

Analgetiká - antipyretiká Protizápalové látky

Mgr. Lukáš Urban, Ústav farmakológie, UPJŠ LF

Analgetiká - antipyretiká

Nesteroidné protizápalové látky

- slabší analgetický účinok
- podstatne menej toxické
- antipyretický účinok → znižujú patologicke zvýšenú telesnú teplotu
- protizápalový (antiflogistický) účinok
- antireumatický účinok → potláčajú symptómy zápalu - vrátane reumatického
- antiagregačný účinok → znižujú agregáciu trombocytov
- mechanizmy týchto účinkov sa často prelínajú, majú spoločné mediátory

Zápal

- normálna, protektívna reakcia na poškodenie tkaniva
 - fyzickou traumou
 - chemikáliami
 - mikroorganizmami
- schopnosť organizmu **inaktivovať** alebo **zničiť** invadujúce mikroorganizmy, odstrániť iritanty a iniciovať reperáciu tkanív
- zápal môže byť za niektorých podmienok vrátane zosilnený → obranná reakcia môže spôsobiť progresívne poškodenie tkanív → nutné protizápalové resp. **imunosupresívne látky**

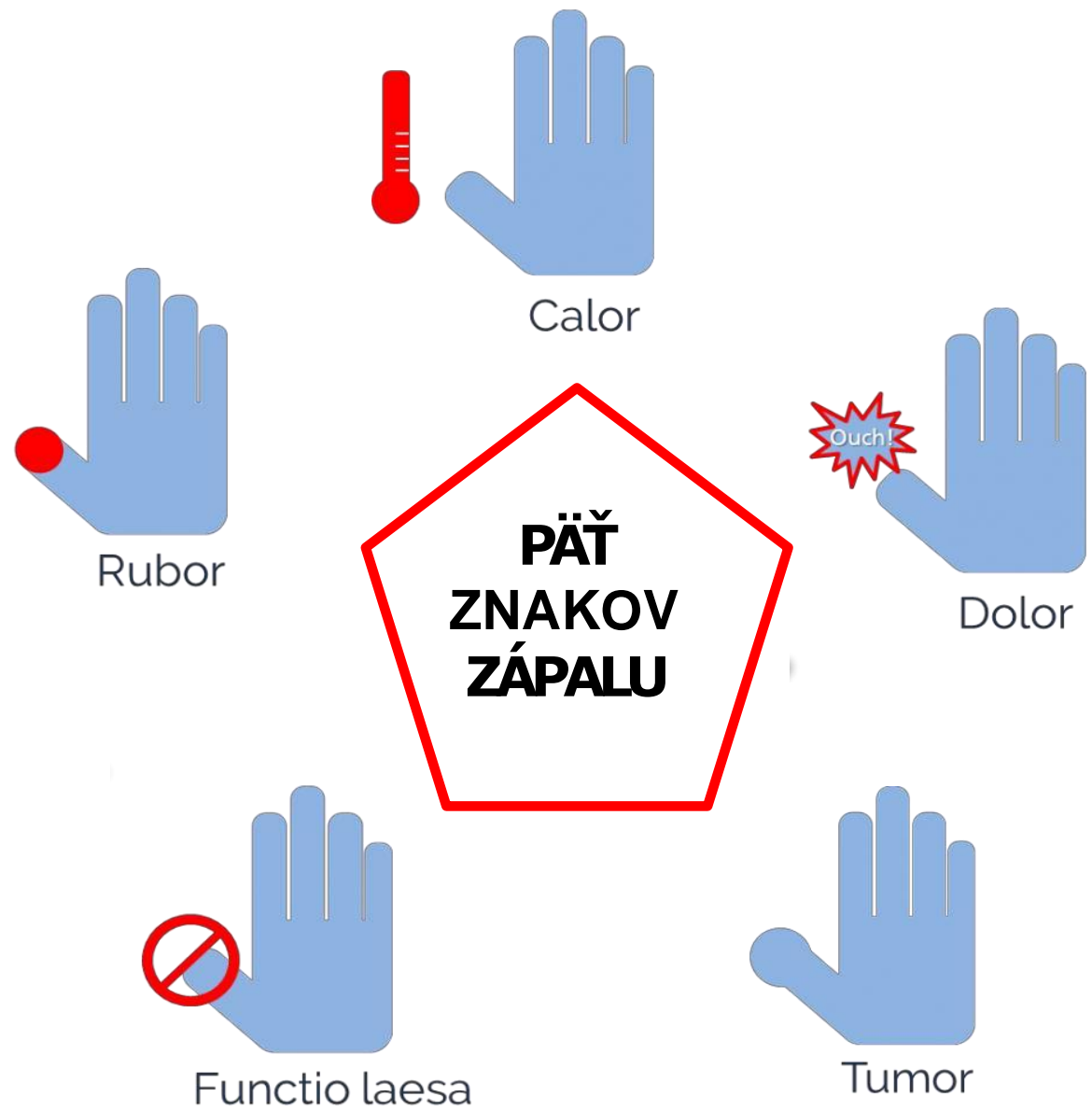
- **aktivácia imunokompetentných buniek úrazom alebo antigénmi**

- **zmena funkcie bunkových membrán**
 - uvoľňovanie lyzozomálnych enzýmov z leukocytov
 - z prekursorových zlúčenín enzýmami uvoľňovaná kyselina arachidónová a syntetizované rôzne eikozanoidy

- **znaky zápalu**
 - začervenanie
 - zvýšenie teploty
 - opuch
 - bolesť
 - poškodená funkcia

- **úloha** → vysporiadať sa s poškodením alebo obnoviť homeostázu a zabezpečiť prežitie organizmu → priviesť tekutinu, proteíny a bunky z krvnej cirkulácie do poškodených tkanív

