

 GRADA

FARMAKOTERAPIE REVMATICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

Karel Pavelka
a kolektiv

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.



Farmakoterapie revmatických onemocnění

Karel Pavelka a kol.

FARMAKOTERAPIE REVMATICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

Hlavní pořadatel díla:

Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc. – Revmatologický ústav, Na Slupi 4, 128 50 Praha 2

Autorský kolektiv:

Doc. MUDr. Radim Bečvář, CSc. – Revmatologický ústav, Praha
MUDr. Helena Dejmková – Revmatologický ústav, Praha
MUDr. Tomáš Doležal – Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha
Prof. MUDr. Ctibor Dostál, DrSc. – Revmatologický ústav, Praha
Doc. MUDr. Jaroslav Hrba, CSc. – Revmatologický ústav, Praha
Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc. – Fakultní nemocnice Hradec Králové, II. interní klinika
prim. MUDr. Hana Jarošová – Revmatologický ústav, Praha
MUDr. Kateřina Jarošová – Revmatologický ústav, Praha
MUDr. Dagmar Mičeková, CSc. – Národní ústav reumatických chorob, Piešťany, Slovensko
MUDr. Vera Mlynáriková – Národní ústav reumatických chorob, Piešťany, Slovensko
MUDr. Marta Olejárová, CSc. – Revmatologický ústav, Praha
Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc. – Revmatologický ústav, Praha
MUDr. Andrea Pavelková – Revmatologický ústav, Praha
Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc. – Národní ústav reumatických chorob, Piešťany, Slovensko
MUDr. Olga Růžičková – Revmatologický ústav, Praha
prim. MUDr. Jiří Štolfa – Revmatologický ústav, Praha
MUDr. Dana Tegzová – Revmatologický ústav, Praha
Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc. – Všeobecná fakultní nemocnice, I. interní klinika, Praha
MUDr. Zuzana Urbanová – Revmatologický ústav, Praha
Prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc. – Revmatologický ústav, Praha
MUDr. Tomáš Zitko – Revmatologický ústav, Praha

Recenze:

Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.
Prof. MUDr. František Perlík, DrSc.
Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc.

© Grada Publishing, a.s., 2005

Cover design © Grada Publishing, a.s., 2005

Vydala Grada Publishing, a.s.
U Průhonu 22, 170 00 Praha 7
jako svou 2326. publikaci
Odpovědný redaktor Mgr. Jitka Straková
Obrazová dokumentace autoři
Sazba a zlom Antonín Plicka
Počet stran 436
Vydání první, Praha 2005
Vytiskly tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.,
Husova 1881, Havlíčkův Brod

Kniha vyšla za použití výsledků řešení výzkumného záměru MZO č. 0023728.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize, mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autora. Z jejich praktického uplatnění však pro autora ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její části nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 80-247-0459-8 (tištěná verze)
ISBN 978-80-247-6771-0 (elektronická verze ve formátu PDF)
© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

Přehled použitých zkratk	13	2.10 Nesteroidní antirevmatika u osteoartrózy	41
Předmluva	19	2.11 Užití nesteroidních antirevmatik u dětí a starších lidí	41
OBECNÁ ČÁST			
1 Analgetika	23	2.11.1 Nesteroidní antirevmatika v pediatrické praxi	41
<i>Tomáš Doležal</i>			
1.1 Úvod	23	2.11.2 Podávání nesteroidních antirevmatik ve stáří	42
1.2 Patofyziologie bolesti	23	2.12 Nežádoucí účinky	43
1.3 Klasifikace a výběr analgetik	24	2.12.1 Gastrointestinální toxicita	44
1.3.1 Neopioidní analgetika	24	2.12.2 Renální toxicita	47
1.3.2 Opioidní analgetika	29	2.12.3 Hepatální toxicita	49
Literatura	30	2.12.4 Kardiovaskulární toxicita	50
		2.12.5 Dermatologická toxicita	51
		2.12.6 Toxicita v oblasti centrálního nervového systému	52
		2.12.7 Hematologická toxicita	52
		2.12.8 Toxicita v oblasti respiračního traktu ..	52
		2.12.9 Toxicita NSA v důsledku předávkování	52
		Literatura	53
2 Systémová nesteroidní antirevmatika	31	3 Lokální nesteroidní antirevmatika	59
<i>Karel Pavelka, Jiří Štolfa</i>			
2.1 Úvod	31	3.1 Úvod	59
2.2 Historie	31	3.2 Principy transkutánní absorpce	59
2.3 Mechanismus účinku	31	3.3 Klinická účinnost	60
2.3.1 Hlavní mechanismus účinku	31	3.4 Nežádoucí účinky	60
2.3.2 Ostatní možné mechanismy účinku	34	3.5 Klinické použití	61
2.4 Indikace	35	Literatura	61
2.5 Farmakokinetika	36	4 Chorobu modifikující léky revmatoidní artritidy	63
2.6 Lékové interakce	36	<i>Karel Pavelka</i>	
2.7 Klasifikace nesteroidních antirevmatik	37	5 Antimalarika	65
2.7.1 Salicyláty	37	<i>Karel Pavelka</i>	
2.7.2 Pyrazolony	37	5.1 Úvod	65
2.7.3 Fenamáty	37	5.2 Historie	65
2.7.4 Deriváty kyseliny propionové	37		
2.7.5 Deriváty kyseliny octové	37		
2.7.6 Oxikamy	38		
2.7.7 Nekyseliny	39		
2.7.8 Deriváty sulfonanilidů	39		
2.7.9 Koxiby	39		
2.8 Dávkování	40		
2.9 Galenické formy	40		

