

Nesteroidní antiflogistika
(NSA)
Analgetika-antipyretika

NSA

- Nejpoužívanější farmaka
- Protizánětlivé, analgetické a antipyretické účinky
- Analgetický úč.: tlumí bolest především periferními mechanismy
- Antipyretický úč.: rychle a účinně snižují horečku, neovlivňují normální tělesnou teplotu (i pro děti)
- Antiflogistický úč.: spíše při akutních zánětech
- Nesteroidní – odlišení od steroidních antiflogistik – kortikoidy (steroidní hormony kůry nadledvin)
- = nesteroidní antirevmatika (léky první volby při léčbě revmatické artritidy)

Patofyziologie zánětu

Zánět = ochranný mechanismus

Příznaky zánětu: rubor, tumor, dolor, color, functio laesa

- Každý zánět není potřeba léčit, normální zánět = fyziologická obranná reakce organismu
- Nutno léčit pokud trvá dlouho, je bolestivý, hrozí nekróza, přechází do chronické formy – revmatoidní artritida, osteoartróza (irreverzibilní poškození kloubů, omezení hybnosti)
- Cílem léčby: potlačit nepřiměřenou, neúčelnou reakci organismu na zánětlivý podnět

Patofyziologie zánětu

- Zánět vzniká působením různých podnětů (viry, bakterie, mechanické či termické poškození tkáně apod.)
 - dochází k chemoatrakci protizánětlivých buněk, které prostupují přes stěnu cév a infiltrují poškozenou tkáň
 - vyplavení mediátorů zánětu a bolesti: bradykinin, **prostaglandiny**, leukotrieny, interleukiny, ...

NSA působí především **potlačením syntézy prostaglandinů**

Prostaglandiny

- **Vznik:**

Buněčná stimulace → aktivace **fosfolipazy A₂** → štěpení **eikosanoidů** (lipidy plazmatické membrány) na **kys. arachidonovou**

→ štěpena 5-lipoxygenázou na leukotrieny

→ štěpena **cyklooxygenázou** na **prostaglandiny**

Prostaglandiny:

PGE₂ – vazodilatace, gastroprotekce

PGF₂ – při porodu – stahy děložní sliznice

PGI₂ – inh. agregace trombocytů, gastroprotekce, funkce ledvin, regulace toku krve

TXA₂ – agregace trombocytů

Cyklooxygenáza

- Základní MÚ NSA – inhibice cyklooxygenázy
 - Existence 2 izoformem - cyklooxygenáza 1 a cyklooxygenáza 2 (COX-1, COX-2)
 - **COX-1** – konstituční forma – zajišťuje fyziologické a homeostatické funkce (gastroprotektce, tok krve, funkce ledvin,...) => jejím zablokováním vznikají NÚ
 - **COX-2** – indukovatelná forma – syntetizována při působení zánětlivých faktorů, zodpovědná za tvorbu prostanooidů v místě zánětu
- => Snaha vyvinout léčiva působící specificky na COX-2

NÚ NSA

- Trávicí ústrojí: snížení prokrvení žaludeční sliznice, snížení tvorby hlenu, zvýšená produkce HCl => bolest žaludku, gastroduodenální vředy
- Trombocyty: inhibice agragace destiček => zvýšená krvácivost (někdy výhodné – ASA – profylaxe infarktu)
- Ledviny: akutní zhoršení renálních funkcí, renální selhání, porucha elektrolytové rovnováhy, retence Na a vody, vznik edémů, hyperkalémie
- Bronchy: bronchokonstrikce až astmatický záchvat – leukotrieny (kys. Arachidonová se nemůže přeměňovat na prostaglandiny, proto ve zvýšené míře vznikají leukotrieny)

Rozdělení NSA

- Dle chemické struktury (dále)
- **Selektivita vůči typům COX**
 - COX-1 selektivní – kys. acetylsalicylová v malých dávkách (max. 100mg/den) – inhibice TXA
 - COX-1 neselektivní – kys. acetylsalic. vyšší dávky
 - a) *vyšší afinita ke COX-1* – indometacin, piroxikam, fenamáty – jen pro akutní použití
 - b) *vyšší afinita ke COX-2* – ibuprofen, diklofenak, naproxen – málo nebezpečné při krátkodobém použití => volně prodejné (také s nimi již mnoho zkušeností)
 - COX-2 preferenční – nimesulid, meloxikam – v doporučených dávkách min. NÚ
 - COX-2 selektivní – celekoxib, rofekoxib (u nás ne – kardiovaskulární NÚ) – i vysoké dávky bez NÚ na GIT

Vývoj

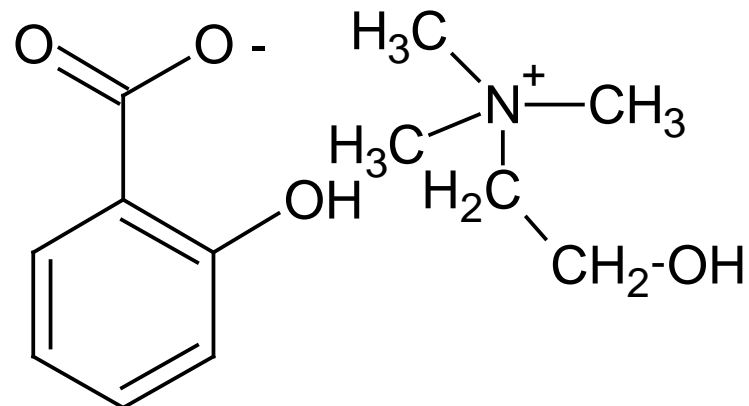
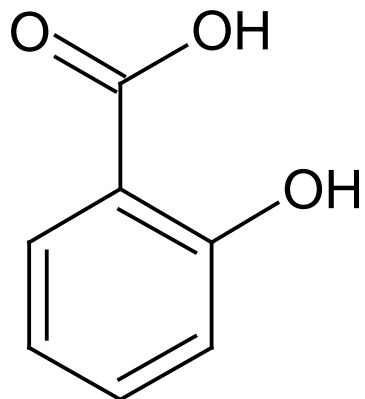
- **Starověk** – známa antipyretická a analgetická účinnost vrbové kůry – účinná látka glukosid salicin, jehož hydrolýzou vzniká salicylalkohol a následnou oxidací kys. Salicylová
- **1873** – Kolbe – syntetická příprava kys. salicylové → průmyslová výroba, modifikace struktury
- Odvození skupiny pyrazolidindionů od pyrazolonů ze skupiny analgetik-antipyretik – 1952 fenylbutazon – významné antirevmatikum
- Koncem padesátých let – mefenamová kyselina
- Počátek 60. let – arylalkanové kyseliny (indometacin)
- 1964 – zavedení ibuprofenu
- 1979 – nový strukturní typ – oxikamy