- **mechanizmy:**
 - **vazodilatácia** → zvýšenie krvného prietoku v postihnutej oblasti (*rubor*), zvýšenie teploty (*calor*)
 - **zvýšená cievna permeabilita** → únik tekutiny a väčších molekúl z kapilár (*tumor*)
 - **bunková infiltrácia** → migrácia zápalových buniek do miesta poškodenia



Mediátory zápalu

- uložené v zásobných granulách (histamín) alebo vznikajú v priebehu pôsobenia noxy (eikozanoidy)
- odvodené od kyseliny arachidónovej → **eikozanoidy** (PG, LT, PGI, TX a PAF)
 - syntetizované *de novo* z fosfolipidov
- **prostanoidy** (PG, PGI a TX)
 - tvorba z cyklických endoperoxidov

Chemické mediátory

- v priebehu zápalu **sprostredkovávajú zápalovú odpoveď**
- sú zodpovedné za **klinické príznaky** spojené so zápalom
- aj keď existujú medzidruhové kvantitatívne rozdiely a tkaninové koncentrácie mediátorov sú rôzne, ich úloha v patofyziológii zápalu je prevažne rovnaká u všetkých druhov
- zdrojom mediátorov sú **leukocyty**
- ide o lyzozomálne a ďalšie enzýmy, granulárne mediátory → **histamín, sérotonín, eikozanoidy** (produkty metabolického cyklu **kyseliny arachidónovej**: prostaglandíny, leukotriény a i.), **PAF** (doštičky aktivujúci faktor), **kyslíkové radikály, cytokiníny**
- mediátory pochádzajúce z plazmy → **kiníny** (napr. bradykinín), komplement a z komplementu odvodené bielkoviny, **fibrinopeptidy**, ktoré sa uvoľňujú počas premeny fibrinogénu na fibrín a preteolýzy fibrínu na plazmín

Mediátory bolesti

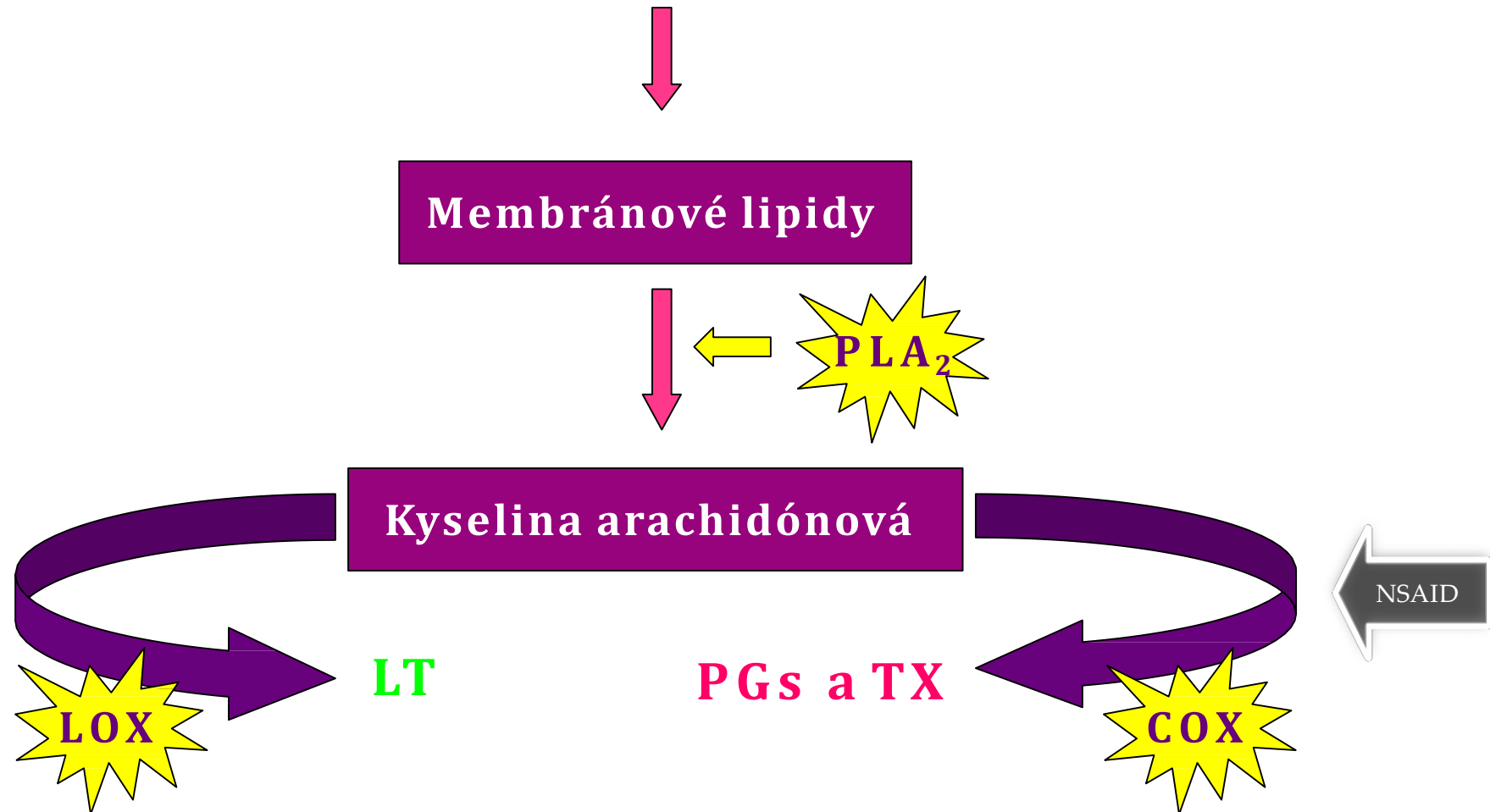
- bradykinín, histamín a eikozanoidy vznikajúce pri poškodení tkanív a zápale
- metabolity kyseliny arachidónovej ovplyvňujú centrum v hypotalame
→ horúčka
- pri antipyretickom účinku dochádza k nastaveniu regulačného bodu na normálnu teplotu → neupravujú stavy spojené s nadmerným príjmom alebo tvorbou tepla