5.3 Chemická struktura a definice	65	7.8.3 Zánětlivé myopatie	97
5.4 Mechanismus účinku	66	7.9 Závěr	97
5.4.1 Autoimunitní onemocnění	66	Literatura	97
5.4.2 Další účinky antimalarik	67		
5.5 Farmakokinetika	67	8 Zlato	101
5.6 Indikace	67	<i>Ctibor Dostál</i>	
5.6.1 Revmatoidní artritida	67	8.1 Úvod	101
5.6.2 Juvenilní idiopatická artritida	69	8.2 Farmakologie zlata	101
5.6.3 Systémový lupus erythematodes	69	8.3 Farmakokinetika a mechanismus účinku	102
5.6.4 Sjögrenův syndrom	69	8.4 Klinická aplikace	102
5.6.5 Psoriatická artritida	69	8.4.1 Výběr nemocných	102
5.6.6 Další možné indikace antimalarik	70	8.4.2 Účinnost	102
5.7 Nežádoucí účinky	70	8.4.3 Dávkování	103
5.7.1 Oční nežádoucí účinky	71	8.4.4 Perorální forma podávání zlata	103
5.8 Dávkování	72	8.5 Nežádoucí účinky	103
5.9 Monitorování bezpečnosti léčby	73	8.6 Závěr	103
5.10 Závěr	74	Literatura	104
Literatura	74		
6 Sulfasalazin	79	9 Cyklofosfamid	105
<i>Karel Pavelka</i>		<i>Ctibor Dostál</i>	
6.1 Úvod	79	9.1 Úvod	105
6.2 Historie	79	9.2 Mechanismus účinku a farmakokinetika	105
6.3 Chemické složení	79	9.3 Indikace	106
6.4 Farmakokinetika	80	9.3.1 Systémový lupus erythematodes	106
6.5 Mechanismus účinku	80	9.3.2 Další systémová onemocnění	107
6.6 Klinická aplikace sulfasalazinu u revmatických onemocnění	81	9.4 Klinická aplikace	108
6.6.1 Revmatoidní artritida	81	9.4.1 Výběr nemocných	108
6.6.2 Juvenilní idiopatická artritida	87	9.4.2 Dávkování	108
6.6.3 Ankylozující spondylitida	87	9.5 Nežádoucí účinky	110
6.6.4 Psoriatická artritida	87	9.6 Závěr	110
6.6.5 Reaktivní artritidy	87	Literatura	110
6.7 Závěr	87		
Literatura	88	10 Azathioprin	113
7 Metotrexát	91	<i>Ctibor Dostál</i>	
<i>Karel Pavelka</i>		10.1 Úvod	113
7.1 Úvod	91	10.2 Farmakologie a farmakokinetika	113
7.2 Mechanismus účinku	91	10.3 Klinická aplikace a indikace	113
7.3 Farmakokinetika	91	10.3.1 Systémový lupus erythematodes	114
7.4 Interakce	92	10.4 Lékové interakce	114
7.5 Klinická účinnost	92	10.5 Kontraindikace	114
7.6 Kombinovaná léčba	92	10.6 Nežádoucí účinky	114
7.7 Nežádoucí účinky	94	10.7 Závěr	115
7.7.1 Pulmonální toxicita	94	Literatura	115
7.7.2 Hepatální toxicita	95		
7.7.3 Další nežádoucí účinky	96	11 Cyklosporin	117
7.7.4 Teratogenita a onkogenita	97	<i>Karel Pavelka, Ctibor Dostál,</i> <i>Kateřina Jarošová, Jiří Štolfa</i>	
7.8 Další indikace metotrexátu	97	11.1 Úvod	117
7.8.1 Psoriatická artritida	97	11.2 Mechanismus účinku	118
7.8.2 Juvenilní idiopatická artritida	97	11.3 Metabolismus	119
		11.4 Farmakokinetika	119
		11.5 Nežádoucí účinky	120

11.6 Dávkování	120	15.3 Účinky na buněčné a molekulární úrovni	171
11.7 Interakce	121	15.4 Farmakologie a léčebné užití	171
11.8 Léčebné použití cyklosporinu u autoimunitních onemocnění	121	15.5 Nežádoucí účinky	173
11.8.1 Revmatoidní artritida	121	15.6 Závěr	173
11.8.2 Systémový lupus erythematoses	127	Literatura	174
11.8.3 Juvenilní idiopatická artritida	132		
11.8.4 Psoriatická artritida	133		
Literatura	135		
12 Leflunomid	141	16 Intraartikulární léčba glukokortikoidy a radionuklidy	175
<i>Karel Pavelka</i>		<i>Zuzana Urbanová</i>	
12.1 Úvod	141	16.1 Úvod	175
12.2 Chemické složení a mechanismus účinku	141	16.2 Indikace nitrokloubního podávání léků	175
12.3 Farmakokinetika	142	16.3 Kontraindikace intraartikulární léčby	175
12.4 Klinická účinnost	143	16.4 Léčebné přípravky	176
12.5 Nežádoucí účinky léčby	143	16.4.1 Glukokortikoidy	176
12.6 Monitorování bezpečnosti léčby	144	16.4.2 Lokální anestetika	178
12.7 Další indikace leflunomidu	144	16.4.3 Chemické látky	178
Literatura	144	16.4.4 Radioizotopy	178
		16.4.5 Další látky k intraartikulární aplikaci	179
		16.5 Technika intraartikulární punkce	179
		Literatura	181
13 TNF blokující léky	147	17 Intraartikulární léčba kyselinou hyaluronovou	183
<i>Karel Pavelka, Jiří Vencovský, Dana Tegzová</i>		<i>Karel Pavelka</i>	
13.1 Úvod	147	17.1 Úvod	183
13.2 Mechanismus účinku, farmakokinetika a farmakologie	148	17.2 Charakteristika endogenního hyaluronanu	183
13.3 Klinická aplikace TNF blokujících léků u revmatických onemocnění	153	17.3 Mechanismus působení nitrokloubních hyaluronanů	183
13.3.1 Indikace u revmatoidní artritidy v České republice	154	17.4 Klinická účinnost nitrokloubních hyaluronanů	184
13.3.2 Indikace u spondylartritid	155	17.4.1 Symptomatická účinnost	184
13.4 Bezpečnost TNF blokující léčby	157	17.4.2 Strukturální efekt	189
13.4.1 Infuzní reakce a reakce v místech vpichu	157	17.5 Bezpečnost a snášenlivost	191
13.4.2 Autoimunitní projevy	157	17.6 Závěr	191
13.4.3 Neurologické komplikace	157	Literatura	192
13.4.4 Hematologické komplikace	158		
13.4.5 Kardiovaskulární komplikace	158	18 Farmakoterapie revmatických chorob v graviditě a v laktaci	195
13.4.6 Karcinogenita	158	<i>Dana Tegzová</i>	
13.4.7 Infekční komplikace	158	18.1 Úvod	195
13.5 Závěr	162	18.2 Terapie revmatických chorob v graviditě a laktaci	195
Literatura	162	18.3 Klinické užití antirevmatických léčiv v graviditě a laktaci	197
14 Perspektivy biologické terapie u revmatoidní artritidy	165	18.3.1 Nesteroidní antirevmatika	197
<i>Jiří Vencovský</i>		18.3.2 Glukokortikoidy	197
Literatura	167	18.3.3 Chorobu modifikující léky revmatoidní artritidy	197
15 Glukokortikoidy	169	18.3.4 TNF- α blokující léčba	199
<i>Ctibor Dostál</i>		18.3.5 Antikoagulační a antiagregační léčba	199
15.1 Úvod	169	18.4 Závěr	200
15.2 Fyziologie glukokortikoidů	170	Literatura	200

