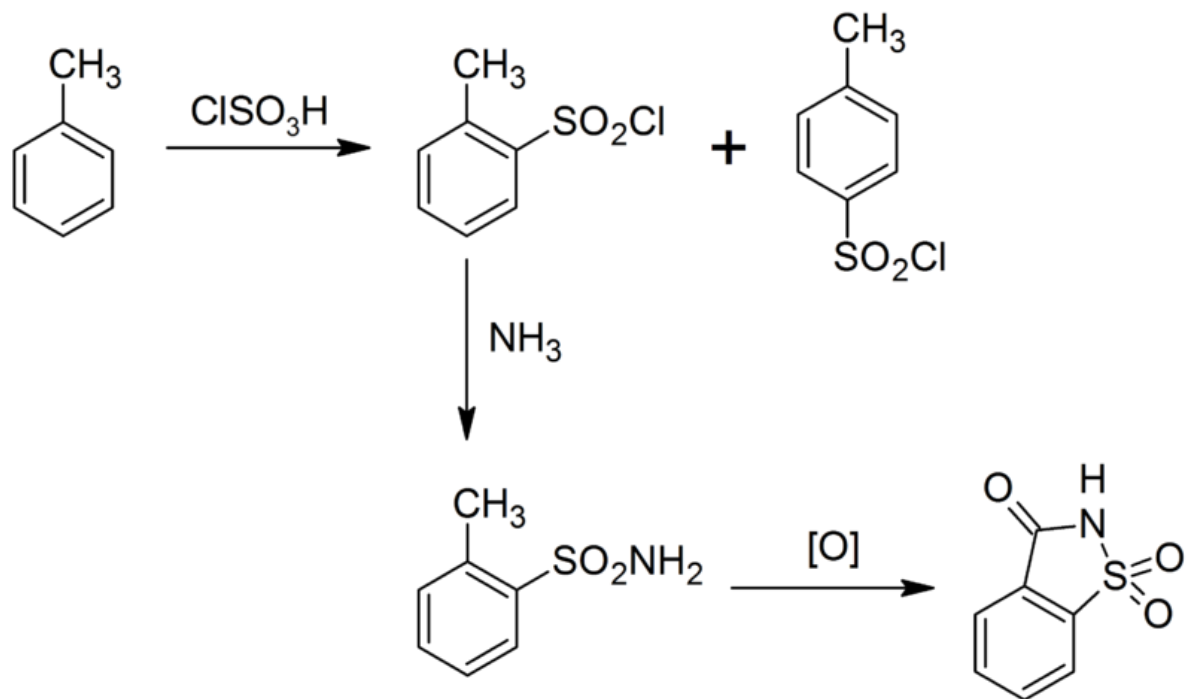
pka ~ 2



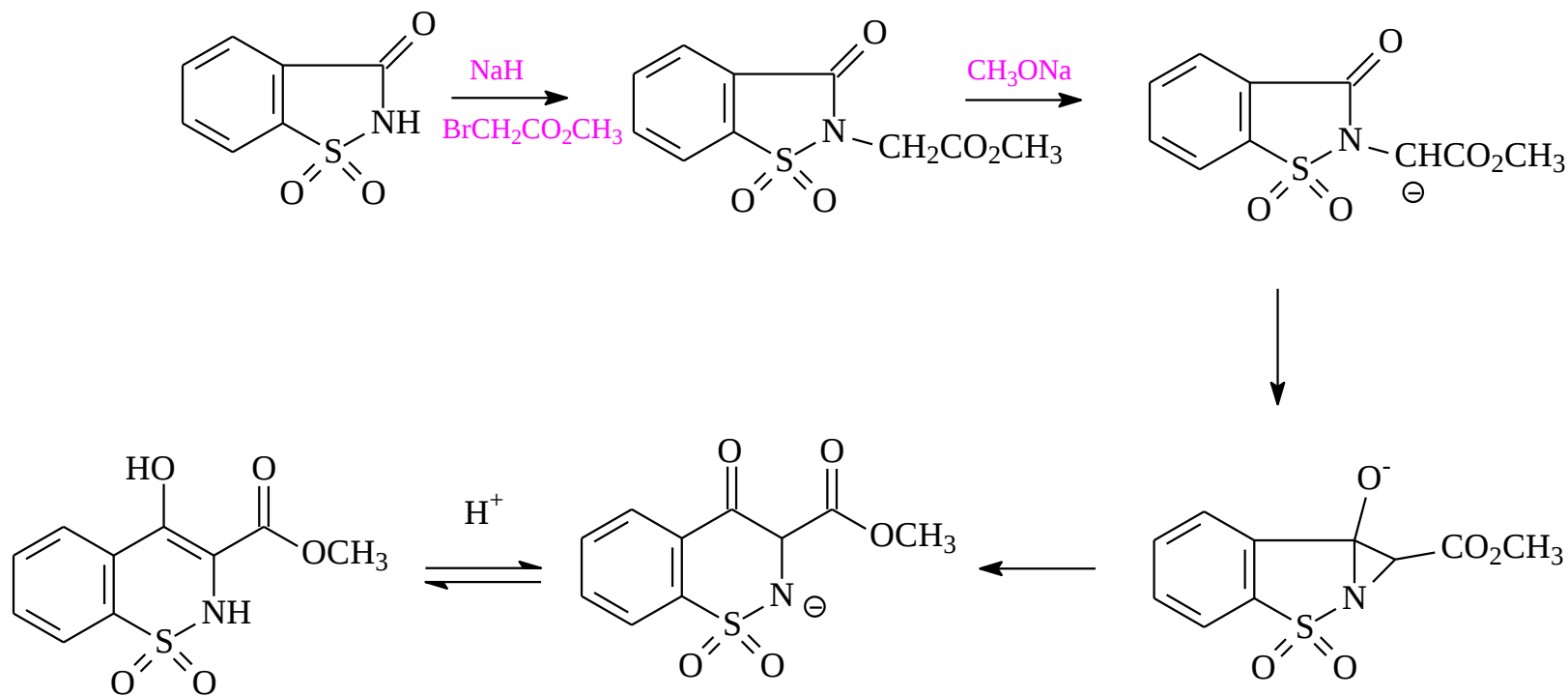
piroxicam

BrCH₂CO₂Et

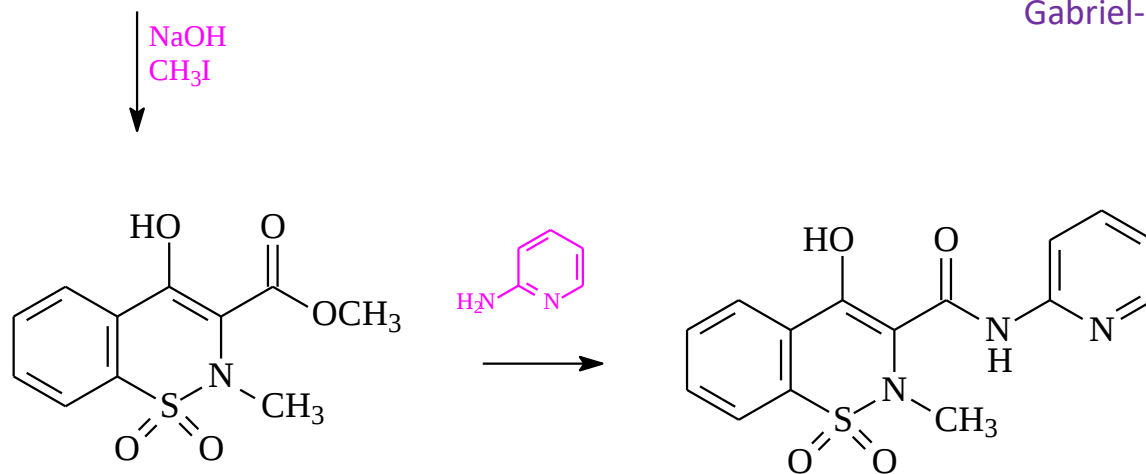
1,1-διοξείδιο του N-(2-πυριδυλο)-4-υδροξυ-2-μεθυλο-2H-1,2-βενζοθειαζινο-3-καρβοξαμιδίου



