

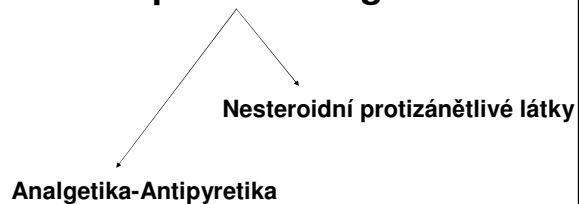
NSAID, ANTIREVMATIKA, ANTIURATIKA, ANTIPYRETIKA

Poznámky ke cvičením z Farmakologie II

PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.,
Mgr. Barbora Ondráčková,
MUDr. Jana Nováková, Ph.D.,
PharmDr. Jana Kučerová

Tento studijní materiál slouží výhradně pro výuku praktických cvičení předmětu Farmakologie II studentů VL a ZL lékařské fakulty MU. Představuje stručné podklady pro přípravu k probírané látce a osnovu pro záznam vlastních poznámek ve výuce. Vysvětlující doplnění, aktuální údaje a prohloubení obsahu jsou předmětem jednotlivých cvičení.

Neopioidní analgetika



- **Analgetika-antipyretika (A-A)** léčiva snižující horečku a tlumící bolest
- **Nesteroidní antiflogistika (NSAID=NSPZL)** - působí proti zánětu, bolesti a horečce

A-A a NSPZL se částečně překrývají

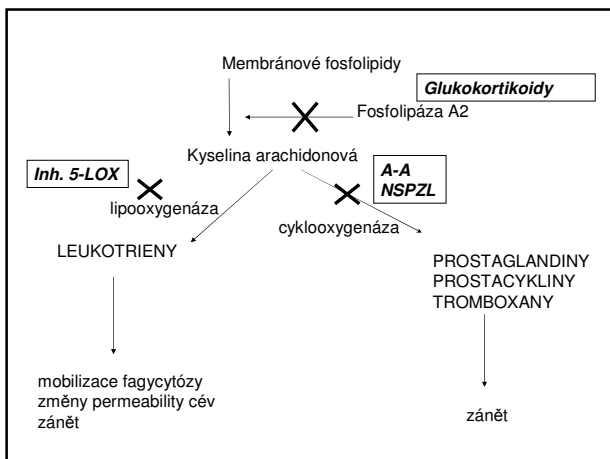
- **Antiuratika** – léčiva dny

Mechanismus účinku

- společný hlavní mechanismus účinku – více či méně (případně selektivně) inhibují vznik eikosanoidů
- NSPZL se liší mírou inhibice COX1/COX2 a následně tendencí způsobovat typické NÚ (vředová choroba, krvácivost)

Izoformy cyklooxygenázy

- **COX-1 – konstituční** – prostanoidy zajišťující fyziologické a homeostatické fce (gastroprotektivní účinky, destičkové funkce)
- **COX-2 – indukovatelná** – syntéza působením prozánětlivých fa (IL-1, IL-2, TNF- α , onkogeny,...)
 - prostanoidy \Rightarrow zánět, horečka, bolest
- **COX-3** – centrální mechanismus analgetického a antipyretického účinku (lokalizace: srdce+CNS)



Účinky NSPZL

- hlavním mechanismem je inhibice COX-2 a účinky v periferních tkáních:
 - PGE₂ a PGI₂ zvyšují citlivost nociceptorů na bradykinin, histamin, serotonin a další mediátory bolesti
 - PG vyvolávají vazodilataci a ↑cévní permeabilitu při zánětu
- PGE₂ nastaví termoregulační centrum na vyšší teplotu

Rozdělení

1. Deriváty kyseliny salicylové
2. Deriváty anilinu
3. Pyrazolony
4. Deriváty kyseliny propionové
5. Deriváty kyseliny octové
6. Fenamáty
7. Oxikamy
8. Preferenční inhibitory COX-2