19 Farmakoterapie revmatických chorob ve stáří 203*Marta Olejárová*

19.1 Úvod	203
19.2 Obecné aspekty farmakoterapie ve stáří	203
19.3 Klinické užití antirevmatických léčiv ve stáří ...	204
19.3.1 Analgetika-antipyretika	204
19.3.2 Opioidy	204
19.3.3 Nesteroidní antirevmatika	204
19.3.4 Glukokortikoidy	205
19.3.5 Kolchicin a allopurinol	205
19.3.6 Chorobu modifikující léky revmatoidní artritidy	205
19.3.7 Biologická léčba	206
19.3.8 Symptomatické léky osteoartrózy s dlouhodobým efektem	206
19.4 Obecná doporučení pro praxi	207
Literatura	207

20 Experimentální způsoby léčby 209*Radim Bečvář*

20.1 Úvod	209
20.2 Autologní transplantace kmenových buněk	209
20.3 Plazmaferéza a extrakorporální imunoabsorpce	210
20.4 Léčba megadávkami polyvalentního imunoglobulinu	211
Literatura	211

SPECIÁLNÍ ČÁST**21 Terapie revmatoidní artritidy 215***Karel Pavelka*

21.1 Úvod	215
21.2 Cíle léčby	216
21.3 Předpoklady správné léčby RA	216
21.4 Nefarmakologická léčba revmatoidní artritidy	218
21.5 Farmakologická léčba revmatoidní artritidy	218
21.5.1 Nesteroidní antirevmatika	218
21.5.2 Chorobu modifikující léky revmatoidní artritidy	219
21.5.3 Glukokortikoidy	225
21.6 Chirurgická léčba RA	226
21.7 Závěr	226
Literatura	227

22 Terapie juvenilní idiopatické artritidy 231*Kateřina Jarošová*

22.1 Úvod	231
22.2 Farmakologická léčba JIA	231

22.2.1 Nesteroidní antirevmatika	231
22.2.2 Chorobu modifikující léky	232
22.2.3 Glukokortikoidy	233
22.2.4 Biologické léky	233

Literatura	234
------------------	-----

23 Terapie systémového lupus erythematoses ... 237*Čtibor Dostál*

23.1 Úvod	237
23.2 Farmakologická léčba SLE	238
23.2.1 Nesteroidní antirevmatika	238
23.2.2 Glukokortikoidy	240
23.2.3 Antimalarika	242
23.2.4 Azathioprin	243
23.2.5 Cyklofosfamid	244
23.2.6 Metotrexát	246
23.2.7 Cyklosporin A	247
23.2.8 Koncentrované imunoglobuliny	247
23.2.9 Hormonální léky	248
23.2.10 Mykofenolát mofetil	249
23.2.11 Biologická léčba	249
23.2.12 Imunoablační léčba	249
23.3 Další alternativy léčby SLE	249
23.3.1 Plazmaferéza	249
23.3.2 Celotělové rentgenové ozáření lymfatické tkáně	249
23.3.3 Transplantace kostní dřeně	250
23.4 Závěr	250
Literatura	250

24 Terapie antifosfolipidového syndromu 253*Čtibor Dostál*

24.1 Úvod	253
24.2 Farmakologická léčba APS	253
Literatura	255

25 Terapie systémové sklerodermie 257*Radim Bečvář*

25.1 Úvod	257
25.2 Celková medikamentózní léčba	258
25.2.1 Vazoaktivní léky	258
25.2.2 Chorobu modifikující léky	260
25.2.3 Biologická léčba	261
25.2.4 Hormonální přípravky	262
25.2.5 Transplantace autologních kmenových buněk	263
25.2.6 Další látky	263
25.3 Organově specifická léčba	264
25.3.1 Kůže	264
25.3.2 Muskuloskeletální systém	264
25.3.3 Gastrointestinální trakt	264
25.3.4 Plíce	265