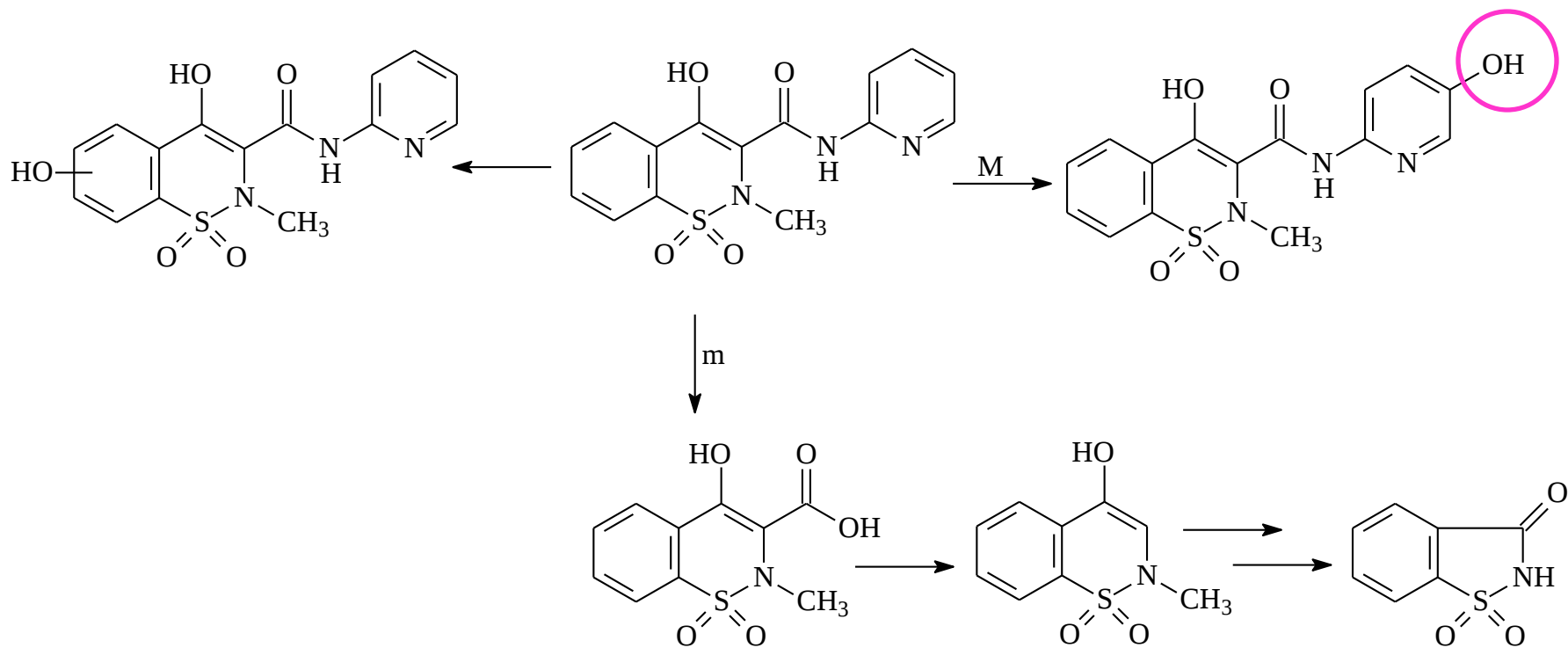
Η σακχαρίνη παρασκευάζεται εύκολα από τολουόλιο. Ο διαχωρισμός των προϊόντων χλωροσουλφούρωσης γίνεται εύκολα γιατί μόνο το π-ισομερές είναι στερεό.



Gabriel-Colman rearrangement



piroxicam

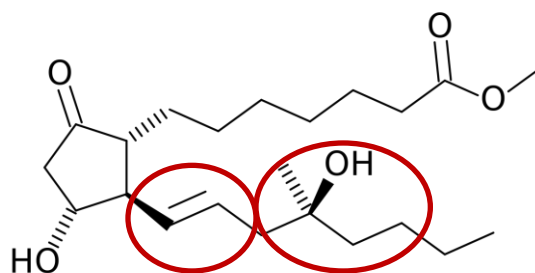


Αδρανείς μεταβολίτες

Στρατηγικές μείωσης του γαστρεντερικού ερεθισμού

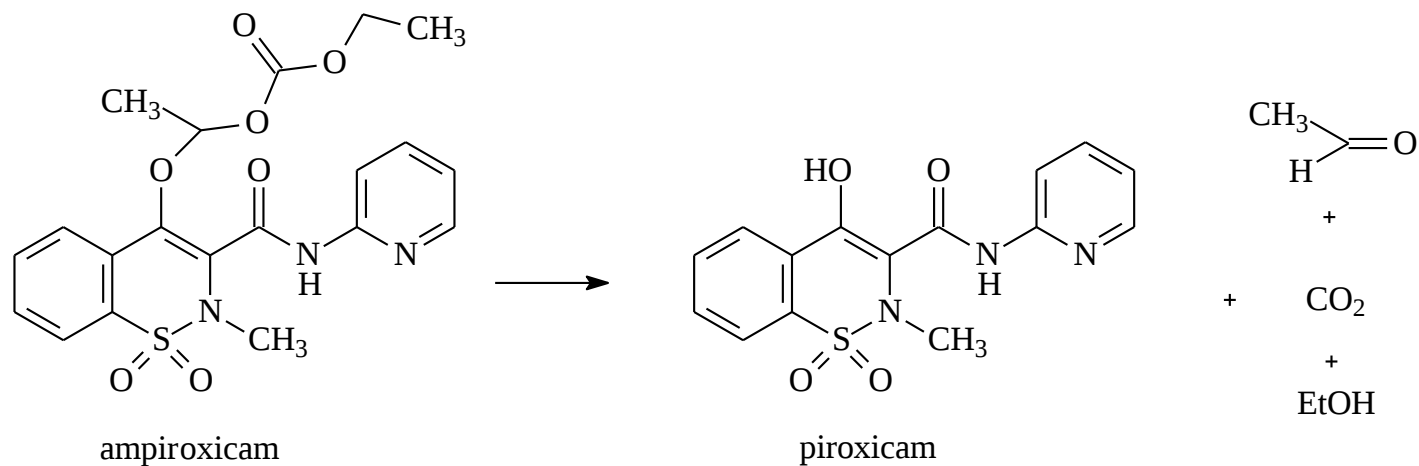
1. Συγχορήγηση Misoprostol για γαστροπροστασία

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.

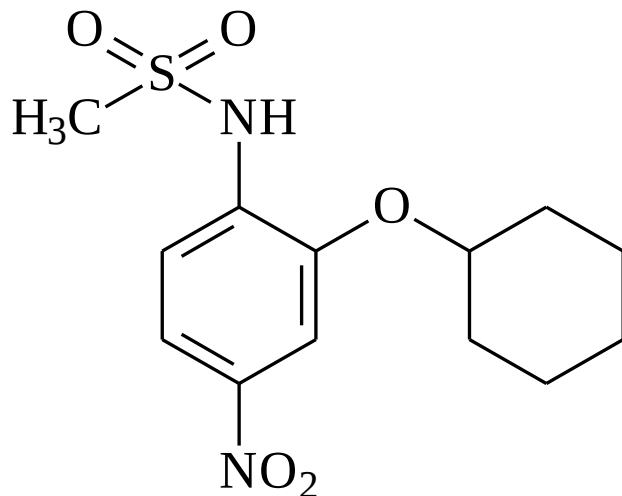
Προφάρμακο, αποδίδει σταδιακά το αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ, που δεν αναγνωρίζεται επαρκώς από την 15-OH δεϋδρογενάση. Η μετακίνηση της υδροξυ- και μεθυλο-υποκατάστασης στη θέση -16 το καθιστά **εκλεκτικό αγωνιστή επί συγκεκριμένων υποδοχέων.**



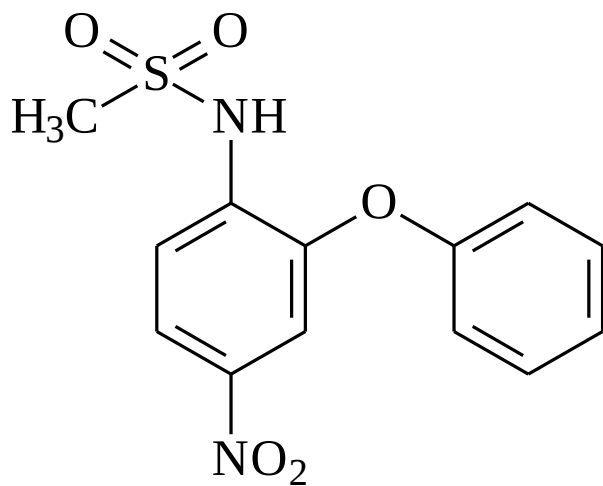
2. Σύνθεση προφαρμάκων για μείωση της τοπικής ερεθιστικής δράσης.