Vztah mezi strukturou a účinkem

- Cyklooxygenasa – NSA nespecifická interakce => více odlišných struktur
- Nutná přítomnost jedné kyselé funkce (volná karboxylová skupina, heterocyklický enol)
- Jeden nebo více aromatických, příp. heteroarom. cyklů
- Nekoplanární uspořádání u látek obsahujících více cyklů
– pro usnadnění interakce s cílovým receptorem enzymu
– příznivý vliv – substituce v orto-poloze, lipofilní subst.
- Jádra navázána přímo či přes jeden spojovací článek
- Spojovací článek: etherový, aminový, ketonický

Salicyláty

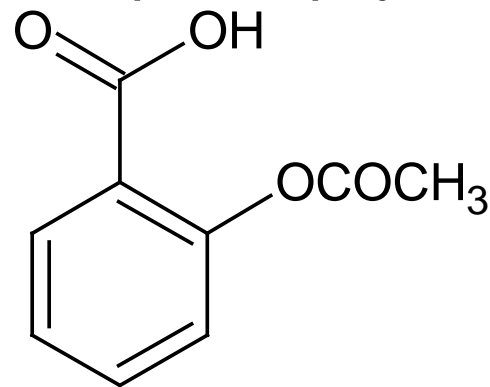
- Kys. salicylová – při vnitřní aplikaci silně dráždí, proto použití jen lokálně (dezinfekční, keratolytický účinek)
- Vnitřní použití jejích solí, funkčních derivátů či derivátů vzniklých substitucí na jádře
- solí: salicylát sodný, cholinsalicylát, lysinsalicylát – převážně jako analgetika (možno zařadit do skupiny neopioidních analgetik), menší dráždivost v žaludku



Salicyláty

- **Kys. Acetylsalicylová**

- nejvýznamnější der. kys. salicylové
- velmi dobré účinky analgetické (500mg po 4-6h) i antipyretické (nástup za 30 min, trvá 3-4h), ve vyšších dávkách i antiflogistické (až 4g denně), ale také více NÚ
- antiagregační účinek: irreverzibilně inhibuje destičkovou COX, brání vzniku TXA₂ (100mg/den) – nejužívanější antiagregancium - profylaxe infarktu myokardu, při tvorbě trombů
- prochází placentární bariérou a prostupuje i do mateřského mléka



Kys. Acetylsalicylová

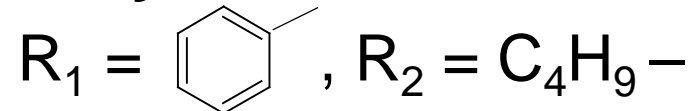
- **NÚ:** gastrointestinální potíže – nausea, dyspepsie, okultní krvácení, gastroduodenální vředy
 - poruchy sluchu, tinitus, hluchota, vertigo – opakované podání vyšších dávek – známé jako salicylismus
 - zvýšená krvácivost – problém při operacích (nutno vysadit týden před)
 - v těhotenství pouze krátkodobě v 1. a 2. trimestru
 - alergické reakce, bronchokonstrikce, astmatický záchvat
 - u dětí možný vznik Reyova syndromu (náhlá hyperpyrexie, zvracení, křeče, neuropsychické poruchy, hepatopatie) – proto do 12 let KI
 - nekombinovat s jinými NSA – menší účinek, vyšší NÚ

Pyrazolidindiony

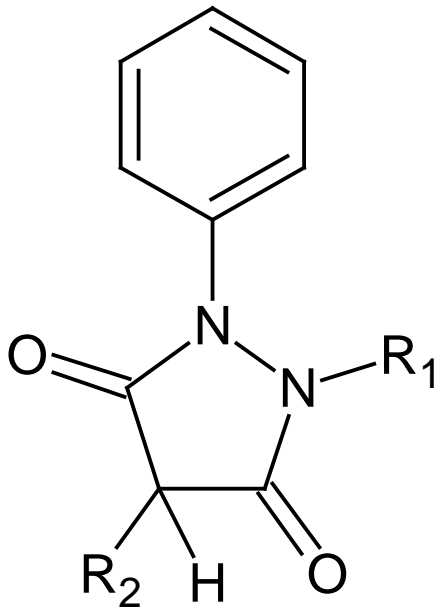
- Základ tvoří 1,2-difenylpyrazolidin-3,5-dion
- Přítomnost fenylových skupin v poloze 1 a 2 je podmínkou účinku (fenyl v poloze 1 je vůči pyrazolidinovému cyklu nekoplanárním uspořádání)
- Pro zachování kyselého charakteru musí zůstat v poloze 4 jeden volný vodík
- Druhý H atom v poloze 4 – substituce – optimální 4-5 C atomů (butyl, 3-oxobutyl, 4,4-dimethyl-3-oxopentyl)
- Méně kyselé látky (fenylbutazon) – vyšší protizánětlivá aktivita
- Značná toxicita, upouští se od jejich používání