25.3.5 Srdce	266	29.3 Standardní léčba	288
25.3.6 Ledviny	266	29.4 Alternativní možnosti léčby	289
Literatura	266	29.5 Závěr	289
		Literatura	289
26 Terapie idiopatických zánětlivých myopatií	271	30 Terapie Sjögrenova syndromu	291
<i>Jiří Vencovský</i>		<i>Dagmar Mičková, Josef Rovenský, Vera Mlynáriková</i>	
26.1 Úvod	271	30.1 Úvod	291
26.2 Farmakologická léčba IZM	271	30.2 Farmakologická léčba a další opatření	291
26.2.1 Glukokortikoidy	273	Literatura	293
26.2.2 Imunosupresivní léky	273		
26.2.3 Intravenózní imunoglobuliny a aferéza, ozáření	274	31 Terapie relabující polycondritidy	295
26.2.4 Biologická léčba	275	<i>Radim Bečvář</i>	
26.2.5 Léčba extramuskulárních projevů	275	31.1 Úvod	295
26.3 Rehabilitace	275	31.2 Farmakologická léčba	295
Literatura	276	31.2.1 Imunosupresivní léčba	295
		31.2.2 Biologická léčba	295
27 Terapie smíšeného onemocnění pojiva	277	Literatura	295
<i>Radim Bečvář</i>			
27.1 Úvod	277	32 Terapie revmatické polymyalgie a temporální arteriitidy	297
27.2 Léčba	278	<i>Karel Pavelka</i>	
Literatura	278	32.1 Úvod	297
		32.2 Farmakologická léčba revmatické polymyalgie	297
28 Vaskulitidy	279	32.3 Terapie temporální arteriitidy	299
<i>Radim Bečvář</i>		32.4 Závěr	300
28.1 Úvod	279	Literatura	300
28.2 Vaskulitidy velkých cév	280		
28.2.1 Obrovskobuněčná arteriitida (arteriitis temporalis)	280	33 Terapie spondylartritid	301
28.2.2 Takayasuova arteriitida	280	<i>Jiří Štolfa</i>	
28.3 Vaskulitidy středních cév	280	33.1 Úvod	301
28.3.1 Polyarteriitis nodosa	280	33.2 Léčba ankylozující spondylitidy	301
28.3.2 Kawasakiho syndrom	281	33.2.1 Nesteroidní antirevmatika	303
28.4 Vaskulitidy malých cév	282	33.2.2 Chorobu modifikující léky	304
28.4.1 Behçetova nemoc	282	33.2.3 Glukokortikoidy	305
28.4.2 Henochova-Schönleinova purpura	282	33.2.4 Biologická léčba	306
28.4.3 Esenciální smíšená kryoglobulinemie	283	33.2.5 Ostatní léky	307
28.4.4 Chronická urtikariální vaskulitida	283	33.2.6 Strategie léčby ankylozující spondylitidy	307
28.4.5 Thromboangiitis obliterans (morbus Buerger)	283	33.3 Léčba psoriatické artritidy	307
28.4.6 Primární angiiitida centrálního nervového systému	284	33.3.1 Nesteroidní antirevmatika	309
28.4.7 Polékové vaskulitidy	284	33.3.2 Chorobu modifikující léky	309
Literatura	284	33.3.3 Glukokortikoidy	315
		33.3.4 Biologická léčba	315
		33.3.5 Strategie léčby psoriatické artritidy ..	318
29 Terapie ANCA-pozitivní systémové vaskulitidy	287	33.4 Léčba enteropatických spondylartritid	318
<i>Vladimír Tesař</i>		33.4.1 Nesteroidní antirevmatika	318
29.1 Úvod	287	33.4.2 Chorobu modifikující léky	319
29.2 Prognóza ANCA-pozitivní vaskulitidy	287	33.4.3 Glukokortikoidy	320
		33.4.4 Biologická léčba	320

33.4.5 Strategie léčby enteropatických spondylartritid	320	36 Terapie dny	345
33.5 Léčba nediferencovaných spondylartritid	320	<i>Karel Pavelka</i>	
33.5.1 Zkušenosti s léčbou nediferencovaných spondylartritid inhibitory TNF- α	321	36.1 Úvod	345
33.5.2 Strategie léčby nediferencovaných spondylartritid	322	36.2 Farmakologická léčba dny	346
33.6 Léčba reaktivních artritid	322	36.2.1 Terapie akutního dnaveho záchvatu ...	346
33.6.1 Nesteroidní antirevmatika	322	36.2.2 Léčba v období interkritické a chronické dny	348
33.6.2 Glukokortikoidy	322	36.3 Prevence	349
33.6.3 Chorobu modifikující léky	323	36.4 Medikamentózní profylaktická léčba	349
33.6.4 Antibiotická léčba	323	36.5 Terapie asymptomatické hyperurikemie	349
33.6.5 Strategie léčby reaktivní artritidy	324	36.6 Terapie nemoci z ukládání krystalů CaPPD	350
Literatura	325	Literatura	350
34 Terapie lymeské artritidy	335	37 Terapie osteoartrózy	353
<i>Helena Dejmková</i>		<i>Karel Pavelka</i>	
34.1 Úvod	335	37.1 Úvod	353
34.2 Farmakologická léčba LA	336	37.2 Předpoklady správné léčby OA	353
34.2.1 1. stadium – stadium časné lokalizované infekce	336	37.2.1 Opatření před zahájením léčby	353
34.2.2 2. stadium – stadium časné diseminace	336	37.2.2 Posouzení dalších faktorů	355
34.2.3 3. stadium – stadium přetrvávající infekce	336	37.3 Stanovení léčebného plánu	355
34.3 Profylaxe	337	37.4 Nefarmakologická léčba	355
34.3.1 Profylaxe režimová	337	37.5 Farmakologická léčba bolesti	356
34.3.2 Chemoprofylaxe	337	37.5.1 Neopioidní analgetika	356
34.4 Vakcinace	338	37.5.2 Opioidní analgetika	357
Literatura	338	37.5.3 Nesteroidní antirevmatika	357
35 Terapie revmatické horečky	341	37.5.4 Lokální léčba	359
<i>Zbyněk Hrnčíř</i>		37.5.5 Symptomaticky pomalu působící léky u OA	359
35.1 Úvod	341	Literatura	368
35.2 Přístup k terapii akutní ataky revmatické horečky	341	38 Terapie postklimakterické osteoporózy	373
35.2.1 Klid na lůžku	341	<i>Jaroslav Hrba</i>	
35.2.2 Antimikrobiální terapie	341	38.1 Úvod	373
35.2.3 Analgetika a nesteroidní antirevmatika	342	38.2 Diagnostika osteoporózy	374
35.2.4 Glukokortikoidy	342	38.3 Léčba postklimakterické osteoporózy	374
35.3 Prevence revmatické horečky	342	38.3.1 Bisfosfonáty	375
35.3.1 Primární prevence	342	38.3.2 Kalcitonin	376
35.3.2 Sekundární prevence	342	38.3.3 Estrogeny	376
35.4 Profylaxe infekční endokarditidy	342	38.3.4 Selektivní modulátory estrogenových receptorů	378
35.5 Antistreptokokové vakcíny	343	38.3.5 Selektivní regulátory tkáňového působení estrogenů	379
Literatura	343	38.3.6 Fluor	379
		38.3.7 Parathormon	379
		38.3.8 Kalcium a vitamin D	380
		38.3.9 Další perspektivní léky	381
		38.4 Volba terapie	381
		38.5 Monitorování léčby	383
		38.6 Závěr	383
		Literatura	384