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

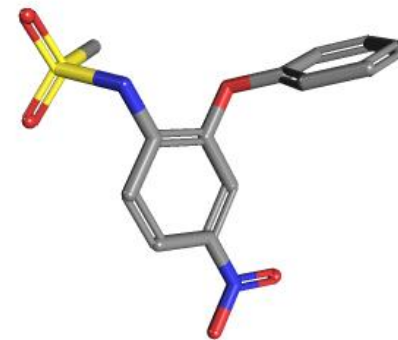
-sulides



NS-398



nimesulid

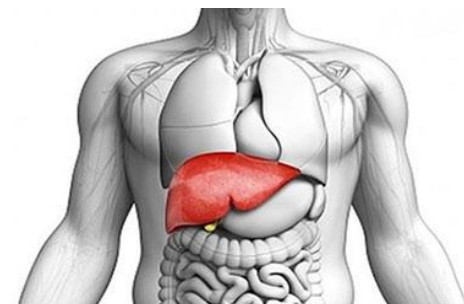


pka sulfonamide: 8-10 < pka carb acid: 3-5

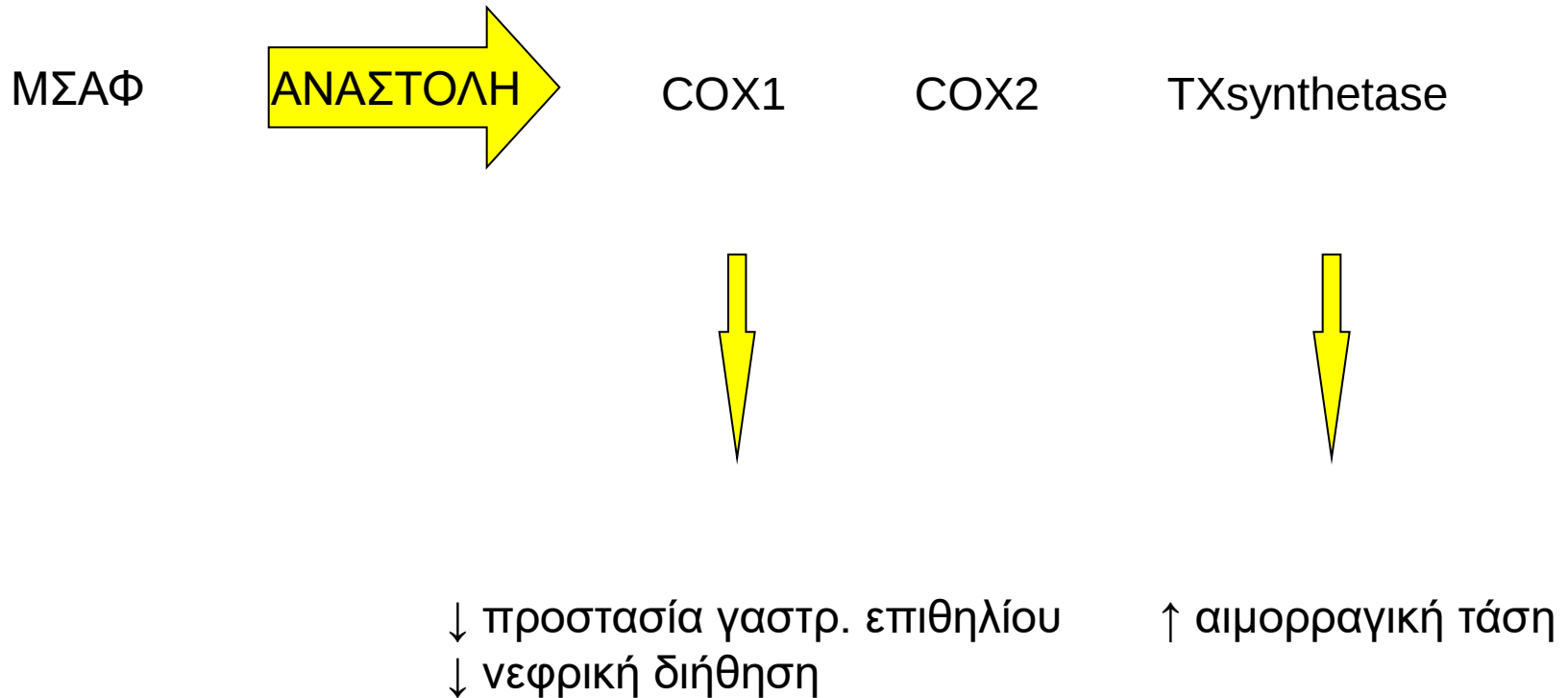
Ισχυρή σύνδεση με πρωτεΐνες πλάσματος.

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)*

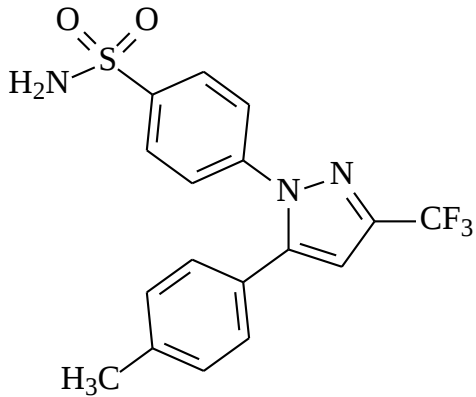
****Η COX2 επάγεται από την εμφάνιση χρόνιας φλεγμονής και καρκίνου***

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.

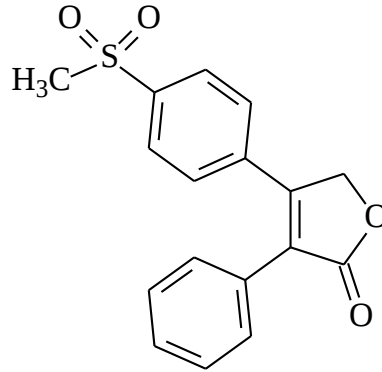
Diclofenac → lumiracoxib

Flurbiprofen → 2',6'-diethoxyflurbiprofen

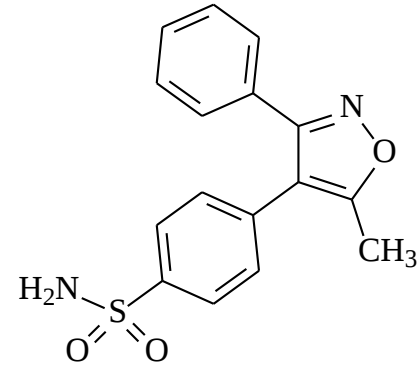
Phenylbutazone → diarylheterocycles (→ -coxibs)



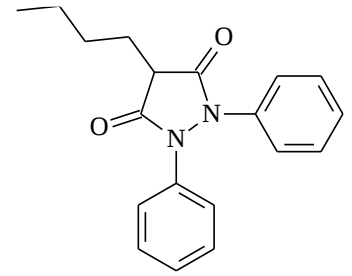
celecoxib



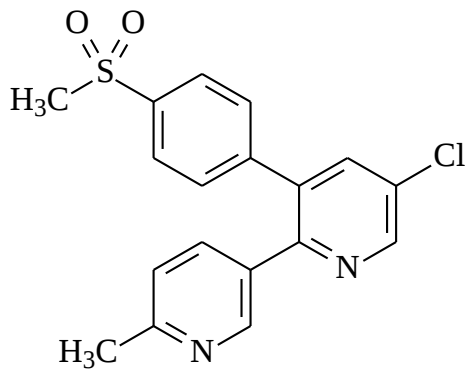
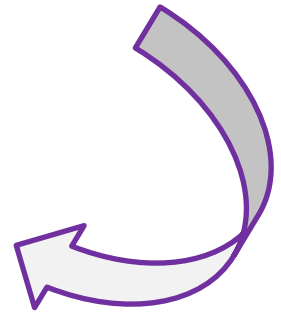
rofecoxib