Pyrazolidindiony

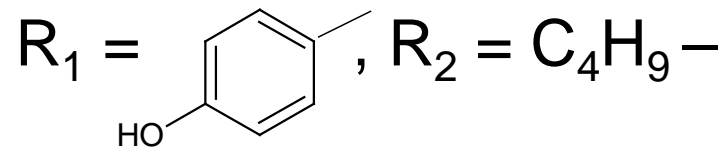
Fenylbutazon



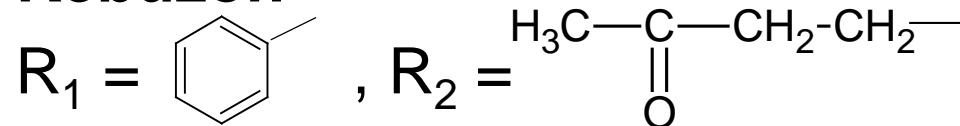
- prolečivo, aktivní metabolit - oxyfenbutazon
- Vyvolává poruchy tvorby krve
- Léčba akutního záchvatu dny



Oxyfenbutazon



Kebuzon



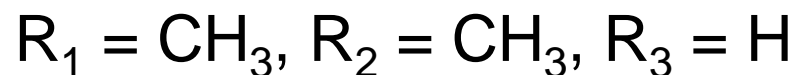
- Nižší toxicita, ale i nižší účinek
- často lokálně v masti

Fenamáty

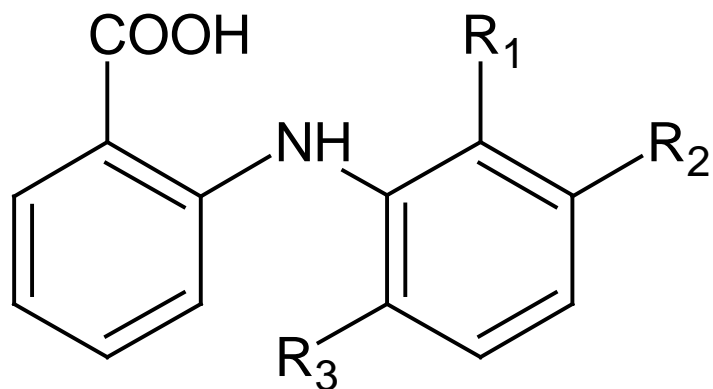
- Deriváty anthranilové kyseliny (izoster salicylové kys.)
- Náhradou jednoho vodíku v aminoskupině fenylem → deriváty N-fenylanthranilové kys. = fenamáty
- Substituce vodíku aminoskupiny fenylem - podmínka účinku
- Zvýšení účinku – zavedení lipofilní skupiny do polohy 3 anilinové části molekuly, příp. 2 a 6, sk. CH_3 , CF_3 , Cl – fixace nekoplanárního uspořádání molekuly
- Aromatické jádro nesoucí sk. COOH lze nahradit heteroaromatickými cykly (pyridin, thiofen)
- Silně antiflogisticky účinné, opět vyšší NÚ, proto až po selhání terapie jinými NSA

Fenamáty

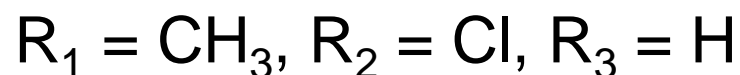
Mefenamová kys.



- Pouze akutní stavy

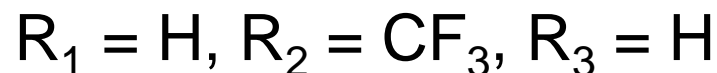


Tolfenamová kys.



- Kl: těžké poškození jater a ledvin

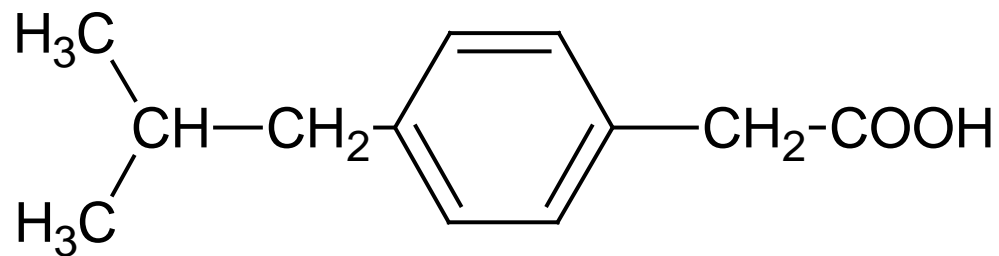
Flufenamová kys.



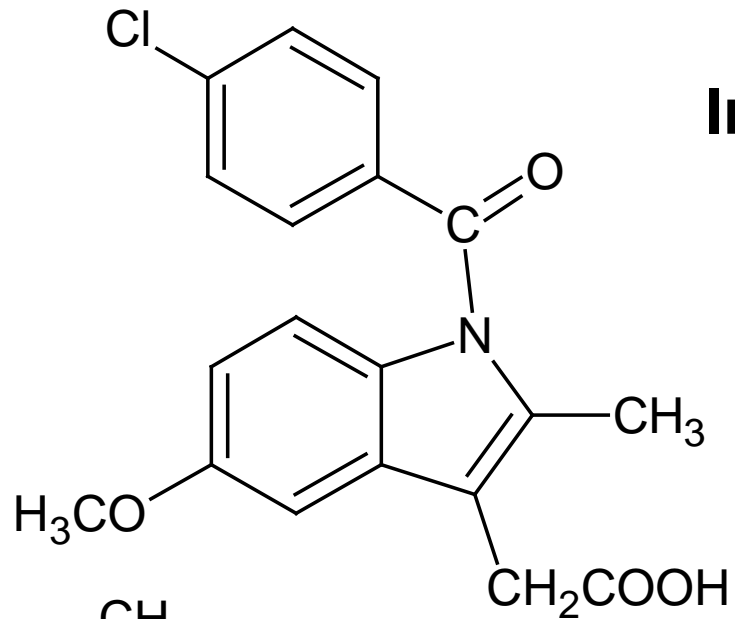
Deriváty arylalkanových kys.