1. Salicyláty ÚČINKY

- Analgetické
- Antiflogistické
- Antipyretické
- Antirevmatické
- Antitrombotické
- Profylaxe infarktu myokardu a CMP (primární i sekundární)
- Inhibice destičkových funkcí (antiagregační)

Deriváty kyseliny salicylové - zástupci

ASA (k. acetylsalicylová)
cholinsalicylát
lysinsalicylát
diflunisal (↑ analg. a antiflog. účinek,
urikosurický úč., nemá antipyret. účinek)
sulfasalazin (⇒sulfapyridin +
k. 5-aminosalicylová)
mesalazin

NÚ

- **Salicylismus (↑d.)** - poruchy sluchu, tinnitus, hluchota, vertigo
- **Alergie** - bronchospasmus, svědění, vyrážka, anafylaktický šok, bronchokonstrikce (↑LT)
- **GIT** - nauzea, dyspepsie, krvácení, vředová choroba
- **Nefropatie** - glomerulární filtrace je reverzibilně snížena
- **Hepatopatie**

CAVE

- Gravidita - dle trimestru
- Dětská populace - Reyův syndrom
- Starší populace - senzitivní k NÚ salicylátů

Interakce ASA

- **Antikoagulancia**
- **Antiflogistika** a jiná analgetika (vyjma opioidů)
- **Další**
 - valproát – kompetují o vazbu na bílkovinách – zvýšení účinku valproátu
 - perorální antidiabetika - salicyláty mohou zvýšit jejich efekt
 - SSRI – potencují antiagregační účinek ASA (citalopram, fluoxetín)
 - glukokortikoidy snižují plazmatické koncentrace ASA

Kontraindikace

- hemofilie a další onemocnění ovlivňující krevní srážlivost
- podání před operací
- vředová choroba gastroduodena
- gastritida
- **děti do 12let**
 - **Reyův syndrom** (hyperpyrexie, acidóza, křeče, zvracení, neuropsychické poruchy, hepatopatie)
- gravidita (jen krátkodobě)
- astma, alergie, nosní polypy

Obvyklé dávkování

- antipyretický účinek **500 mg**
- analgetický účinek **500 mg (4 - 6 hod)**
- anti-flogistický,-revmatický,-uratický **3,6 – 4 g/den**
- antiagregační **30 –100 mg**

2. Deriváty anilinu

Paracetamol

Indikace:

- Analgetikum, **antipyretikum**
- Nepůsobí protizánětlivě!
- neovlivňuje krevní srážlivost ani hladinu kys.močové
- centrální mechanismus na COX-3
- nepřímé působení na 5-HT₃ receptory v míše
- na periférii urychluje přeměnu PGG₂ na PGH₂

Farmakokinetika:

- p.o. dobrá absorpce, maximum za 30-60min, nízká vazba na bílkoviny, metabolizace v játrech
- tvorba hepatotoxických mtb. - vazba na glutathion
- předávkování (10-15g) ⇒ antidotum: **N-acetylcystein**

NÚ, KI

- **Alergie**
- **Gravidita**
 - Dle trimestru
- **Komorbidity**
 - Abusus alkoholu
 - Nefropatie
 - Hepatopatie
 - Fenyketonurie – aspartam jako korigens v paracetamolových přípravcích

Obvyklé dávkování

- srovnatelné účinky s ASA, ale lepší snášenlivost!!!
- **lék volby pro ↓ horečky a bolesti dětí do 12let**
- Bolest u dospělých
 - 300 až 500 mg každé 3-4 hodiny
 - 650 mg každé 4 až 6 hodin
 - 1000 mg každých 6 hodin
- Celková dávka do 4g denně

2. Deriváty anilinu

Fenacetin

- Analgetikum, **antipyretikum**
- Silně nefrotoxický, v někt. zemích stále používán v kombinovaných analg. směsích
- Metabolizován na paracetamol