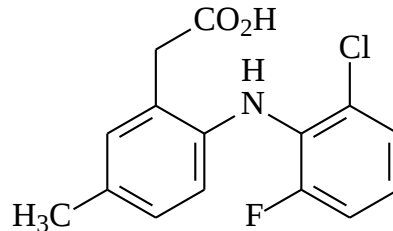
valdecoxib



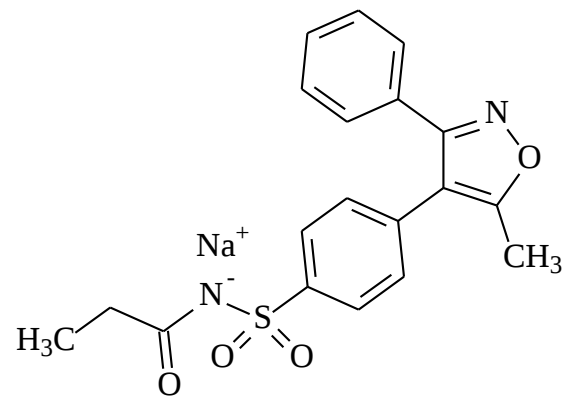
phenylbutazone



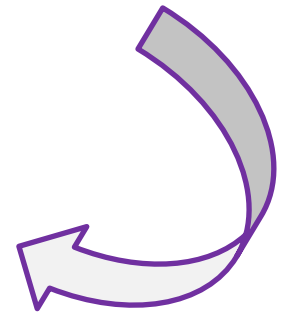
etoricoxib

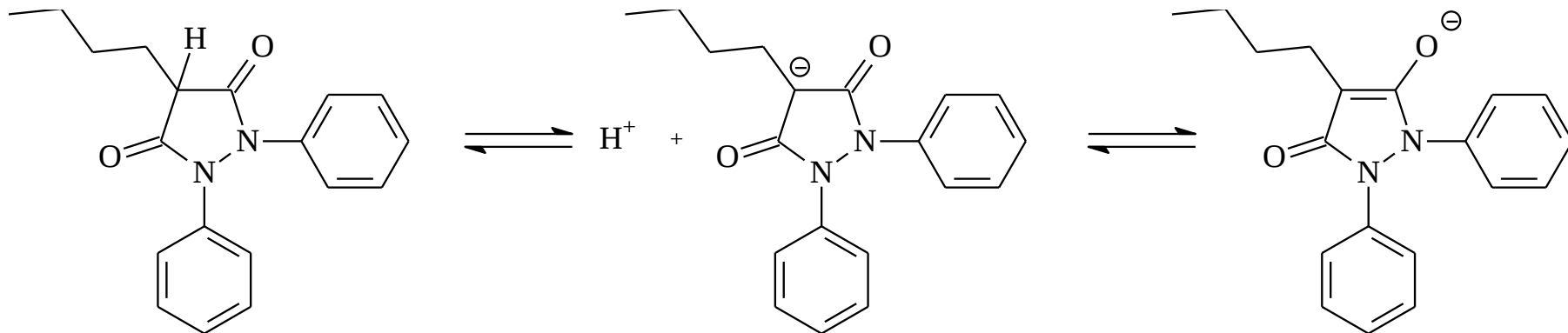


lumiracoxib



parecoxib sodium





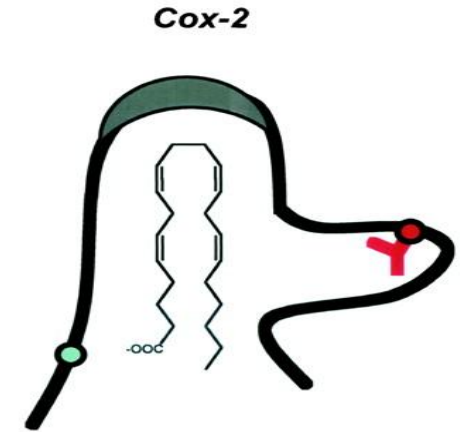
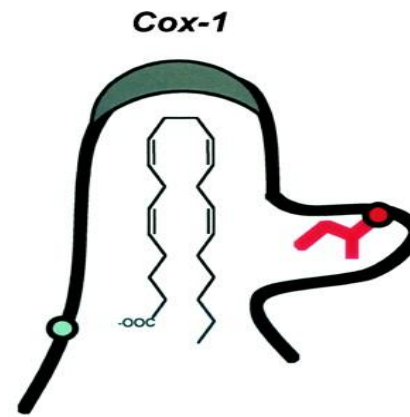
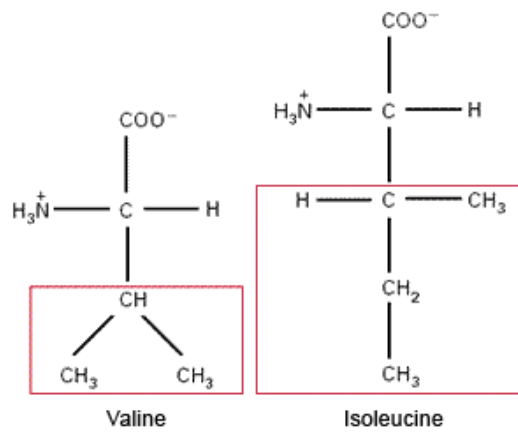
pKa:4.5

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

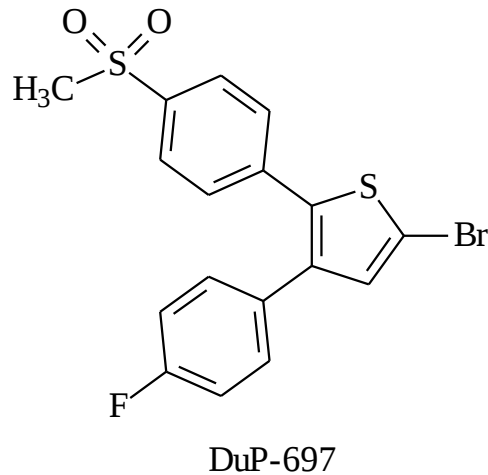
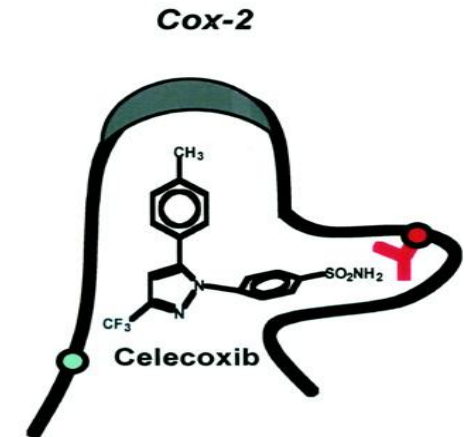
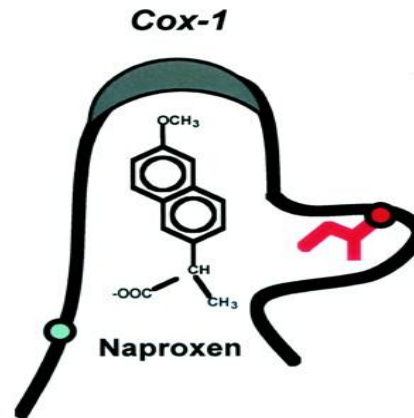


A**Arachidonic Acid Binding**

● Arg 120

● Ile 523 (Cox 1), Val 523 (Cox 2)

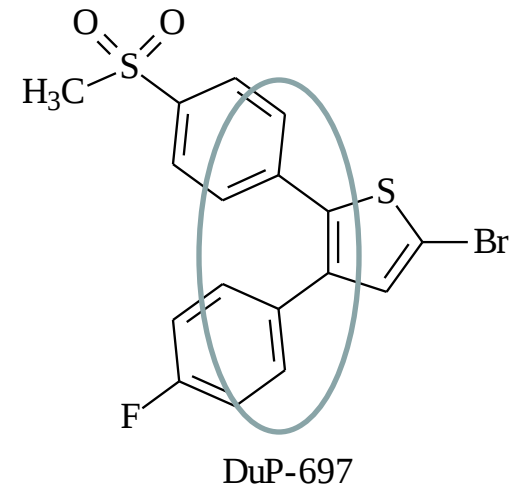
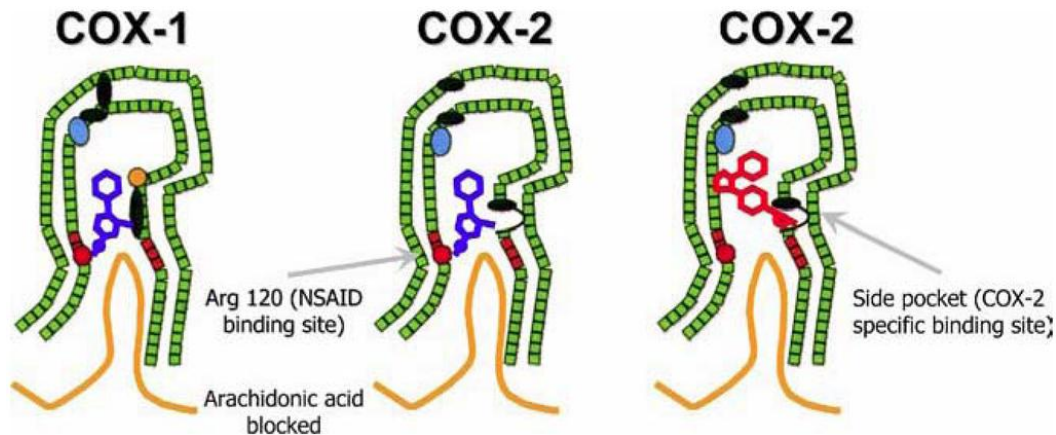
Hydrophobic Binding Pocket

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

● Arg 120

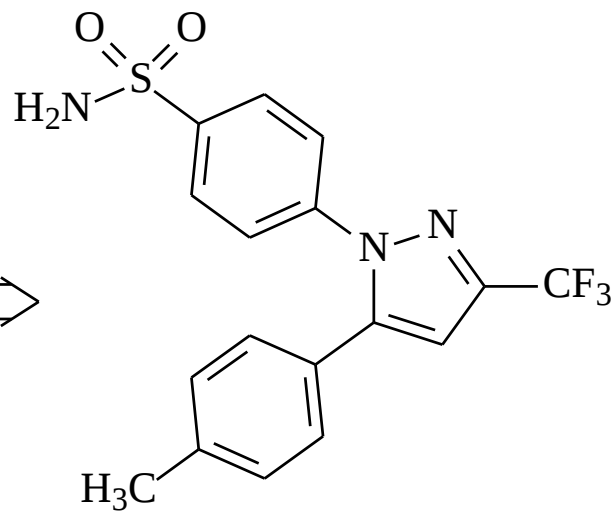
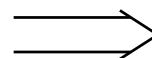
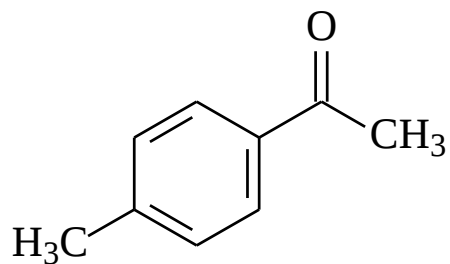
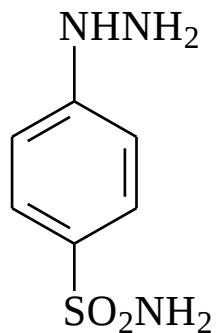
● Ile 523 (Cox 1), Val 523 (Cox 2)

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**.