Prostaglandíny

- lokálne mediátory
- produkované prakticky všetkými tkanivami
- účinkujú lokálne v mieste ich syntézy
- rýchlo metabolizované
- v cirkulácii stopové množstvá

Biosyntéza prostaglandínov (PGs)

chemická, fyzikálna, biologická stimulácia



❖ Funkcie v organizme

▪ PGD_2

- vazodilatácia, inhibícia agregácie Tc, relaxácia GIT,

▪ $\text{PGF}_{2\alpha}$

- kontrakcia maternice, bronchokonstrikcia, vazokonstrikcia v myometriu

▪ PGI_2

- vazodilatácia, inhibícia agregácie Tc

▪ TXA_2

- vazokonstrikcia, agregácia doštičiek

▪ PGE_2

- konstrikcia bronchov a GIT (EP_1 receptory)
- bronchodilatácia, vazodilatácia, relaxácia GIT, stimulácia sekrécie GIT (EP_2 receptory)
- inhibícia sekrécie HCl, kontrakcia t. čreva, zvýšenie sekrécie žalúdočného hlienu, inhibícia lipolýzy, zvýšenie tónusu gravidného uteru (EP_3 receptory)

❖ Úloha pri zápale

- pri zápale sa uvoľňujú hlavne PGE₂ produkované v cievach a lokálne v tkanive
- mastocyty uvoľňujú PGD₂
- pri chronickom zápale monocyty a makrofágy uvoľňujú aj PGE₂ a TXA₂
- PGE₂, PGI₂, PGD₂ majú výrazne vazodilatačné účinky (začervenanie, zvýšenie krvného prietoku v mieste akútneho zápalu)
- potencovanie účinku histamínu a bradykinínu a zvýšenie permeability postkapilárnych venúl
- potencovanie účinku bradykinínu → bolesť
- PGE₂ majú úlohu pri zvýšení telesnej teploty

Izoformy cyklooxygenázy

▪ COX 1

- konštitučný enzým
- v organizme vytvára eikozanoidy za fyziologických podmienok
- tieto mediátory majú **ochrannú úlohu** (žalúdočná sliznica, zaisťujú prietok obličkami, umožňujú agregáciu trombocytov)

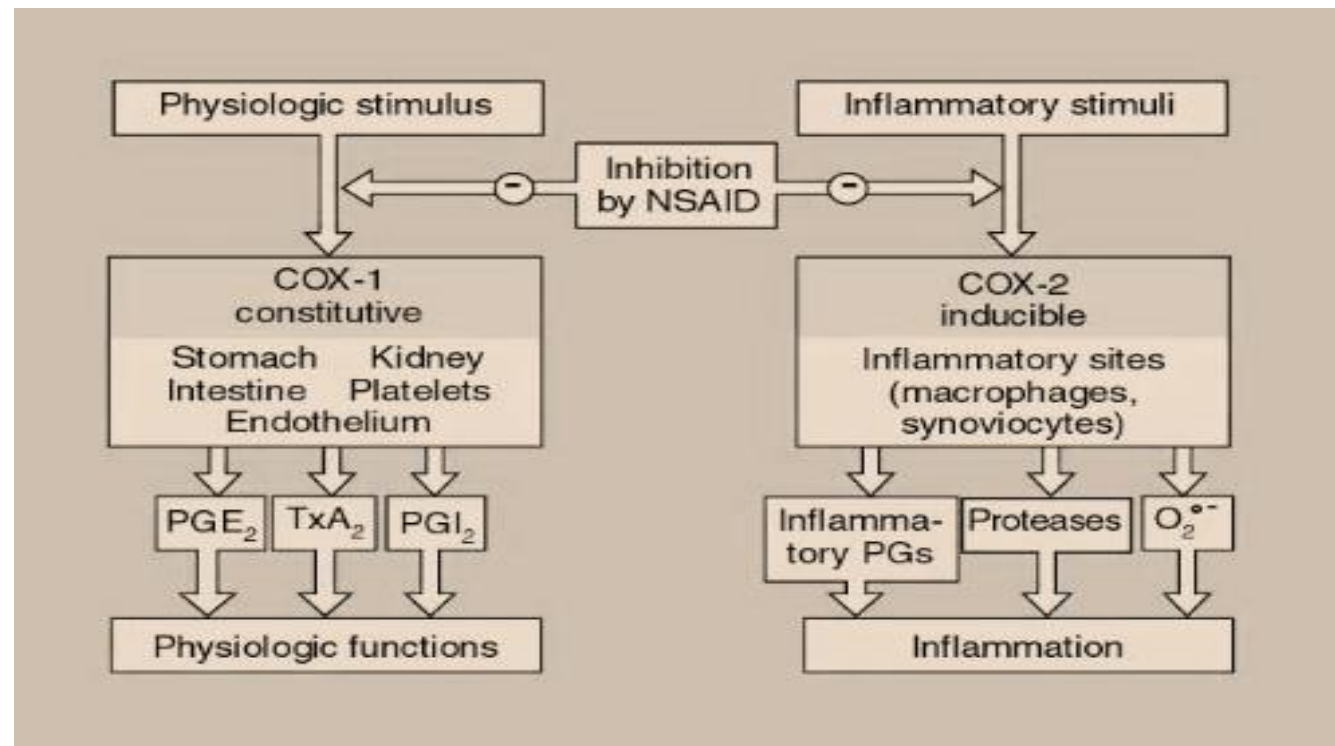
▪ COX2

- inducibilný enzým
- uplatňuje sa za **patologických podmienok** (zápal)