Fenaky

- Deriváty kys. fenylactové
- Společnou předlohou je **ibufenak** (hepatotoxický, v praxi se nepoužívá) – většina látek se předloze vzdálila
- Aryl či heteroaryl vázaný na α -uhlíku – substituce aromatickým cyklem (převážně fenyl) – připojen přímo či přes spojovací můstek (-O-, -CO-, -NH-)



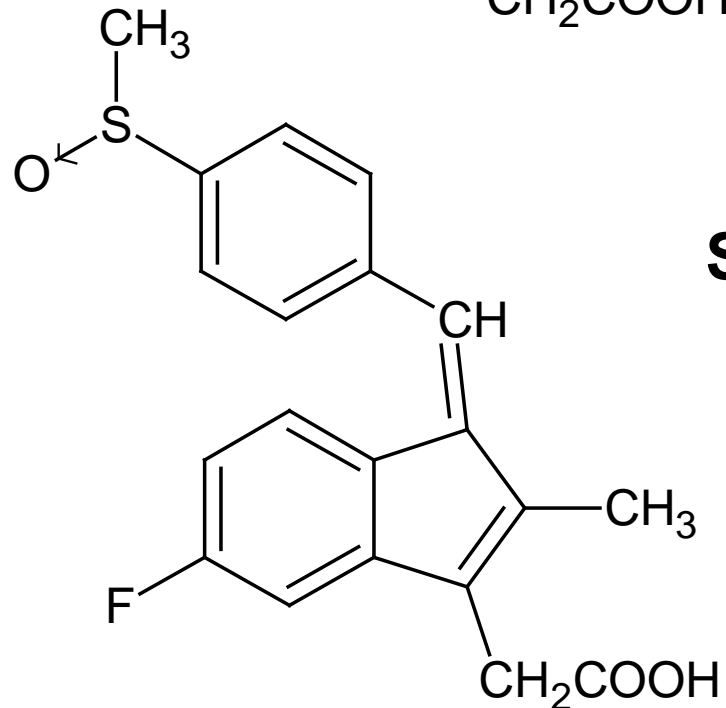
Fenaky



Indometacin – jeden z nejsilnějších inhibitorů COX

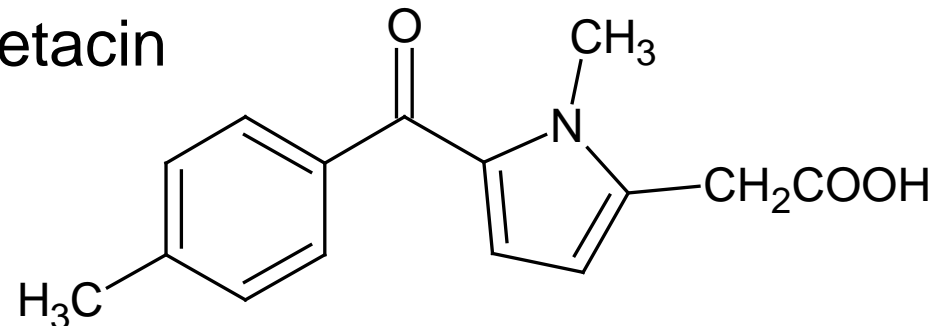
- časté a závažné NÚ (GIT poruchy, bolesti hlavy, deprese, zmatenost, poškození krvevorbny – trombocytopenie)

- užití jen krátkodobě u akutních stavů specifických onemocnění (perikarditida, zánět žil,...)



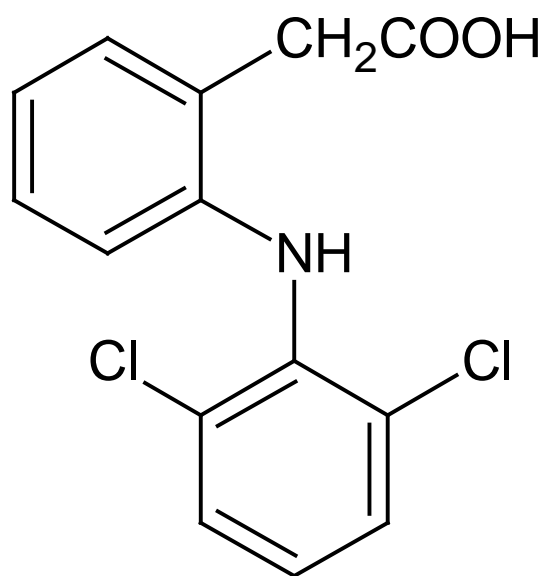
Sulindak a tolmentin

- menší NÚ, ale i nižší účinnost než indometacin



Fenaky

Diklofenak



- nejpoužívanější látka ze skupiny fenaků
- Středně silný protizánětlivý, dobrý analgetický a mírný antipyretický účinek
- Dobrá tolerance trávicím ústrojím
- NÚ spíše mírné
- Použití při chronických i akutních stavech, také jako běžné analgetikum
- Ve formě sodné či draselné soli (rychlejší nástup účinku)
- Strukturou podobný fenamátům

Deriváty arylalkanových kys.