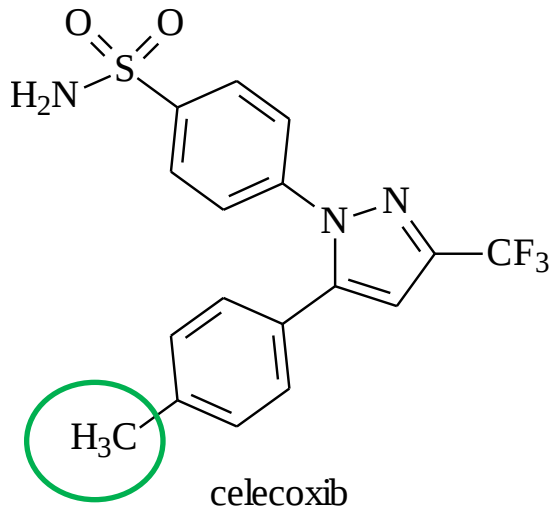


celecoxib

Celecoxib

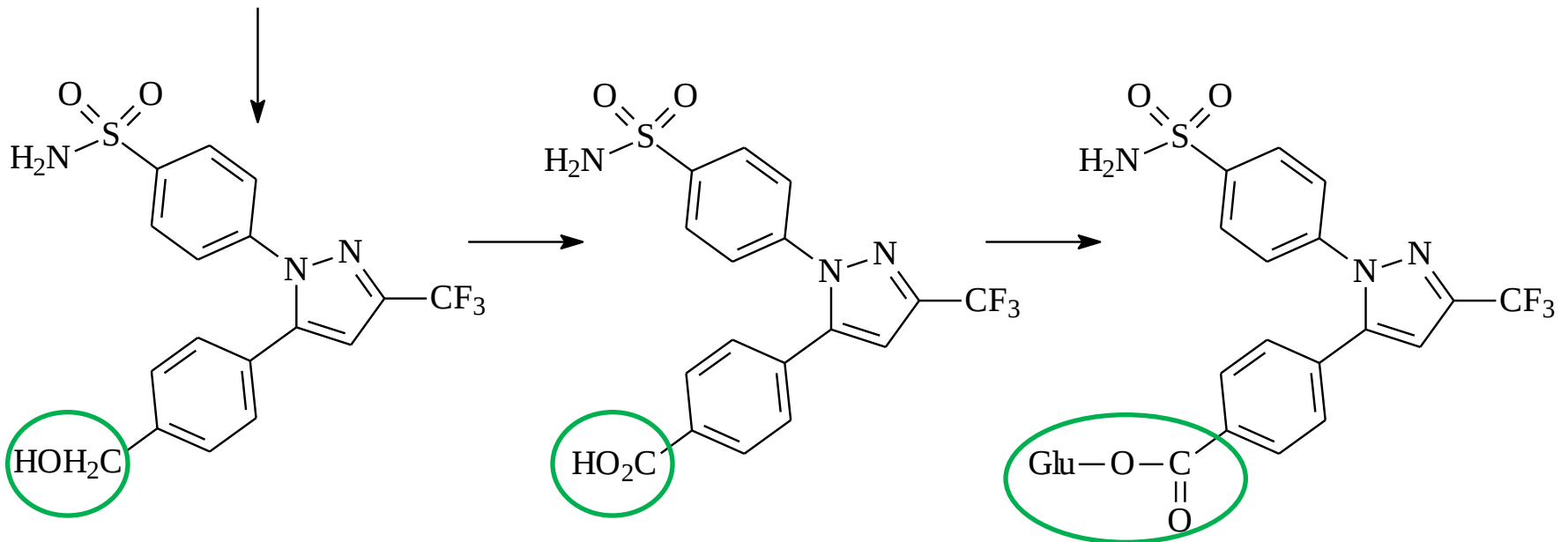
4-[5-(4-μεθυλοφαινυλο)-3-(τριφθορομεθυλο)-1H-πυραζολ-1-υλο]
βενζολοσουλφοναμίδιο





- 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).



Η παραγωγή TxA2 στα αιμοπετάλια είναι COX-1 εξαρτώμενη. Η επαγόμενη από τον σχηματισμό θρόμβου βιοσύνθεση PGI2 στο ενδοθήλιο εξαρτάται από COX-1 + COX-2.

Υγιές αγγείο: ο κύριος ρυθμιστής του τόνου είναι το NO, ενώ η PGI2 παίζει βοηθητικό ρόλο.

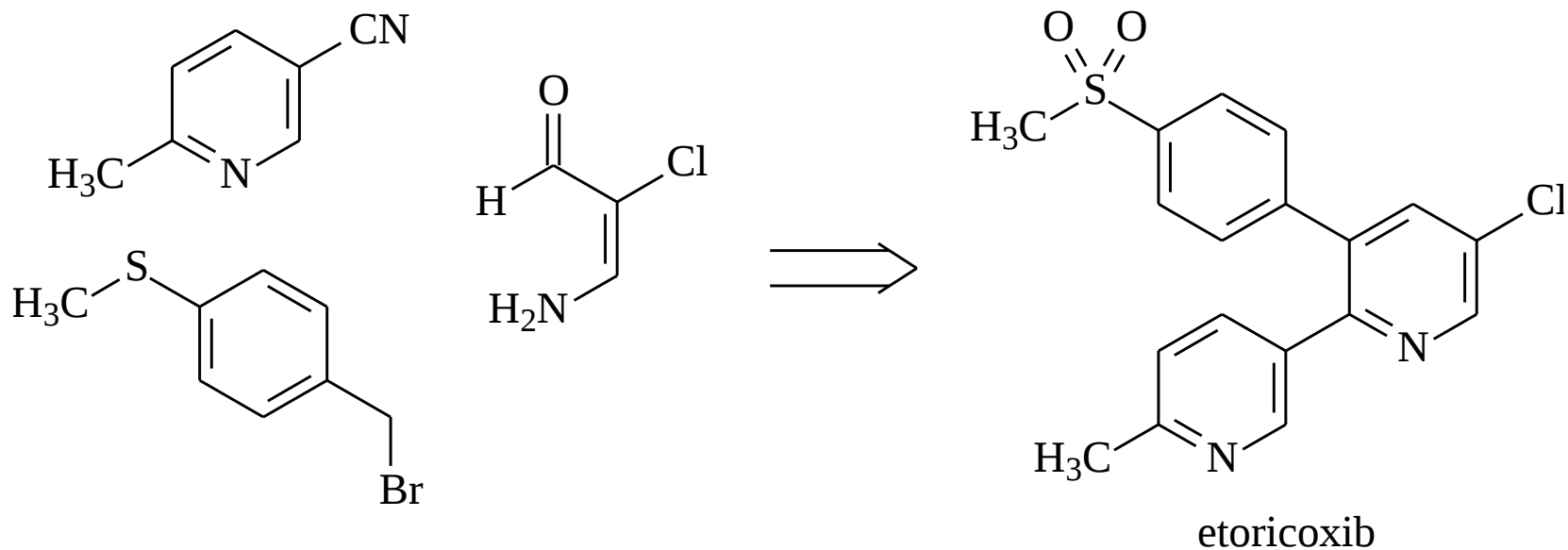
Αθηρωματικό αγγείο: μειώνεται η σύνθεση NO και η δράση της PGI2 είναι σημαντικότερη. Τα επίπεδα PGI2+TxA2 είναι αυξημένα και υπερισχύει το TxA2 => **κίνδυνος θρόμβωσης.**

Χορήγηση μικρής δόσης ασπιρίνης: αρκεί για τη μείωση του TxA2 και την επαναφορά της αρχικής ισορροπίας, με κίνδυνο αιμορραγίας.

Χορήγηση COX-2 εκλεκτικών αναστολέων:

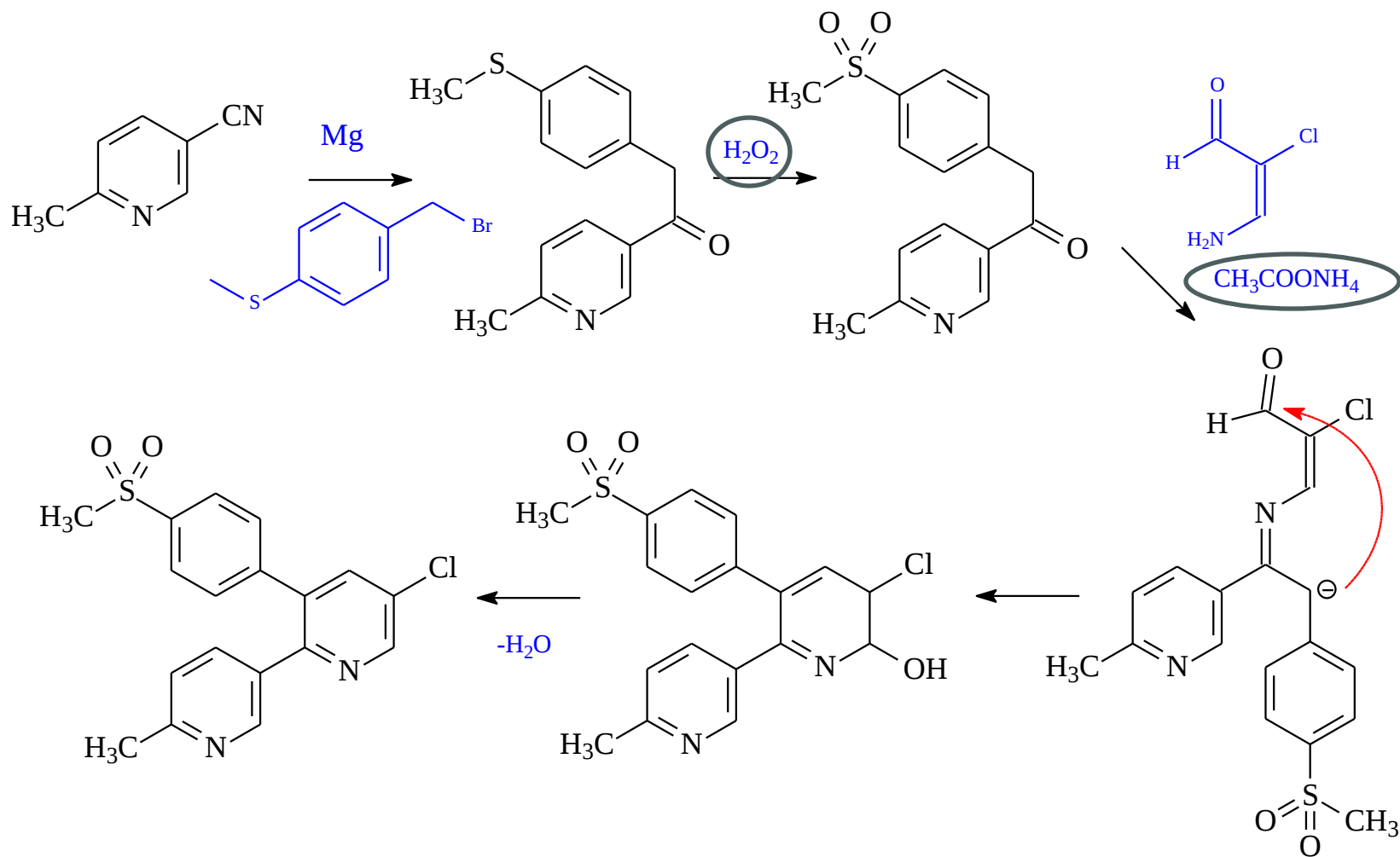
Υγιές αγγείο: διατηρείται ισορροπία(PGI2/ TxA2).