39 Terapie glukokortikoidy indukované osteoporózy 387	
<i>Olga Růžičková, Tomáš Zitko, Karel Pavelka</i>	
39.1 Úvod 387	
39.2 Patogeneze glukokortikoidy indukované osteoporózy 388	
39.3 Prevence a léčba kostní ztráty při léčbě glukokortikoidy 388	
39.3.1 Kalcium a vitamin D 392	
39.3.2 Bisfosfonáty 392	
39.3.3 Hormonální substituční terapie estrogeny a testosteronem 393	
39.3.4 Kalcitonin 394	
39.3.5 Léky s anabolickým účinkem 394	
39.4 Závěr 395	
Literatura 396	
40 Terapie mimokloubního revmatismu 399	
<i>Hana Jarošová, Helena Tauchmannová</i>	
40.1 Úvod 399	
40.2 Mimokloubní onemocnění v oblasti ramene 399	
40.2.1 Impingement syndrom 399	
40.2.2 Periarthropathia humeroscapularis subacuta, chronica 400	
40.2.3 Periarthropathia humeroscapularis acuta (bursitis subacromialis) 400	
40.2.4 Periarthropathia humeroscapularis ankylosans (syndrom „zmrzlého ramene“) 400	
40.2.5 Periarthropathia pseudoparalytica 400	
40.3 Mimokloubní onemocnění v oblasti lokte 401	
40.3.1 Bursitis olecrani 401	
40.3.2 Epikondylitidy 401	
40.3.3 Pronátorový syndrom 401	
40.4 Mimokloubní onemocnění v oblasti zápěstí a ruky 402	
40.4.1 De Quervainova tenosynovitida 402	
40.4.2 Dupuytrenova kontraktura 402	
40.4.3 Tendovaginitidy flexorů prstů 402	
40.4.4 Útlakový syndrom karpálního tunelu 402	
40.5 Mimokloubní onemocnění v oblasti kyčelního kloubu 403	
40.5.1 Periarthropathia coxae – bolestivá kyčel 403	
40.5.2 Tendinitida adduktorů stehna 403	
40.5.3 Tenofasciitida m. tensor fasciae latae 403	
40.6 Mimokloubní onemocnění v oblasti kolena 404	
40.6.1 Tendinitis patellaris 404	
40.6.2 Tendinitis anserina 404	
40.6.3 Bursitis prepatellaris 404	
40.6.4 Bursitis infrapatellaris 404	
40.6.5 Bursitis anserina 404	
40.6.6 Bursitis poplitei – Bakerova cysta 404	
40.6.7 Plica syndrom 405	
40.6.8 Hoffovo těleso 405	
40.7 Mimokloubní onemocnění v oblasti hlezna a nohy 405	
40.7.1 Tendinitidy a tendovaginitidy 405	
40.7.2 Tendinitis Achillei 405	
40.7.3 Adhezivní kapsulitida hlezna 405	
40.7.4 Bolestivá pata 406	
40.7.5 Plantární fasciitida 406	
40.7.6 Metatarzalgie 406	
40.7.7 Kompresivní syndrom tarsálního tunelu 406	
40.8 Lokalizovaná myofasciální bolest 406	
40.9 Temporomandibulární bolestivý syndrom 407	
40.10 Low back pain (bolesti v kříži) 407	
40.10.1 Lumbago 407	
40.10.2 Bolestivý syndrom s kořenovým drážděním 407	
40.10.3 Neurogenní klaudikace 408	
40.10.4 Chronický low back pain 408	
40.10.5 Kostní bolest 409	
40.10.6 Zánětlivá křížová bolest 409	
40.10.7 Failed back surgery syndrome 409	
Literatura 409	
41 Terapie fibromyalgie 413	
<i>Zbyněk Hrnčíř</i>	
41.1 Úvod 413	
41.2 Klinické projevy a diagnostika 413	
41.3 Nefarmakologická léčba FM 413	
41.4 Farmakologická léčba FM 414	
41.4.1 Patofyziologické předpoklady pro farmakoterapii FM 414	
41.4.2 Přístupy k farmakoterapii FM 414	
41.5 Hodnocení odpovědi na terapii FM 415	
Literatura 415	
42 Terapie algodystrofického syndromu 417	
<i>Andrea Pavelková</i>	
42.1 Úvod 417	
42.2 Klinické projevy 417	
42.3 Patofyziologie 418	
42.4 Diagnostika 418	
42.5 Farmakologická léčba CRPS 419	
42.6 Další možnosti léčby CRPS 419	
42.7 Závěr 420	
Literatura 420	
Rejstřík 423	

Přehled použitých zkratek

AA	– kyselina arachidonová
ACE	– angiotenzin konvertující enzym
ACEI	– ACE-inhibitory – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
ACR	– Americká kolej revmatologů (American College of Rheumatology)
ACTH	– adrenokortikotropní hormon
ADH	– antidiuretický hormon
AICAR	– 5-aminoimidazol-karboxamid-ribonukleotid-transformyláza
AIDS	– syndrom získaného imunodeficitu
AIMS	– Arthritis Impact Measurement Scale
AIO	– autoimunitní onemocnění
AISLP	– Automatizovaný informační systém léčivých přípravků
ALP	– alkalická fosfatáza
ALT	– alaninaminotransferáza
ANA	– antinukleární protilátky
ANCA	– protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů (antineutrophil cytoplasmic antibodies)
anti-ENA	– extrahovatelný nukleární antigen
anti-U1 RNP	– protilátky proti U1 ribonukleoproteinu
aPL	– antifosfolipidové protilátky
APS	– antifosfolipidový syndrom
ARAMIS	– Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System
AS	– ankylozující spondylitida
ASA	– kyselina acetylsalicylová
ASAS	– AS Assessment Study Group
AST	– aspartát-aminotransferáza
ATB	– antibiotikum, antibiotický
ATTRA	– anti-TNF terapie revmatoidní artritidy
AZA	– azathioprin
BASDAI	– Bath ankylosing spondylitis disease activity index
BASFI	– Bath ankylosing spondylitis functional index
Bb	– Borrelia burgdorferi
BCG	– Bacillus Calmette-Guérin
bFGF	– bazický růstový faktor fibroblastů
BK	– Kochův bacil
BMC	– obsah kostního minerálu (bone mineral content)
BMD	– denzita kostního minerálu (bone mineral density)
BN	– Behçetova nemoc
BUA	– širokopásmový útlum ultrazvuku (broadband ultrasound attenuation)