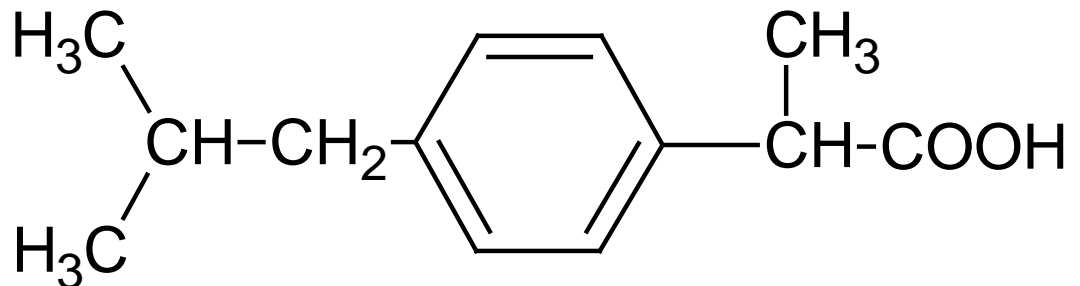
Profeny

- Základ skupiny – ibuprofen – substitucí vodíku na α -uhlíku v molekule ibufenaku CH_3 skupinou (eliminace hepatotoxicity)
- Uhlík v poloze 2 – chirální – účinné S-enantiomery, v praxi použití racemických směsí (in vivo přeměna neúčinné R-formy pomocí isomeras na S-formu)
- Zvýšení účinku – zavedení arylu či heteroarylu – vázané přímo či přes ketonickou skupinu
- V poloze para substituce halogenem
- Dobrý analgetický a antipyretický účinek, slabší protizánětlivé působení

Profeny

Ibuprofen

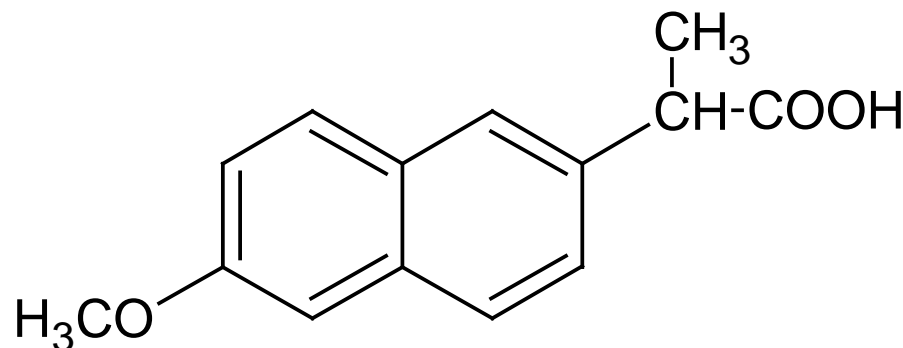
- Nejpoužívanější NSA
- Běžné analgetikum (dysmenorea, bolest zubů, hlavy,...)
- Dobré antipyretické vlastnosti – vhodný i pro děti
- Dávky 200 – 400mg v odstupu 6 hodin (pro antiflogistický účinek vyšší (Ibalgin 600))
- Nekombinovat s kys. acetylsalicylovou – vzájemné snížení účinku a zvýšení NÚ (převážně na žaludek)
- Krátkodobě i kojící ženy – do mateřského mléka proniká jen velmi omezeně



Profeny

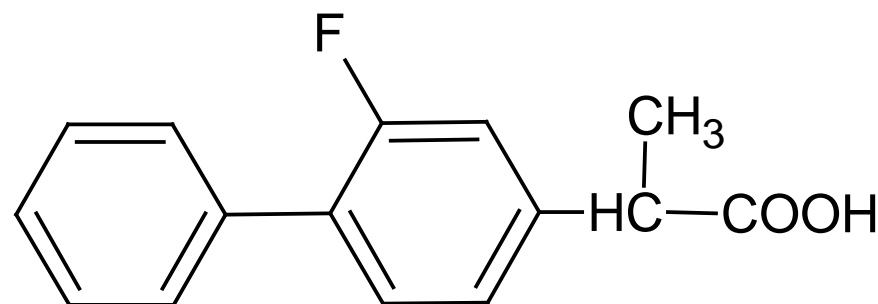
Naproxen

- Na rozdíl od ibuprofenu výrazné protizánětlivé účinky
- Od ostatních se liší dlouhým biologickým poločasem (13-15 hodin, ibuprofen 1,5-2,5 h, diklofenak 1-1,5h) => lze podávat jen 1x denně
- Použití také při migrénách



Flurbiprofen

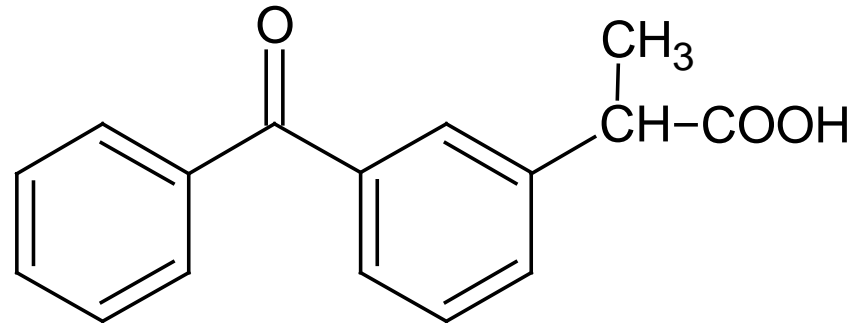
- Dobré protizánětlivé účinky, nižší analgetické než ibuprofen či diklofenak