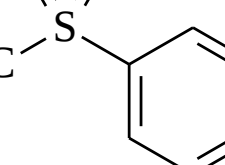
Αθηρωματικό αγγείο: η λειτουργία της COX-2 είναι σημαντικότερη και η αναστολή της λειτουργεί σαφώς υπέρ της παραγωγής TxA2 => κίνδυνος θρόμβωσης.



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

Ολική σύνθεση πυριδίνης

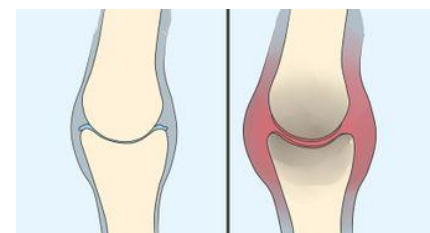
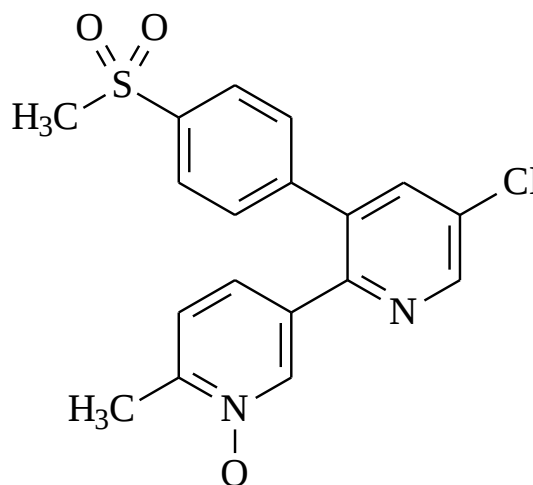
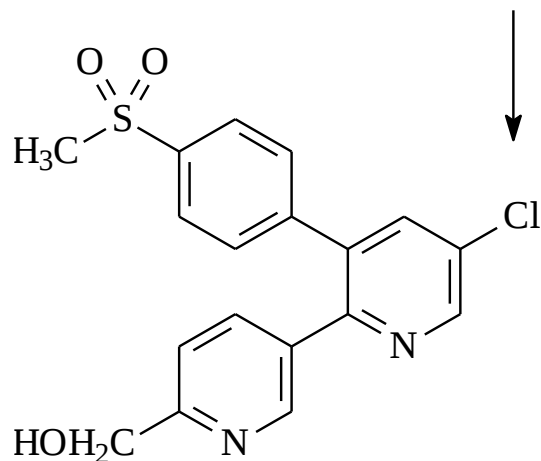




Chemical structure of etoricoxib, a COX-2 inhibitor. It features a biphenyl core with a 4-methyl-2-pyridyl group at position 1 and a 4-(4-chlorophenyl)-2-pyridyl group at position 2. The 4-chlorophenyl group is further substituted with a methylsulfonyl group (SO₂CH₃) at position 4.

CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N4)N3

etoricoxib

 $t_{1/2}$: 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**

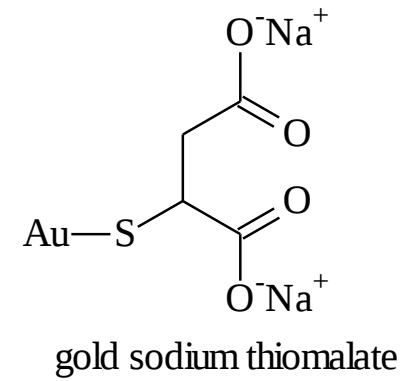
- Το φαρμακολογικό αποτέλεσμα αργεί να εμφανισθεί
- Έχουν (επικίνδυνες) παράπλευρες δράσεις

Συνθετικά

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

Βιολογικά

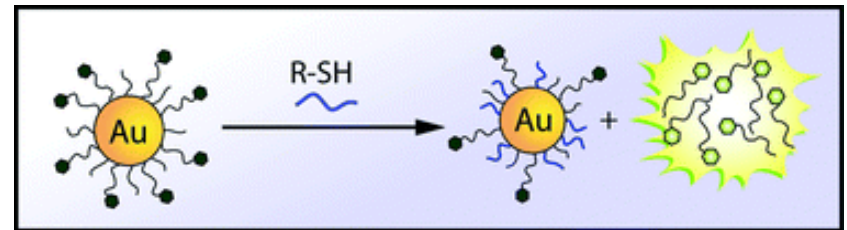
- *Αναστολείς κυτοκινών
TNF-α και IL-1*
- *Συν-διεγερτικοί παράγοντες
(καταστολή T-λεμφοκυττάρων)*



Πιθανοί μηχανισμοί δράσης

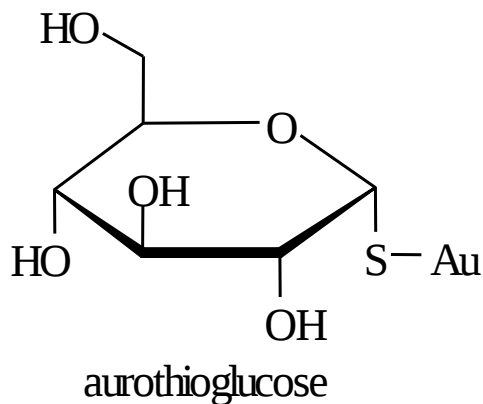
- Μείωση της αυτοάνοσης αντίδρασης στο σημείο φλεγμονής
- Αναστολή T-λευκοκυττάρων και μακροφάγων
- **Μείωση έκκρισης - Αναστολή λυσοσωμικών ενζύμων** (όξινη υδρολάση, όξινη φωσφατάση, κολλαγενάση, γλυκουρονιδάση κ.α.)
- Αναστολή έκκρισης προ-φλεγμονωδών κυτοκινών

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.



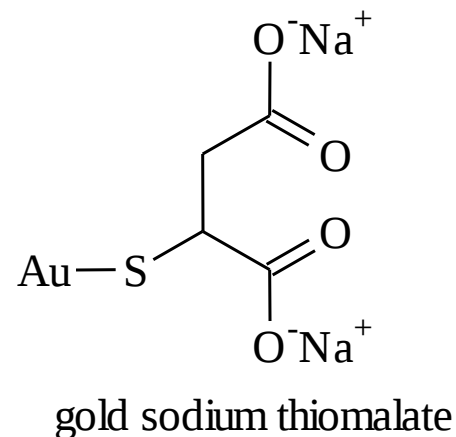
Συχνή εμφάνιση τοξικών παρενεργειών (55%):

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

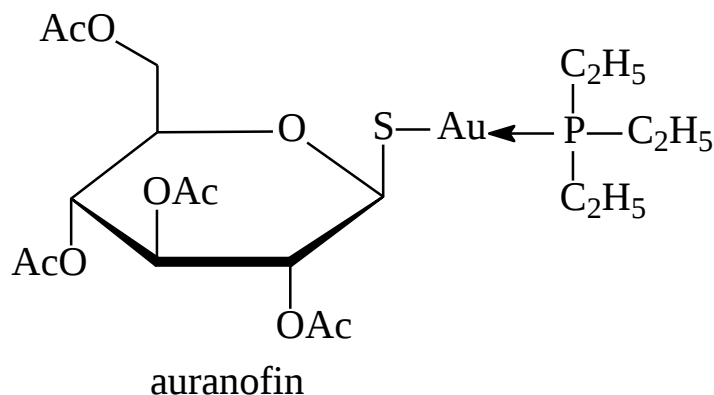


ενέσιμες μορφές

επικουρικά σε ρευματοειδή
αρθρίτιδα (ενηλίκων ή νεανική)



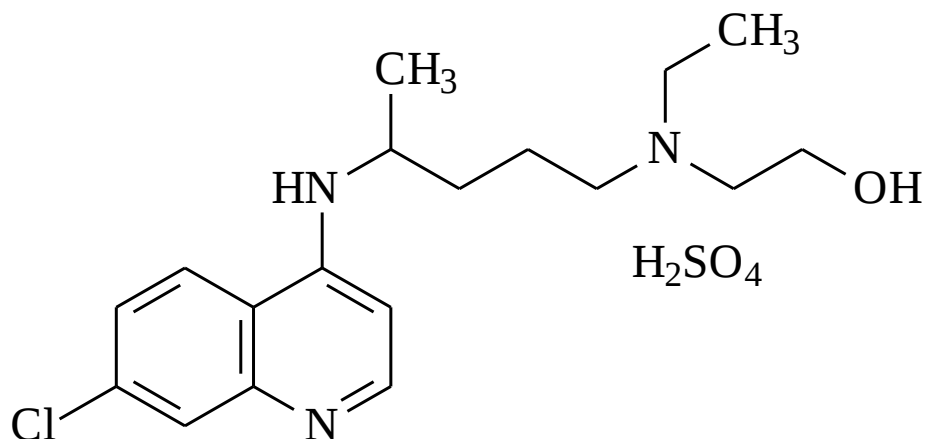
χορήγηση από το στόμα



Το οργανικό μόριο εξασφαλίζει την υδατοδιαλυτότητα.