BVAS	– birminghamské skóre aktivity vaskulitidy
cAMP	– cyklický adenosin monofosfát
CDC	– Centrum for Disease Controll
CFM	– cyklofosamid
CI	– interval spolehlivosti
CK	– kreatinkináza
CMV	– cytomegalovirus
CNS	– centrální nervový systém
COX	– cyklooxygenáza
CQ	– chlorochin
CR	– kontrolované uvolňování (controlled release)
CREST-syndrom	– kalcinóza, Raynaudův fenomén, hypomotilita ezofágu, sklerodaktylie, teleangiektázie
CRP	– C-reaktivní protein
CRPS	– komplexní regionální bolestivý syndrom (complex regional pain syndrome)
CS	– chondroitin sulfát
CsA	– cyklosporin A
CSS	– syndrom Churga-Straussové
ČRS	– Česká revmatologická společnost
DAS	– disease activity score
DC-ART	– choroby kontrolující antirevmatická léčba (disease controlling antirheumatic therapy)
DHCO	– desethrylhydroxychlorochin
DHEA	– dehydroepiandrosteron
DHFR	– dihydrofolát-reduktáza
DLCO	– difuzní kapacita plic pro CO
DM	– dermatomyozitida
DMARDs	– choroby modifikující léky revmatoidní artritidy (disease modifying antirheumatic drugs)
DMOADs	– strukturu (chorobu) modifikující léky osteoartrózy (disease modifying osteoarthritis drugs)
DNA	– deoxyribonukleová kyselina
D-Pen	– D-penicilamin
dsDNA	– dvouvláknová deoxyribonukleová kyselina
DXA	– dvouenergetická rentgenová absorpciometrie
EA	– enteropatická artritida
EAR	– mimokloubní revmatismus (extraarticular rheumatism)
ECM	– extracelulární matrix
EDTA	– etylen diamín tetraoctová kyselina (ethylene diamine tetraacetic acid)
EM	– erythema migrans
EMEA	– Evropská lékařská regulační agentura (European Medicinal Evaluation Agency)
EMG	– elektromyografie
EN	– rozpustné ve střevě (enteric coated)
EOA	– erozivní osteoartróza
EPSPA	– enteropatická spondylartritida
ERT	– substituční estrogenová terapie (estrogen replacement therapy)
ESK	– esenciální smíšená kryoglobulinemie
ESSG	– Evropská skupina pro studium spondylartritid (European Spondyloarthritis Study Group)
ETA	– etanercept
EULAR	– Evropská liga proti revmatismu (European League Against Rheumatism)
FDA	– Food and Drug Administration
FM	– fibromyalgie

FVC	– forsírovaný expirační objem
FW	– sedimentace erytrocytů
G-6PD	– glukozo-6-fosfát-dehydrogenáza
GD	– gastroduodenum
GF	– glomerulární filtrace
GI	– gastrointestinální
GIOP	– glukokortikoidy indukovaná osteoporóza
GIT	– gastrointestinální trakt
GK	– glukokortikoidy
GM-CSF	– růstový faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (granulocyte-macrophage colony stimulating factor)
GMT	– gamaglutamyl transferáza
GP	– glykoprotein
GS	– glukosamin sulfát
HACA	– lidské antichimerické protilátky (human antichimeric antibodies)
HAQ	– Health assessment questionnaire (funkční dotazník)
HBV	– virus hepatitidy B
HC	– hydrochlorin
HCQ	– hydroxychlorochin
HCV	– virus hepatitidy C
HDL	– lipoproteiny s vysokou hustotou
HIV	– virus lidské imunodeficiencie
HLA	– lidské leukocytární antigeny (human leucocyte antigens)
HP	– Helicobacter pylori
HRCT	– výpočetní tomografie s vysokým rozlišením (high resolution computed tomography)
HRT	– substituční hormonální terapie (hormon replacement therapy)
HSCT	– transplantace krvetvorných kmenových buněk (haematopoetic stem cell transplantation)
HSP	– Henochova-Schönleinova purpura
IBM	– myozitida s inkluzními tělísky
IFN	– interferon
IgA	– imunoglobulin A
IgM	– imunoglobulin M
ICHS	– ischemická choroba srdeční
IL-1	– interleukin-1
IL-1Ra	– antagonist receptoru pro IL-1
IL-6	– interleukin-6
IL-6R	– receptor pro IL-6
ILAR	– Světová liga proti revmatismu (International League Against Rheumatism)
INH	– izoniazid
INR	– International Normalization Ratio
ISK	– index of severity of knee
IVIG	– intravenózní imunoglobuliny
IZM	– idiopatické zánětlivé myopatie
JIA	– juvenilní idiopatická artritida
JT	– jaterní testy
KH	– kyselina hyaluronová
KS	– Kawasakiho syndrom
LA	– lymeská artritida
Lb	– lymeská borrelióza
LCR	– ligázová řetězová reakce (ligase chain reaction)
LDL	– lipoproteiny s nízkou hustotou