Profeny

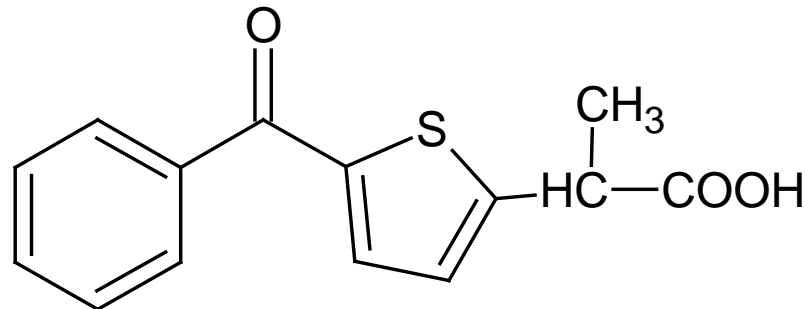
Ketoprofen

- Použití celkově i lokálně – pozor na fototoxickou reakci



Kyselina tiaprofenová

- Dobré analgetické i protizánětlivé účinky
- Hromadí se v synoviální tekutině, šetrná ke kloubní chrupavce, vyrovnává porušenou rovnováhu mezi anabolickými a katabolickými procesy v chrupavce
- Při kloubních onemocněních lze podávat jen 2x denně

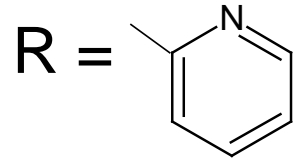


Oxikamy

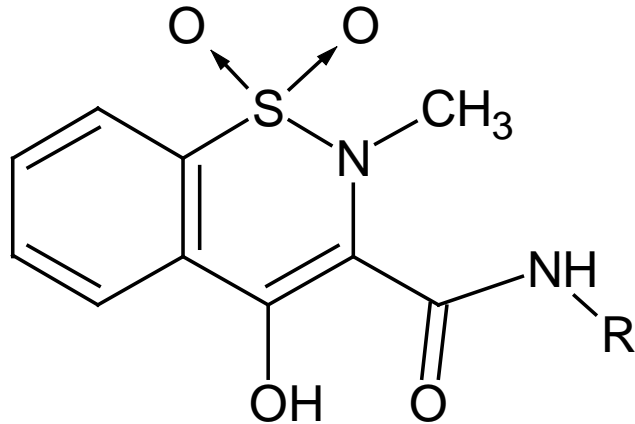
- Deriváty 2H-1,2-benzothiazin-3-karboxamidu
- Kyselé látky typu enolů, 2 tautomerní formy
- Benzenové jádro benzothiazinu lze nahradit heteroaromátem
- Methylová skupina na dusíku – podmínka účinku
- Dusík karboxamidové skupiny musí být substituován dusíkatým heterocyklem
- Dlouhý biologický poločas – podání 1x denně
- Silně dráždí žaludek
- Úzká terapeutická šíře

Oxikamy

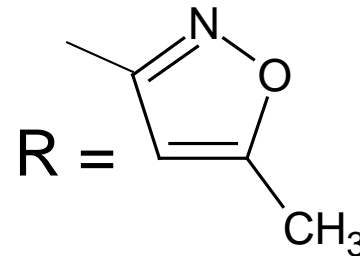
Piroxikam



- Vzestup rizika závažnějších NÚ při zvyšování dávek



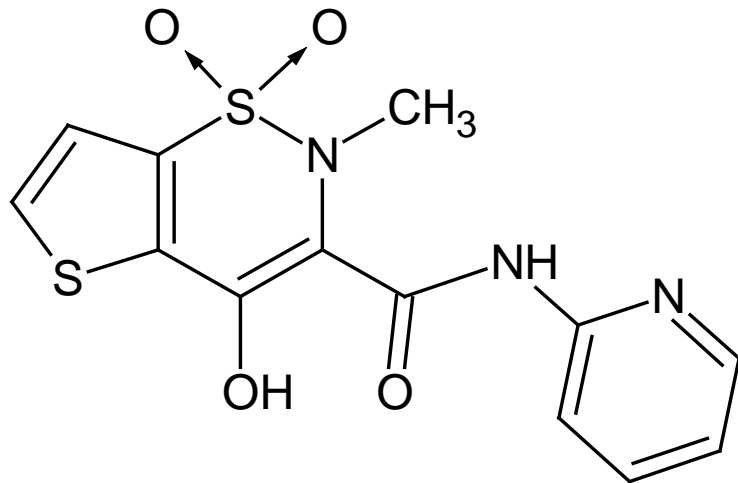
Tenoxicam



- Nižší NÚ, dobře tolerovaná látka

Meloxicam

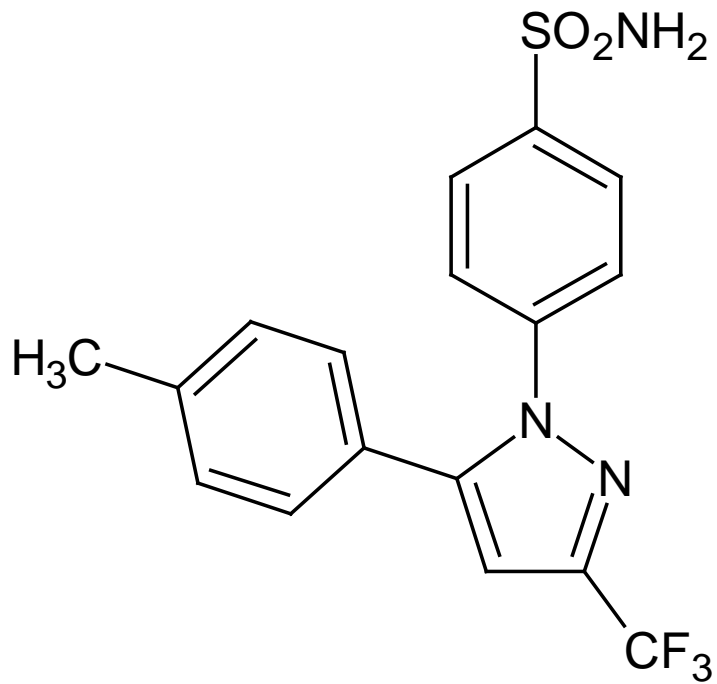
- Nejnižší NÚ
- Nepoškozuje kloubní chrupavku
- COX-2 preferenční