▪ neselektívne nesteroidné antiflogistiká inhibujú obidve formy COX a vedú k vzniku NÚ, ktoré sú dané inhibíciou COX 1

▪ látky, ktoré selektívne inhibujú COX 2, majú menej NÚ (na ich účinkoch sa podieľajú aj iné mechanizmy)

- **COX 1 (konštitutívna)** → zodpovedá za produkciu prostaglandínov dôležitých pre fyziologické funkcie
- **COX 2 (indukovateľná)** → zvýšená produkcia PGs zapojených do patologických procesov



Vlastnosti	COX 1	COX 2
Lokalizácia	cytoplazmatická v ER	perinukleárna
Regulácia	konštitučná	indukovateľná
Prítomnosť v tkanivách	GIT sliznica, obličkový parenchým, endotel, Tr	Mf, Mo, CNS, obličky, uterus, semenovod
Predpokl. funkcia	integrita sliznice žalúdka, perfúzia obličiek, funkcia Tr	patogenéza zápalu a vznik bolesti

Analgetiká - antipyretiká

- odstraňujú slabú až strednú intenzitu bolesti, ale netlmia viscerálnu bolesť (ako opioidné)
- znižujú patologicky zvýšenú telesnú teplotu
- niektoré pôsobia antiflogisticky a antiagregačne

❖ Rozdelenie:

- **salicylany**

- kyselina acetylsalicylová, cholínsalicylát, aloxiprín, diflunizal

- **deriváty anilínu**

- paracetamol

❖ **MÚ:**

- inhibícia syntézy PG → zníženie ich účinku → analgetický efekt
- zníženie patologicky zvýšenej telesnej teploty → antipyretický účinok

❖ **Klinické použitie:**

- tlmenie bolesti (artralgia, myalgia, vertebrogénny syndróm, ...)
- zníženie zvýšenej telesnej teploty
- salicylany → antikoagulačné a protizápalové látky

Kyselina acetylsalicylová



- **1832** – syntetizovaná kyselina salicylová
- **1897** – Felix Hoffmann syntetizoval kyselinu acetylsalicylovú (aspirín)
 - „a“ – acetyl
 - „spir“ – *Spiraea ulmaria* – zdroj salicínu
 - „in“ – bežná koncovka názvov liečiv
- **1899** – kyselina acetylosalicylová sa začala používať v praxi, registrovaná ako aspirín
- **1992** – **Nobelova cena** za objavenie mechanizmu účinku ASA
- **1999** – aspirín bol uvedený do Národného múzea americkej histórie za uľahčenie bolesti, redukciu teploty, boj proti zápalu a každoročnú záchranu tisícov životov pacientov s IM

❖ Farmakokinetika

- slabá kyselina, absorpcia v t. čreve a v žalúdku
- interakcia liečivo – albumín
- ASA prechádza cez HEB, placentárnu bariéru a do materského mlieka
- metabolizuje sa na kyselinu salicylovú → účinná látka
- 25 % exkretovaných v nezmenenej forme

- **analgetický účinok** – inhibícia tvorby prostaglandínov na periférii
- **antipyretický účinok** – inhibícia tvorby prostaglandínov v termoregulačnom centre
- **antiflogistický účinok**
- **antiagregačný účinok** – inhibícia tvorby tromboxánu A_2

Aspirín

Dávka	Účinok
80 – 160 mg	antiagregačný
500 – 1000 mg	analgeticko - antipyretický
2 – 6 g	protizápalový
6 – 10 g	respiračná alkalóza
10 – 20 g	horúčka, dehydratácia, acidóza
> 20 g	šok, kóma

❖ NÚ

○ GIT

- nauzea, vomitus, dyspepsia, gastritída, krvácanie, vredy

○ Krv

- inhibícia agregácie trombocytov → zvýšená krvácavosť

○ Respirácia

- depresia pri toxických dávkach
- metabolická acidóza

○ Hypersezivita

- kožné prejavy, bronchokonstrikcia, angioneurotický edém

○ Metabolické procesy

- vysoké dávky → rozpojenie oxidatívnej fosforylácie → energia používaná na produkciu ATP produkuje teplo → hypertermia pri intoxikácii salicylátmi



- **Metabolické procesy**

- vysoké dávky → rozpojenie oxidatívnej fosforylácie → energia používaná na produkciu ATP produkuje teplo → hypertermia pri intoxikácii salicylátmi

- **Reyov syndróm**

- aplikácia ASA počas vírusových infekcií u detí → hepatitída, edém mozgu

!!! Aspirín nepodávame deťom mladším ako 15 rokov !!!