Το σύμπλοκο με την τριαιθυλοφωσφίνη ρυθμίζει τη λιποφιλία και σταθεροποιεί τη δραστική μορφή του χρυσού (**Au⁺¹**), που εύκολα οξειδώνεται (**Au⁺³**) ή ανάγεται (**Au₀**). Το φάρμακο συσσωρεύεται στους ιστούς και απομακρύνεται βραδέως. Σε περίπτωση τοξικότητας χορηγείται χηλικός παράγοντας (διμερκαπρόλη, D-πενικιλλαμίνη)

ΕΝΩΣΕΙΣ ΜΕ ΑΝΘΕΛΟΝΟΣΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ

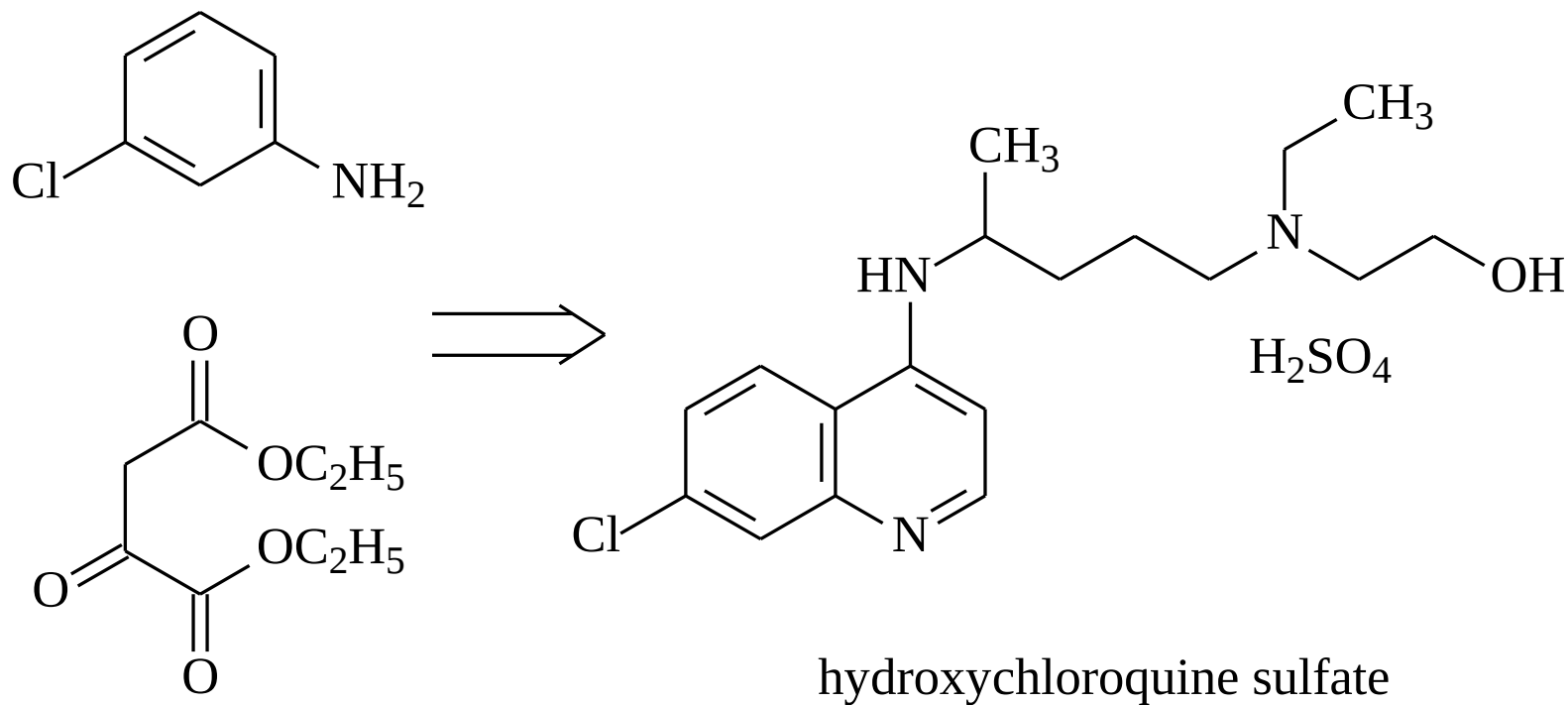


hydroxychloroquine sulfate

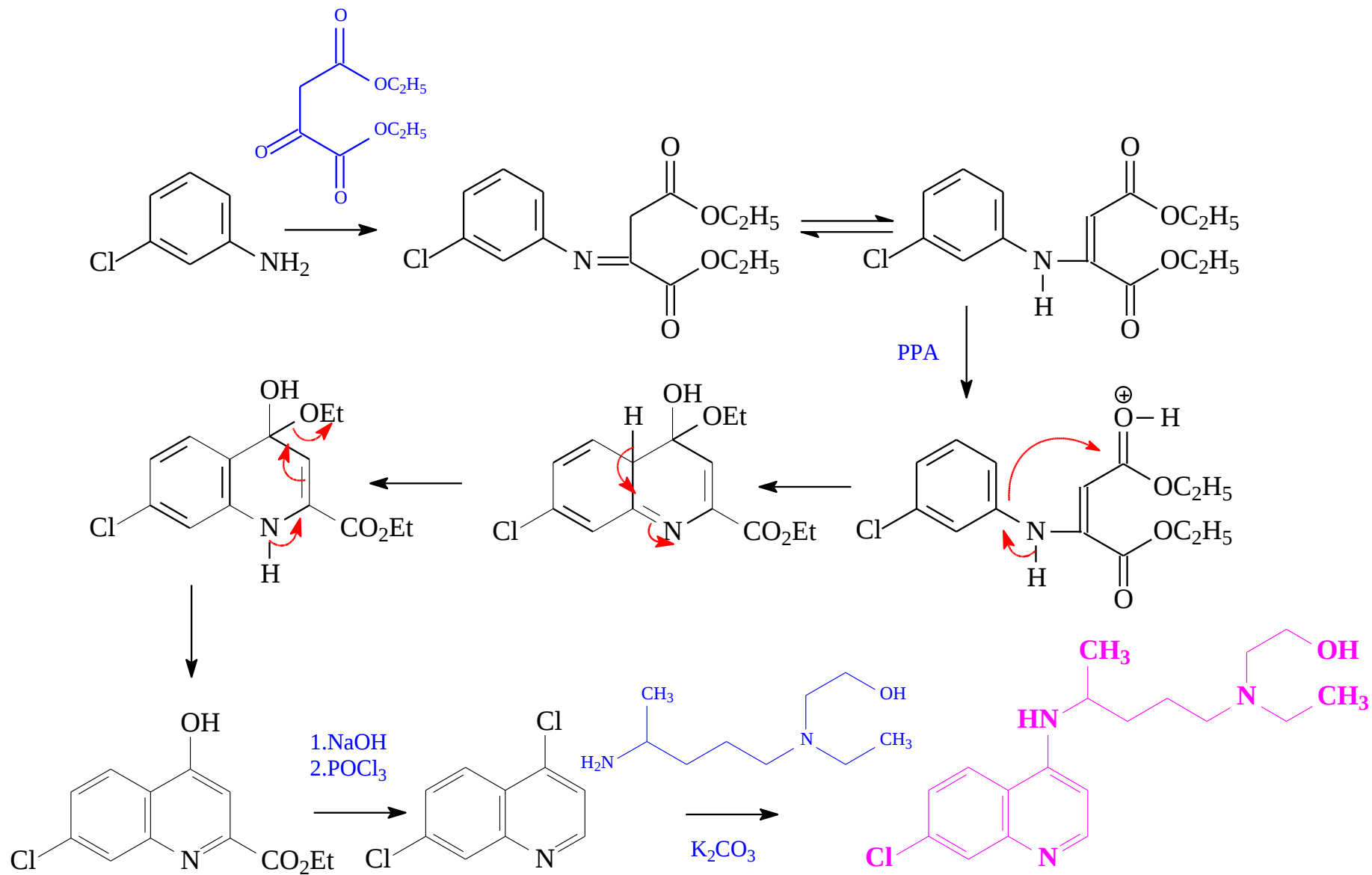
Ο μηχανισμός δράσης της σχετίζεται *πιθανότατα* με τη συσσώρευσή της στα λυσοσωμάτα και την **αναστολή λυσοσωμικών ενζύμων**. Αναστολέας διαφόρων ενζύμων και της φωσφολιπάσης A2. Αναστολέας παραγωγής αντισωμάτων. Τα αποτελέσματα αργούν να εμφανισθούν.