Koxiby

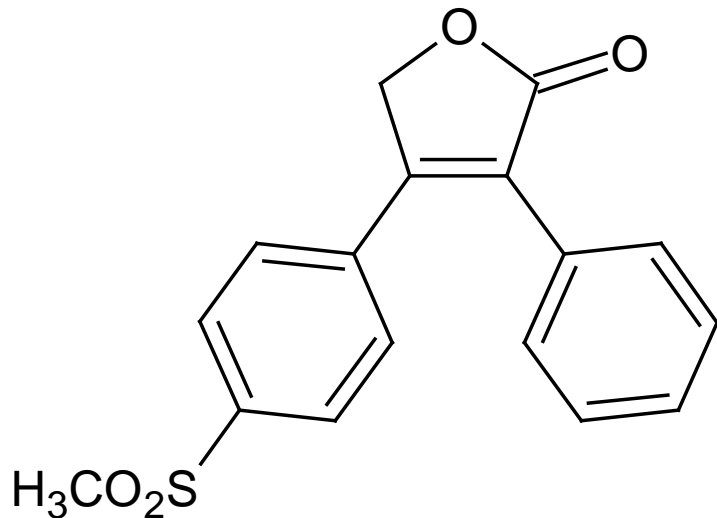
- Jsou to vicinální diarylderiváty pětičetných heterocyklů
- Základ struktury – pětičetný heterocykl (pyrazol, isoxazol, dihydrofuran)
- Sousední polohy heterocyklu substituovány dvěma aromatickými zbytky
- Selektivní inhibitory COX-2 => vyloučení GIT NÚ
- V poslední době prostřednictvím studií objeveny zvýšené NÚ na srdce a kardiovaskulární systém → vyšší riziko infarktu myokardu a mrtvice
- Rofekoxib stažen z českého trhu

Koxiby



Celecoxib

- Stačí podávat 2x denně
- Metabolizuje se v játrech
- Slabý inhibitor CYP450 – možnost interakcí s antidepresivy, neuroleptiky, antiarytmiky



Rofekoxib

- Delší biologický poločas než celecoxib

Analgetika – antipyretika

= neopioidní analgetika

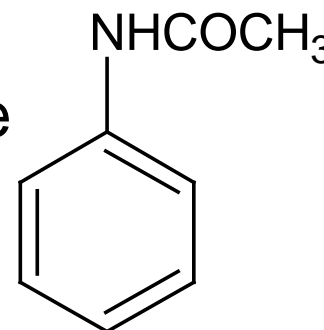
- Účinky podobné NSA, rozdíly spíše kvantitativní
- Základní rozdíl – protizánětlivé účinky buď úplně chybí (paracetamol), nebo se objeví až při vyšších dávkách (proto je do této skupiny také možno zařadit kys. acetylsalicylovou)
- Dnes někdy tyto látky řazeny mezi NSA
- Tlumí především bolest (na rozdíl od opioidních analgetik periferně) a působí pokles horečky (působí tlumivě na hypothalamické termoregulační centrum)
- Stejně jako u NSA je MÚ inhibice syntézy prostaglandinů
- Časté použití ve směsích – kodein, dextropropoxyfen, kofein – účinek se navzájem potencuje

Vývoj

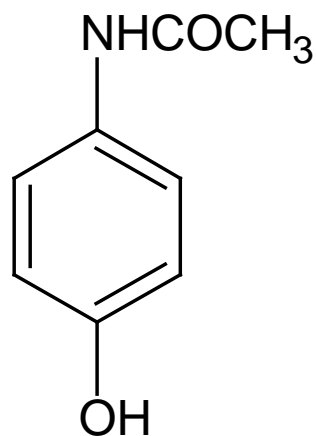
- Opět počátek u vrbové kůry – kys. salicylovou možno zařadit do této skupiny
- **17. stol.** – rozšířeno používání kůry chinovníku – alkaloid chinin, jeho štěpný produkt chinolin použit pro syntézu analgetik-antipyretik
- Knorr – získání významně účinného fenazonu
- 1866 (Prusko-rakouská válka) – antipyretické a analgetické účinky anilidu a acetanilidu → fenacetin, paracetamol

Deriváty anilinu

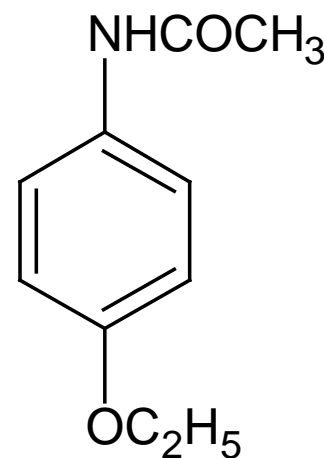
- Nejstarším analgetikem anilidové řady je **acetanilid** – značně toxický



- V organismu je acetanilid oxidován na **paracetamol**, čím se vysoce snižuje toxicita

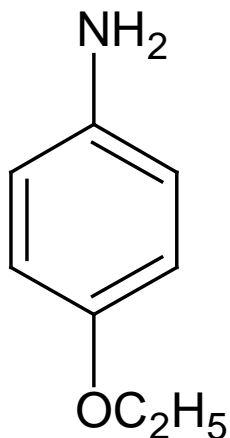


- Dříve velmi důležité analgetikum této skupiny – **fenacetin** – téměř 100% se metabolizuje na paracetamol již 1h po resorpci



- asi 0,1% se deacetyluje na p-fenetidin – vznik methemoglobinémie – ohrožení převážně malých dětí