LFA	– lymphocyte function associated antigen
LP	– kontrolované uvolňování (controlled release)
LT	– leukotrien
MCP	– metakarpofalangeální
MCTD	– smíšené onemocnění pojiva (mixed connective tissue disease)
MMP	– metaloproteinázy
MPA	– mikroskopická polyarteritida
MR	– magnetická rezonance
mRNA	– informační RNA (messenger RNA)
MTP	– metatarzofalangeální
MTX	– metotrexát
ndSpA	– nediferencovaná spondylartritida
NF- κ B	– nukleární faktor kappa B
NIH	– Národní ústav zdraví (National Institute of Health)
NMDA	– N-metyl-aspartát
NNT	– počet pacientů, které je třeba léčit (number needed to treat)
NSA	– nesteroidní antirevmatika
NYHA-klasifikace	– hodnocení srdečního selhání podle kritérií New York Heart Association
OA	– osteoartróza
OBA	– obrovskobuněčná arteritida
OK	– okultní krvácení
OR	– odds ratio
p. r.	– patientské roky
PAN	– polyarteritis nodosa
PAS	– kyselina 5-aminosalicylová
PASI	– psoriasis area and severity index
PBM	– množství kostní hmoty (peak bone mass)
PDGF	– růstový faktor odvozený od destiček (platelet-derived growth factor)
PECAM-1	– destičkové a endoteliální adhezivní molekuly-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1)
PG	– prostaglandin
PGH-syntetáza	– prostaglandin-H syntetáza
PIP	– proximální interfalangeální
PL	– fosfolipáza
PM	– polymyozitida
PM/DM	– polymyozitida a dermatomyozitida
PMR	– polymyalgia rheumatica
PPD	– tuberkulinový test (purified protein derivative)
PRF	– primární Raynaudův fenomén
PsA	– psoriatická artritida
PsARC	– psoriatic arthritis response criteria
PTH	– parathormon
PUB	– perforace, ulcerace, krvácení (perforations, ulcerations, bleeding)
PUVA	– psoralen a dlouhovlnné UV záření A
QCT	– kvantitativní výpočetní tomografie
QUS	– kvantitativní ultrasonometrie
RA	– revmatoidní artritida
RAF	– reaktanty akutní fáze
RC	– radiokarpální
ReA	– reaktivní artritida
RES	– retikuloendotelový systém
RF	– revmatoidní faktory

RFS	– Raynaudův fenomén při systémové sklerodermii
RH	– revmatická horečka
RPC	– relabující polychondritida
RR	– relativní riziko
RSD	– reflexní sympatická dystrofie
SAARDs	– pomalu působící léky u revmatoidní artritidy (slow acting antirheumatic drugs) = DMARDs
SADOA	– dlouhodobě působící léky u osteoartrózy (slow acting drugs of OA)
SAIR	– akutní zánětlivá reakce
SAS	– sulfasalazin
SD	– směrodatná odchylka (standard deviation)
SERMs	– selektivní modulatory estrogenových receptorů (selective estrogen receptor modulators)
SI	– sakroiliakální
sIL-2R	– solubilní receptor pro IL-2
SIR	– standardní incidence (standard incidence ratio)
SLE	– systémový lupus erythematosus
SLEDAI	– index aktivity SLE (systemic lupus erythematosus – disease activity index)
SMOS	– Společnost pro metabolická onemocnění skeletu
SOS	– rychlost šíření ultrazvuku v kosti (speed of sound)
SPA	– jednofotonová rentgenová absorpciometrie (single-photon absorptionmetry)
SpA	– spondylartritida
SR	– pomalé uvolňování (slow release)
SSc	– systémová sklerodermie
STEARs	– selektivní regulatory tkáňového působení estrogenů (selective tissue estrogenic activity regulators)
sTNF-R	– solubilní TNF-receptor
SYSADOA	– symptomaticky pomalu působící léky u OA (symptomatic slow acting drugs of OA)
TA	– temporální arteriitida
TBC	– tuberkulóza
TCR	– T-buněčný receptor
TENS	– transkutánní elektroneurostimulace
TF	– tkáňový faktor (tissue factor)
TGF	– transformující růstový faktor (transforming growth factor)
TNF	– tumor nekrotizující faktor (tumor necrosis factor)
TRN	– tuberkulóza a respirační nemoci
TTS	– transdermální terapeutický systém
TX	– tromboxan
UC	– ulcerózní kolitida
VAS	– vizuální analogová škála
VDI	– vasculitis damage index
VEGF	– vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor)
WB	– Western blotová analýza
WG	– Wegenerova granulomatóza
WHO	– Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

Předmluva

Revmatická onemocnění, zejména chronické formy, postihují až patnáct procent populace. Akutní formou některého revmatického onemocnění (např. z oblasti revmatismu měkkých tkání) pak onemocní v průběhu života prakticky každý. Není proto překvapivé, že revmatická onemocnění jsou druhou nejčastější příčinou přiznání invalidního důchodu či velmi častou příčinou pracovní neschopnosti. Revmatická onemocnění vyvolávají disabilitu (zhoršenou funkční schopnost), jsou nejčastější příčinou chronické bolesti a značně zhoršují kvalitu života. Demografický vývoj navíc vede k tomu, že některých revmatických onemocnění dramatičtěji přibývá (např. osteoartrózy a osteoporózy).

Světová zdravotnická veřejnost si uvědomila závažnost onemocnění pohybového aparátu. Období 2000 až 2010 bylo vyhlášeno „dekádou kostí a kloubů“. Tuto iniciativu podporuje Světová zdravotnická organizace, řada vlád států mnoha kontinentů, dále stovky nevládních organizací. Hlavním cílem je zlepšit životní úděl nemocných s onemocněním pohybového aparátu. Jedním z prostředků, kterým chce uvedená iniciativa k tomuto cíli přispět, je prosazování nových terapeutických postupů etablovaných v klinické praxi na základě principů medicíny založené na důkazech.

Výzkum v revmatologii v posledních 20 letech neuvěřitelně pokročil, a to především zavedením nových metodik, zvláště molekulární biologie, genetického inženýrství, genomiky, proteomiky, zobrazovacích metod a některých dalších. Velmi jsme pokročili v pochopení patogeneze řady autoimunitních onemocnění i v procesech destrukce kloubní chrupavky. Devadesátá léta minulého století pak přinesla zcela nové generace léků, které značně zlepšily podmínky pro potlačení patologického imunitního procesu vedoucího k chronickému zánětu a kloubní destrukci. Jde o tzv. biologické léky pro léčbu revma-

toidní artritidy a spondylartritid, které blokují TNF nebo IL-1. Tyto léky působí rychle, klinicky mohutně a především zpomalují až zastavují rentgenovou progresi onemocnění. Nelze tedy mluvit již jen o léčbě symptomatické či choroby modifikující, ale o léčbě strukturální či choroby kontrolující. Obzvláště velký význam mají TNF blokující léky pro spondylartritidy, protože u této skupiny nemocí klasická DMARDs fungují velmi nedokonale.