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

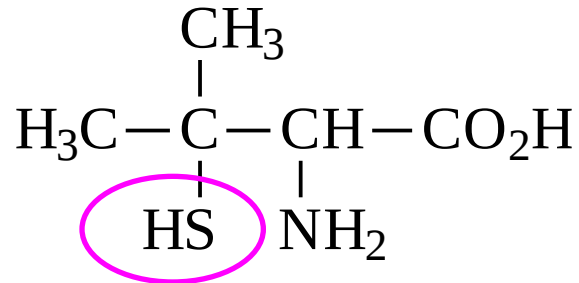
Χρησιμοποιείται στη θεραπεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ερυθηματώδους λύκου και ελονοσίας.



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



ΣΟΥΛΦΥΔΡΥΛΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ



D-penicillamine

Πιθανώς δρα μέσω **αναστολής της συσσωμάτωσης μακροσφαιρινών**

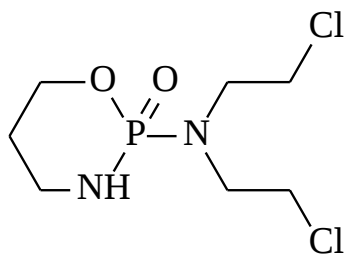
Έχει περιορισμένη χρήση λόγω παρενεργειών: από το γαστρεντερικό, αλλεργικές αντιδράσεις, αιματολογικές και νεφρικές διαταραχές.

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

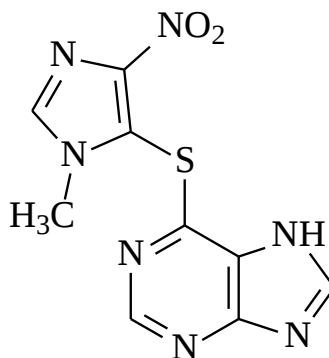
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

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

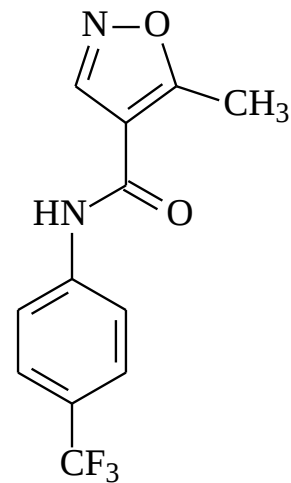
Είναι κυτταροτοξικά παράγωγα που αναπτύχθηκαν αρχικά ως αντικαρκινικά και χρησιμοποιούνται σε μικρότερη δοσολογία σε ασθενείς με σοβαρής μορφής ρευματοειδή αρθρίτιδα, που δεν ανταποκρίνεται στα προηγούμενα σχήματα.



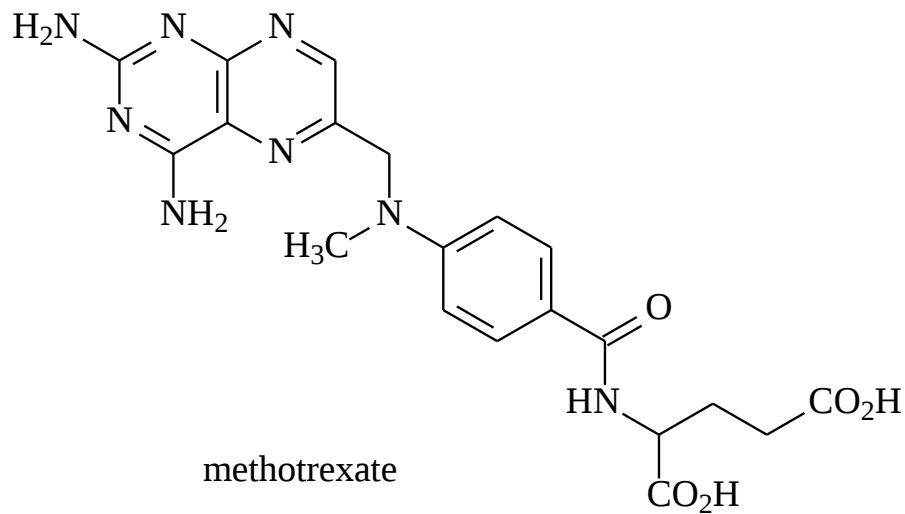
cyclophosphamide



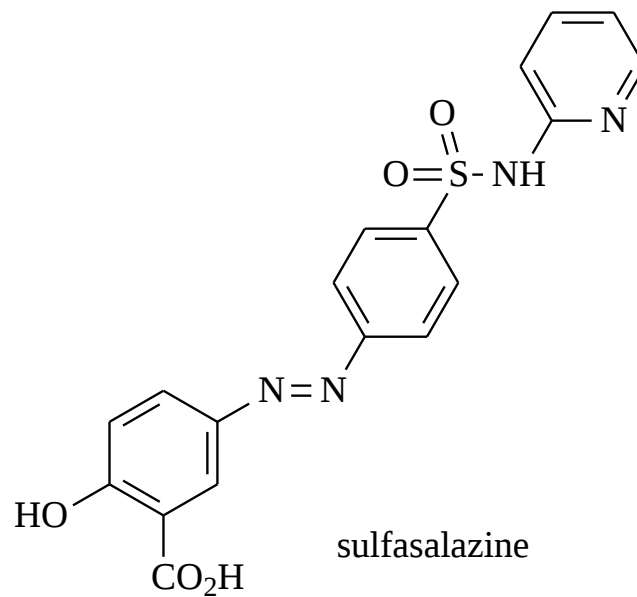
azathioprine



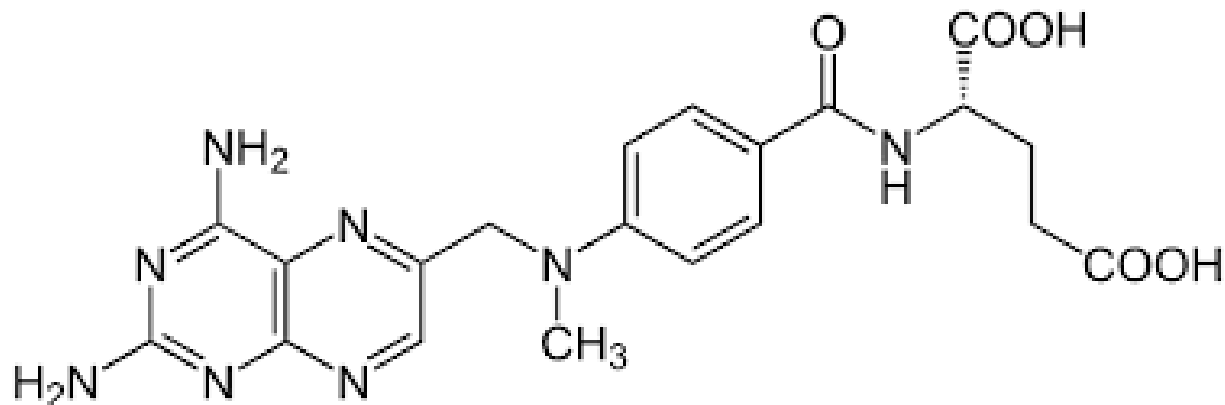
leflunomide



methotrexate

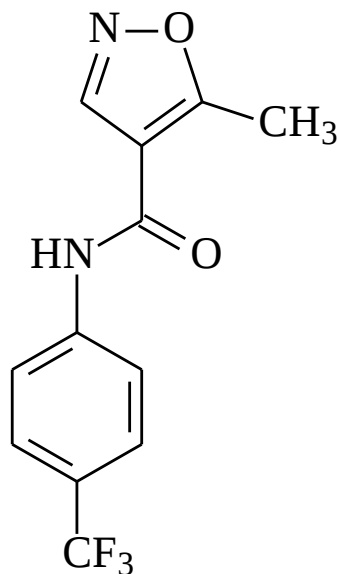


sulfasalazine

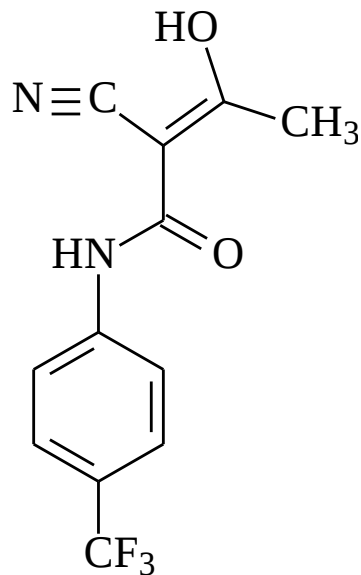
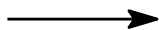


Η μεθοτρεξάτη αναστέλλει τη διυδροφολική αναγωγή, εμποδίζοντας τη μετατροπή του διυδροφολικού σε τετραυδροφολικό οξύ. **Αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των Τ-λεμφοκυττάρων και άλλων κυττάρων υπεύθυνων για την αρθρική φλεγμονή.**

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