❖ Intoxikácia ASA

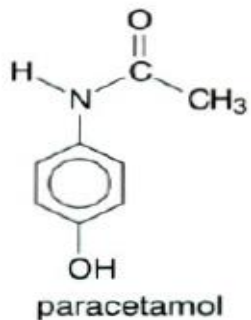
- u detí 150 – 170 mg/kg, u dospelých 20 – 30 g
- hyperglykémia
- letargia
- vracanie
- hypertemia
- kóma
- kŕče
- nekompenzovaná acidóza

Paracetamol

- metabolický produkt nefrotoxického fenacetínu
- výrazný **analgetický** a **antipyretický** účinok
- **nemá antiflogistický** účinok, neovplyvňuje funkciu trombocytov
- inhibícia COX-2 v CNS → analgetický a antipyretický účinok
- dobrá resorpcia po *p. o.* aplikácii
- slabá väzba na plazmatické bielkoviny
- asi 1% sa vylučuje nezmenené
- **NÚ** sú zriedkavé
- liek voľby u pediatrických pacientov

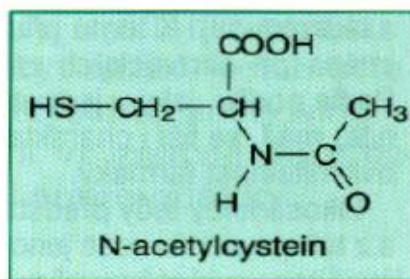
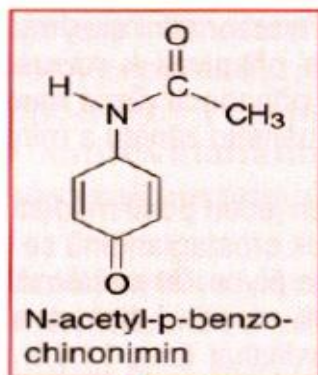
- **hepatotoxicita pri predávkovaní**
- **nekombinovať s alkoholom !!!**



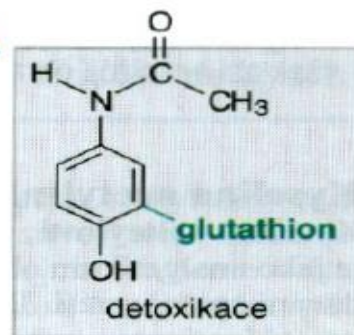


konjugace s kyselínou sírovou, glukuronovou

cytochrom P-450



+ glutathion



❖ Intoxikácia

Terapeutické dávky

- primárne – konjugácia s kyselinou glukurónovou a sulfátmi
- malá časť paracetamolu sa oxiduje

Toxické dávky

- konjugačné mechanizmy sú saturované
- prevládajú oxidačné reakcie – tvorba VR
- väzba na makromolekuly v pečeni
- deplécia glutatiónu
- poškodenie hepatocytov
- terapia – NAC (N-acetylcysteín)

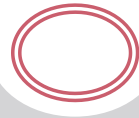
Antiflogistiká

- inhibujú spúšťacie alebo kontrolné mechanizmy zápalu
- analgetický, antipyretický, antikoagulačný účinok