- při dlouhodobém používání možný vznik intersticiální nefritidy a závislosti (fenacetinismus)



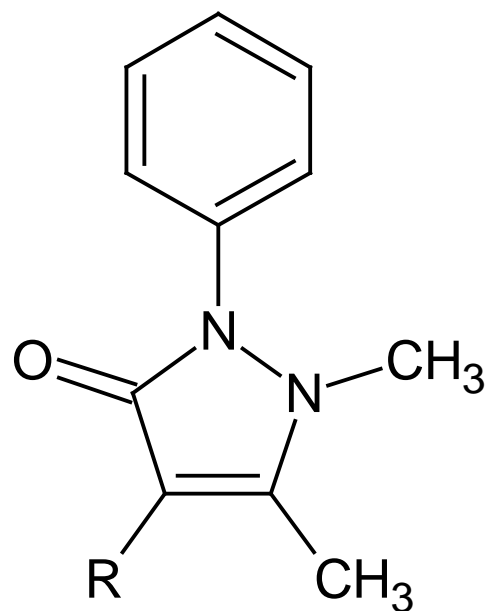
Paracetamol

- Nejužívanější derivát anilinu a také celé skupiny analgetik-antipyretik
- Výborně tolerované účinné analgetikum a antipyretikum – srovnatelné s kys. acetylsalicylovou
- Prakticky nemá antiflogistické působení
- MÚ: mimo jiné urychluje přeměnu prostaglandinů na méně účinné formy
- Prakticky nemá GIT NÚ, neovlivňuje krevní srážlivost
- Vhodný i pro děti
- Běžná terapeutická dávka 0,5 – 1g (1g při bolesti hlavy apod.)
- Při akutním předávkování (10-15g) – vyčerpání zásob glutathionu v játrech, vznik reaktivního N-acetylbenzochinoniminu – poškození jaterních buněk, selhání jater, až smrt; antidotum – N-acetylcystein

Deriváty pyrazolonu

- Základní látkou této řady je **fenazon**
- Vyšší uplatnění – 4-substituční deriváty s vyššími analgetickými vlastnostmi
- Nejznámější **aminofenazon** zaveden do praxe již roku 1897
 - v kys. prostředí v přítomnosti dusitanů – vznik dimethylnitrosaminu – potenciální karcinogen
- **Propyfenazon** a **metamizol** – bez rizika kancerogenity, použití jen krátkodobě, nebezpečí útlumu krvetvorby
 - silná analgetika, vzhledem k toxicitě použití tam, kde nezabírají jiné látky
 - metamizol – rozpustná sodná sůl – možno podat injekčně

Deriváty pyrazolonu



Fenazon

R = H

Aminofenazon

R = -N(CH₃)₂

Propyfenazon

R = -CH(CH₃)₂ = isopropyl

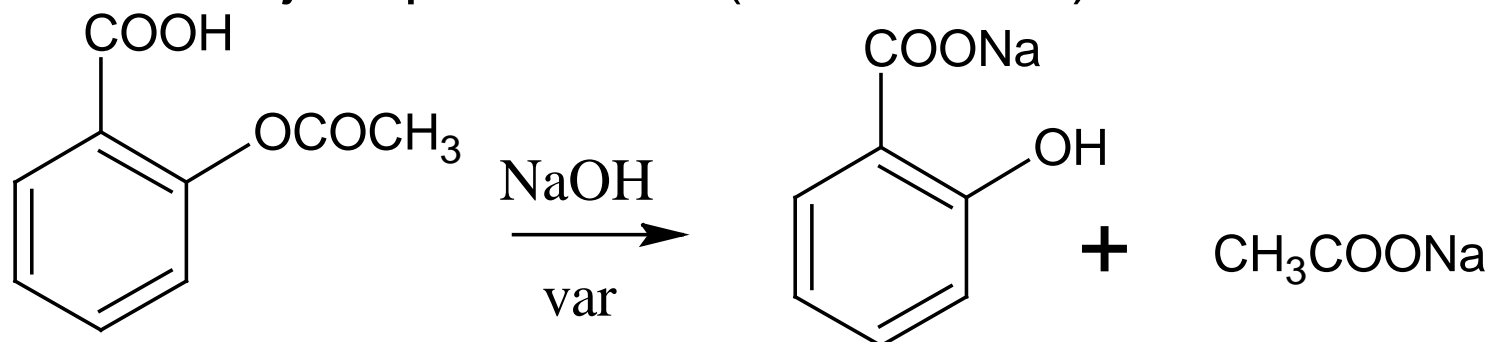
Metamizol

R = $\text{--- N} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{SO}_3\text{H} \end{cases}$

Kontrola totožnosti

Kyselina acetylsalicylová

- povaření s roztokem NaOH – alkalickou hydrolýzou vznikne salicylan sodný a octan sodný, po okyselení kys. sírovou se vyloučí bílá sraženina kys. salicylové, která se identifikuje teplotou tání (156 - 161 °C)



- Vzniklá kys. salicylová se také dále dokazuje reakcí s FeCl_3 , vzniká fialově zbarvený komplex, který je stálý v prostředí kys. octové, po přidání HCl se odbarvuje
- tato reakce je velmi citlivá – použití pro fotometrické stanovení salicylátů

Kontrola totožnosti

Paracetamol

Vzorek léčiva + HCl, povaří se, po ochlazení se přidá několik kapek dichromanu draselného

- Vzniká fialové zbarvení, které se nemění (rozdíl od důkazu fenacetinu, kdy přechází na červené)
- Podstatou je rozštěpení amidické vazby
- Paracetamol se hydrolyzuje na p-aminofenol a kys. octovou, p-aminofenol je oxidován na fialový p-iminochinon, který reaguje s další molekulou p-aminofenolu