Biologické léky však nejsou jediným pokrokem farmakoterapie v revmatologii. Velkým přínosem pro léčbu bolesti a zánětu byl objev dvou forem cyklooxygenázy na začátku devadesátých let. Vznikla nová generace nesteroidních antirevmatik – tzv. koxiby, které mají podstatně vylepšený gastrointestinální bezpečnostní profil. Velkého pokroku bylo dosaženo v oblasti časně detekce, monitorování průběhu a léčby osteoporózy. Revmatolog se kromě postmenopauzální osteoporózy denně setkává i s řadou forem osteoporózy sekundární, indukované především dlouhodobou aplikací glukokortikoidů. Možnost profylaxe a terapie této formy osteoporózy je dnes rovněž dostupná.

Popsané významné pokroky farmakoterapie revmatických onemocnění však mají i stinné stránky. Jednou z nich je především cena nových léků, která bývá v některých případech i řádově vyšší než u přípravků starších generací. Někdy je velmi obtížné přesvědčovat plátce o smysluplnosti financování této léčby, když není ovlivněn některý z klasických ukazatelů úrovně zdravotnictví, jako je úmrtnost či střední délka života. Je proto nutné provádět farmakoekonomické studie, které mohou prokázat, že léčba dražšími preparáty nemusí být pro společnost finálně ekonomicky nevýhodná. Udržením průběžnosti a obecně snížením tzv. nepřímých nákladů na péči o chronické revmatiky se dají ušetřit velké finanční prostředky, jak ukazují poslední výzkumy ve Spojených státech amerických.

Je úkolem zejména odborné společnosti revmatologů vypracovávat návody na aplikaci v první řadě nových léků, které by sloužily jako podklady pro rozhodování Kategorizační komise o úhradách těchto léků. Tyto návody mají především definovat pacienty a okolnosti, za kterých je možné tyto léky podávat a dosahovat nejen účinnosti těchto postupů, ale i jejich efektivity.

Naši knížku o farmakoterapii revmatických onemocnění jsme začali psát po vydání velké učebnice *Klinická revmatologie*, které se dostalo velkého ocenění ve formě dvou cen za nejlepší publikaci roku. Je naším přáním, aby i tato nová knížka, byť menší rozsahem, byla přijata stejně vlídně.

Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

OBECNÁ ČÁST

1 Analgetika

Tomáš Doležal

1.1 Úvod

Revmatická bolest nejčastěji začíná jako periferní zánětlivá bolest *nociceptivní* (dráždění periferních nocisenzorů), ale komplikované syndromy mohou mít také *neuropatickou* složku. Často se přidává *psychogenní* složka bolesti. V kloubní struktuře jsou nejčastějšími zdroji bolesti synovie, periartikulární struktury a kost. Je možné konstatovat, že intenzita bolesti nekoreluje s mírou strukturálních změn kloubních struktur a má mnohem těsnější vazbu na svalovou slabost, psychologické faktory nebo obezitu.

1.2 Patofyziologie bolesti

Po poškození periferní tkáně následuje vyplavení mnoha neurotransmiterů, které stimulují periferní nocisenzory, a vzruch je přenášen na první synapsi dráhy bolesti do zadních rohů míšních. Dnes je známo, že inhibitory cyklooxygenázy uplatňují velkou část svého analgetického účinku právě na této úrovni. Primárně jsou aktivovány NMDA-receptory *glutamátem* a NK-1-receptory *substancí P*. Aktivace těchto receptorů vede v postsynaptickém neuronu ke vzestupu intracelulárního kalcia a aktivaci fosfolipázy- A_2 (PLA $_2$), která uvolňuje kyselinu arachidonovou. Ta je substrátem pro cyklooxygenázu, která je klíčovým enzymem v syntéze prostaglandinů. Prostaglandiny (především PGE $_2$) prostřednictvím svých receptorů potencují přenos bolestivého impulsu několika mechanismy: zvýšeným uvolňováním neurotransmiterů na synapsích zadních rohů míšních, aktivací postsynaptických receptorů a inhibicí glycinergní transmise. V experimentálních modelech byl tento mechanismus potvrzen – intratékální aplikace

COX-inhibitorů potlačovala uvolnění PGE $_2$ vyvolané periferním poškozením nebo spinální aplikací NMDA či substance P [1].

Ve spinální míše jsou konstitutivně přítomny obě formy cyklooxygenázy, COX-1 a COX-2, zatímco na periférii je konstitutivně přítomna COX-1 a aktivita COX-2 je indukována lokálním poškozením tkáně. Podle současného stavu poznání hraje právě konstitutivní COX-2 na spinální úrovni dominantní roli v analgetickém účinku neopioidních analgetik. Nejsilnějším důkazem podporujícím tuto hypotézu je nález ekvivalentního analgetického účinku selektivních inhibitorů COX-2 a smíšených inhibitorů cyklooxygenázy.

Kloubní zánět je spojen s rozvojem bolesti zánětlivého typu, která vede k projevům primární hyperalgezie (snížení prahu bolesti v místě operace) a sekundární hyperalgezie (šíření této oblasti na přilehlé zdravé tkáně). Primární hyperalgezie je způsobena především tzv. *periferní senzitivizací*, procesem, kdy jsou nociceptory zaplaveny zánětlivými mediátory a je snížen práh citlivosti. Proces sekundární hyperalgezie, který je podmíněn tzv. *centrální senzitivizací*, se odehrává v zadních rozích míšních, na první synapsi dráhy bolesti. Dochází ke zvýšenému vyplavování glutamátu a aktivaci postsynaptických NMDA-receptorů, vyplavení substance P a aktivaci jejich NK-1-receptorů. Po aktivaci zmíněných receptorů nastává zvýšené uvolňování kyseliny arachidonové fosfolipázou- A_2 , která je substrátem pro cyklooxygenázy-1 a 2. V procesu zánětlivé bolesti hraje dominantní úlohu cyklooxygenáza-2, produkující prostaglandiny. Prostaglandiny (především PGE $_2$) retrogradně difundují a stimulují své receptory na presynaptické membráně. Následně nastává zvýšené uvolňování glutamátu a substance P a začarovaný kruh se uzavírá (obr. 1.1).