❖ Rozdelenie

- nesteroidné antiflogistiká
- steroidné antiflogistiká

Nesteroidné antiflogistiká



kyselina acetylsalicilová

ibuprofén

diklofenak

indometacín

piroxikam

nimesulid

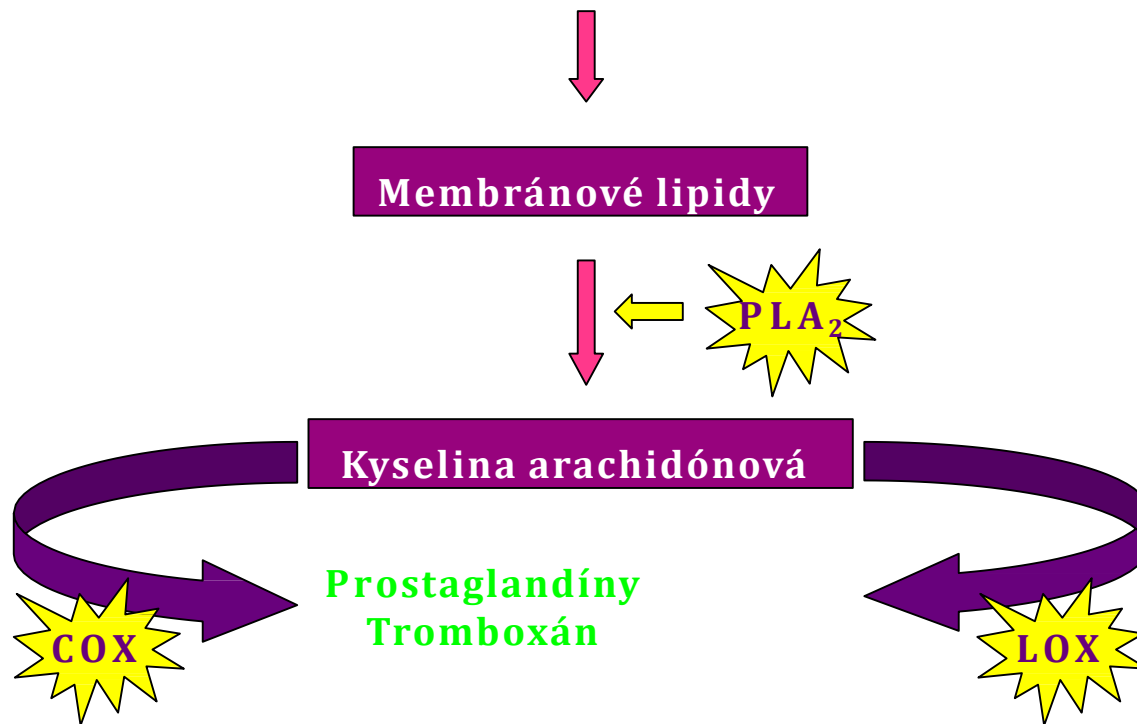
celekoxib

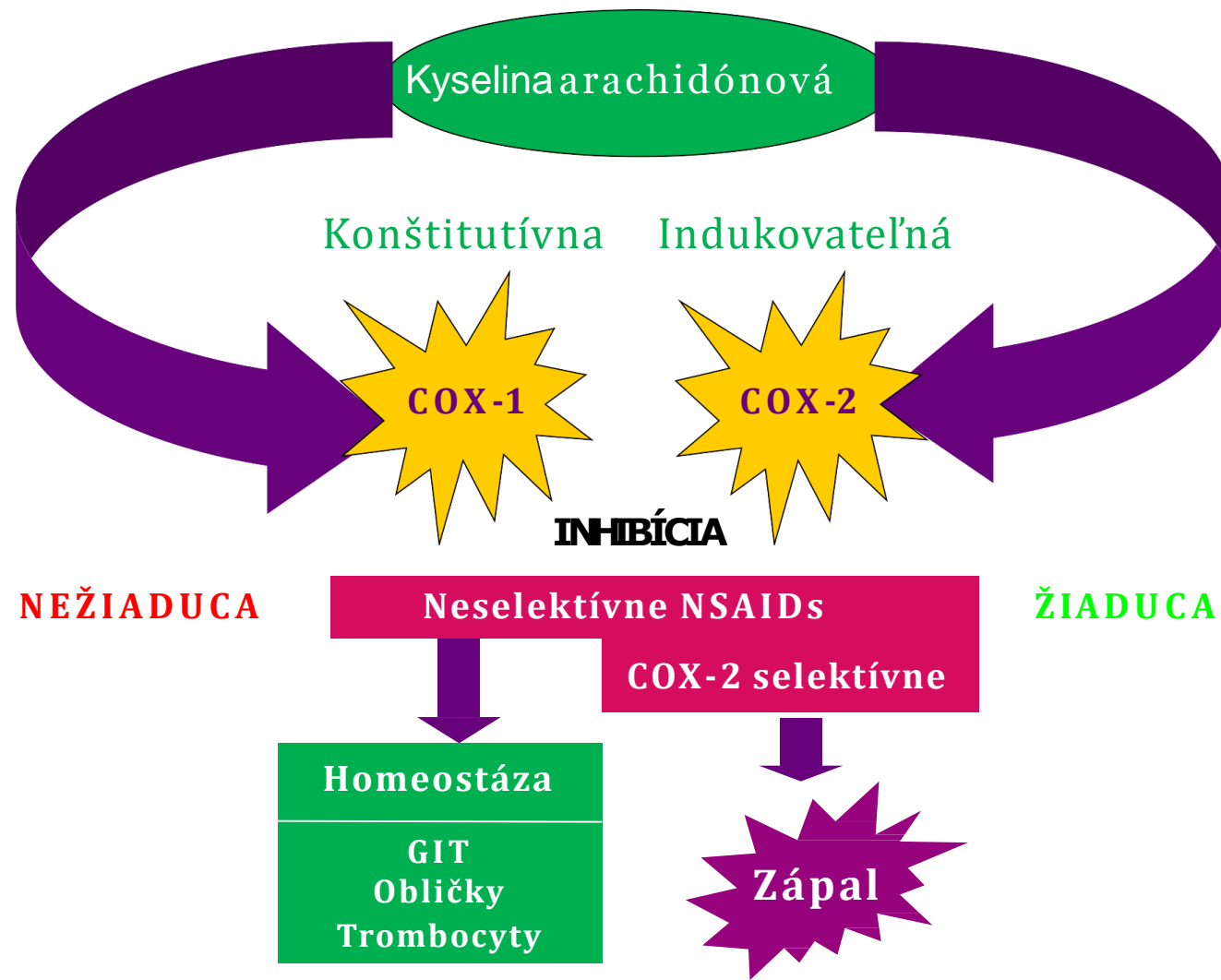


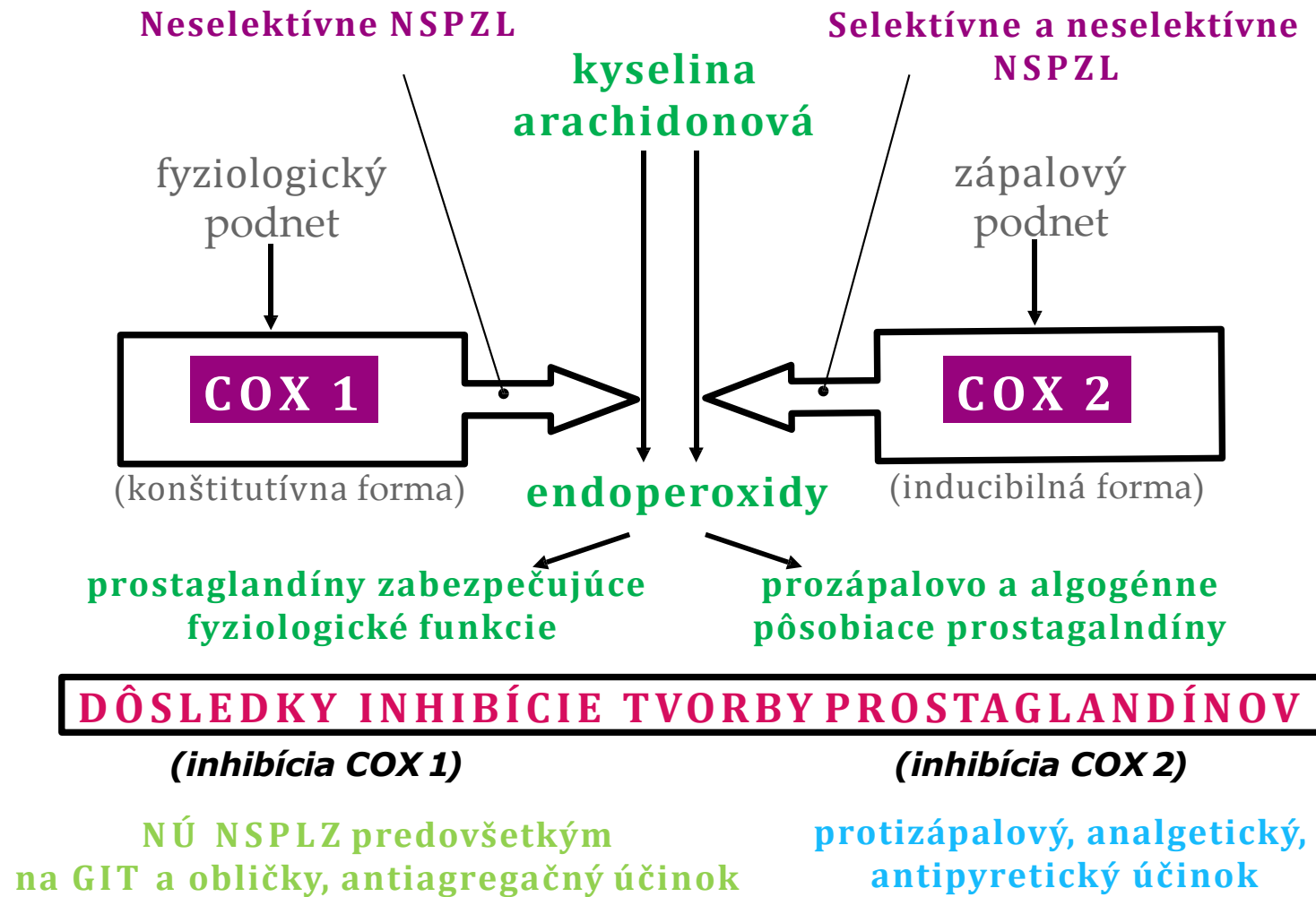
Nesteroidné antiflogistiká

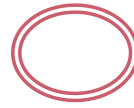
Mechanizmus účinku

chemická, fyzikálna, biologická stimulácia

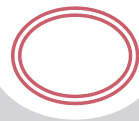








NSAID	Pomer COX 1/COX 2
Aspirín (KAS)	166
Indometacín	80
Flurbiprofén	10
Ketoprofén	51
Piroxikam	33
Ibuprofén	0,9
Naproxén	0,6
Diklofenak	0,5
Meloxikam	0,37
Nimesulid	0,19
Rofekoxib	0,013



- **MÚ**
- inhibícia COX tlmenie mediátorov zápalu
- antagonizujú účinok mediátorov na receptorov
 - ✘ stabilizácia lyzozomálnej membrány (↓ uvoľňovanie mediátorov)
 - ✘ ↑ aktivity AC, vznik cAMP, ↓ aktivity PDE → zvýšenie intracelulárnej hladiny cAMP stabilizácia biomembrány
- uvoľňovanie mediátorov
- antioxidačný účinok → pôsobia ako lapače voľných kyslíkových radikálov
- inhibujú katabolizmus glukózy a odpájajú aeróbnou fosforyláciu



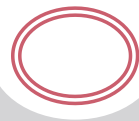
- **NÚ:**

- **GIT**

- ✦ dyspepsia, iritácia, krvácanie, perforácia a žal. vred
- ✦ nižšie rizikov pri selekt. inh. COX-2 (*koxiby*)
- ✦ **prevencia poškodenia** → analógy PG (*misoprostol*)

- **obličky**

- ✦ zníženie renálnej perfúzie a glom. filtrácie
- ✦ zvýšenie absorpcie v prox. tubule, abs. Cl⁻ a Na⁺ v Henleho slučke
- ✦ zvýšenie tvorby antidiuretického hormónu
- ✦ retencia Na⁺ a vody → tvorba edémov
- ✦ možná **nefrotoxicita**
- ✦ renálna vazokonstrikcia (vyv. AT II) → zlyhanie obličiek



○ CNS

- ✦ bolesti hlavy, tinitus, nevoľnosť

○ KVS

- ✦ hypertenzia, edémy, menej často IM a kongestívne zlyhanie srdca
- ✦ **koxiby** → zvýšené riziko tromboembolických KVS príhod a hypertenzie

○ krv

- ✦ vplyv na zrážanlivosť (inh. agregácie trombocytov), supresia kostnej drene (hl. indometacín) → vzácne trombocytopénia, neutropénia al. aplastická anémia

○ bronchiálna astma (zvýšená tvorba LT)

○ Reyov syndróm u detí (ASA)

- ✦ edém mozgu, steatóza pečene

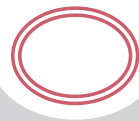


- **I:**
 - zápalové och. cievneho systému, kože, parench. orgánov, urogenitálneho systému, ústnej dutiny a oka
 - zápalové a degeneratívne och. pohybového ústrojenstva (RA, osteoartritída, ankylozujúca spondylitída, psoriatická artritída)
 - zápaly infekčného pôvodu (komb. s ATB)
 - urikozuriká (okr. tolmetínu) → akútne záchvaty dny

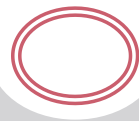


- **Kyselina acetylsalicylová**

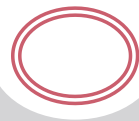
- ✘ analgetikum, antipyretiku, antiflogistikum, antiagregany
- ✘ ireverzibilná a nešpecifická väzba COX
- ✘ **325 – 1000 mg každých 4 – 6 hodín**
- ✘ max. denná dávka je **4 g**



- **Deriváty kyseliny propiónovej**
 - **ibuprofén, naproxén, fenoprofén, flurbiprofén, ketoprofén**
 - ✦ slabší protizápalový účinok
 - ✦ analgeticko – antipyretický účinok
 - ✦ antiagregačný účinok
 - ✦ vhodné pre dlhodobú terapiu RA a OA
 - ✦ GIT → účinky slabšie ako u ASA
 - ✦ dobre absorbované po *p.o.* aplikácii
 - ✦ vysoká väzba na plazmatické proteíny
 - ✦ metabolity sú vylučované močom



- **Deriváty kyseliny octovej**
 - indometacín, sulindak, doklofenak, tolmetín
 - ✦ analgeticko –antipyretický účinok
 - ✦ antiagregačný účinok
 - ✦ protizápalový účinok
 - ✦ nižšia účinnosť v terapii RA
 - ✦ potláča kontrakciu uteru → predĺženie pôrodu



- **NÚ**

- **GIT**

- ✦ nauzea, vomitus, anorexia, hnačky, bolesti vredov

- **CNS**

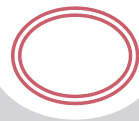
- ✦ bolesti hlavy (25 – 50% pri dlh. terapii), vertigo, zmätenosť

- **alergie**

- ✦ urtika, astma, 100% krížová reaktivita s ASA

- **iné**

- ✦ pankreatída, hepatitída, neuropénia, trombocytopénia

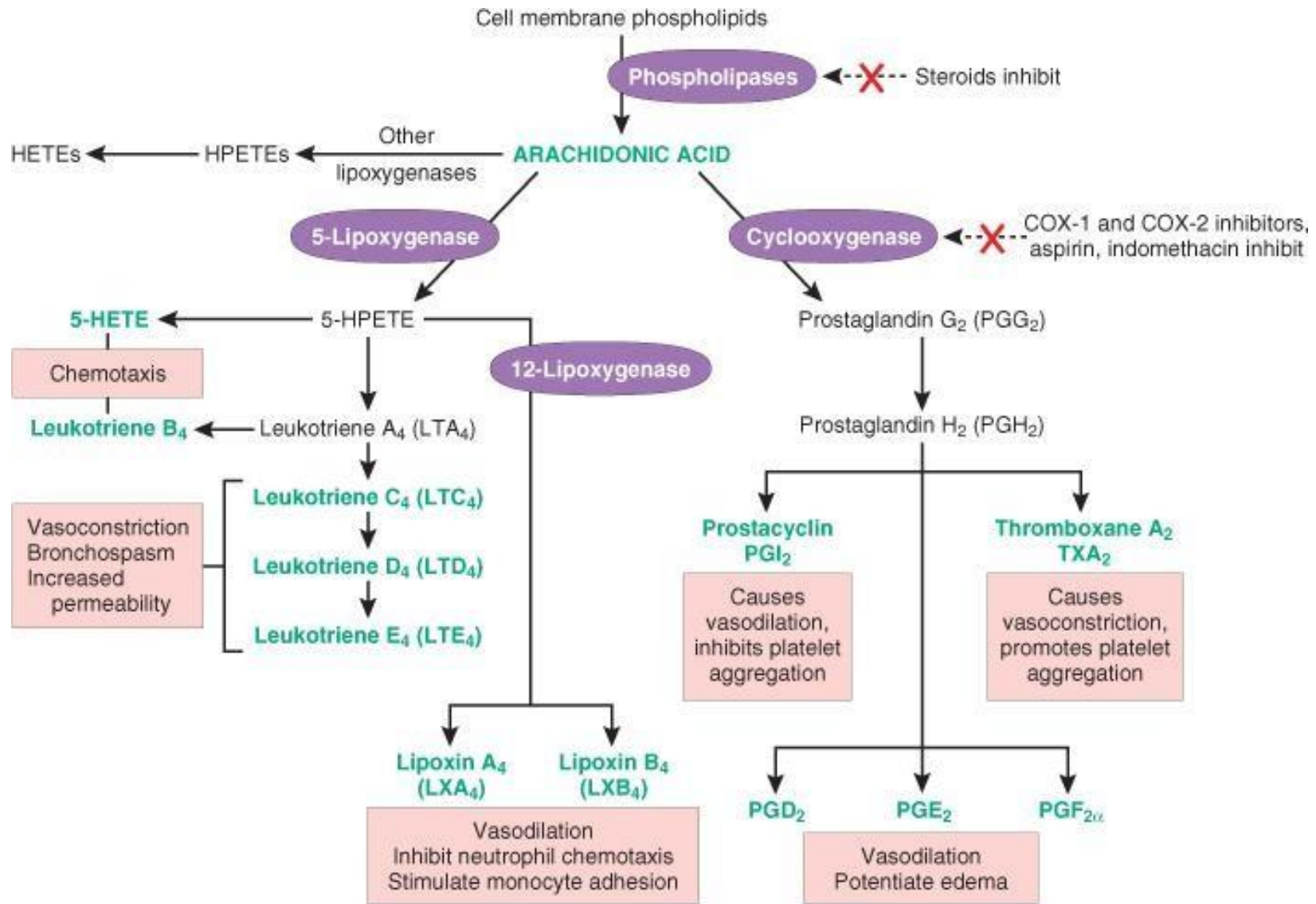


- **Diklofenak**

- najpoužívanejšia látka v tejto skupine
- liečba reumatoidnej artritídy
- stredne silný protizápalový účinok, dobrý analgetický a slabý antipyretický účinok
- NÚ podobné ako u ostatných NSAID



- **Zmeny koagulácie ASA a NSAID**
 - NSAID
 - ✦ ovplyvnenie koagulácie je reverzibilné do 24 hod.
 - ASA
 - ✦ ireverzibilné ↓ COX → vysadiť týždeň pred plánovaným zákrokom
- platí aj pre dávku pod 325 mg/deň



Ďakujem za
pozornosť