3. Pyrazolony

fenylbutazon

- Dobrý protizánětlivý účinek, méně analgetický
- Koncentruje se v kloubech a účinná koncentrace přetrvává ještě asi 3 týdny po poslední aplikaci
- AUV (pro veterinární použití)

propyfenazon

- Méně toxický
- V kombinacích (s paracetamolem a kofeinem)

metamizol

- Antiflogistický a antipyretický efekt
- NÚ – alergie, nausea, vomitus, nefrotoxicita, inhibice hematopoézy
- Obvykle kombinován se spasmolytiky

4. deriváty kyseliny propionové

ibuprofen

- Dobrý analgetický a antiflogistický účinek
- Používaný často v terapii akutní bolesti
- Málo NÚ, patrně nejlépe tolerované NSPZL, indikován i dětem

ketoprofen

flurbiprofen

naproxen

kys.tiaprofenová – dobrý průnik do synoviální tekutiny
⇒ kloubní onemocnění

5. deriváty kyseliny octové

- účinná léčiva s různou intenzitou NÚ

diklofenak

- protizánětlivý, analgetický, mírný antipyretický úč.
- biolog. dost. 30-70%
- krátký biolog. poločas ⇒ retardované LF
- denní dávka 50-150 mg
- více NÚ než ASA, méně než indometacin
 - spíše mírné: bolesti hlavy, nespavost, podrážděnost, GIT poruchy, fotosenzitivita

Indikace: svalové a pooperační bolesti, bolesti hlavy, v gynekologii

Deriváty kyseliny octové

indometacin

- velmi silný neselektivní COX inhibitor
- toxický ⇒ krátkodobé podání u akutních stavů
- urikosurické účinky
- užíváný při záchvatech dny
- NÚ u 30% pacientů
 - GIT, bolesti hlavy, deprese, zmatenost, halucinace, poškození krevetvorby, poškození chrupavky

Deriváty kyseliny octové

sulindak

- proléčivo – metabolit 500x účinnější
- nežádoucí kožní reakce

6. fenamáty

- der.kys. N-fenylantranilové
- vysoká účinnost
- častý výskyt NÚ - pouze ke zvládnutí akutních bolestivých stavů

- **kys. tolfenamová**
- **kys. mefenamová, meklofenamová, flufenamová**
- **etofenamát**

7. oxikamy

piroxikam

- Dobře dlouhodobě tolerován u většiny pacientů
- 20 mg jednou denně

meloxikam

- COX-2 selektivnější
- Méně NÚ

8. Preferenční inhibitory COX-2

nabumeton

- proléčivo, aktivován v játrech

nimesulid

- scavenger
- inhibuje enzymy (elastázy, kolagenázy) degradující chrupavku

Koxiby

- 100 x specifitější ke COX-2
 - nižší NÚ v GIT, neovlivňují agregaci trombocytů ani průtok krve ledvinami
- vzestup tromboembolických KV a CV příhod (IM, CMP) po delším podávání
 - rofe- i valdecoxib již staženy
- drahé – preskripční omezení (revmatolog)
- Pro problematické pacienty s revmatoidní artritidou
- Neinhibuje destičkové funkce

- celecoxib

NÚ:
**tromboembolické kardio- a
cerebrovaskulární
komplikace**

- parecoxib

- etorikoxib

- rofekoxib
 - zvyšuje KVS riziko
 - stažen z trhu

Časté NÚ NSAIDs

- **Typ A – Augmented** – závislé na dávce
 - GIT toxicita
 - Nefrotoxicita
 - Bronchospasmus – po salicylátech a dalších NSAIDs, (tzn. ne po paracetamolu)
 - Inhibice destičkových funkcí
- **Typ B – Bizzare** – nepředvídatelné
 - Alergie
 - Reyův syndrom
 - vyrážky ...

Nežádoucí účinky NSPZL

- vyplývají z inhibice COX-1:
 - GIT - ↓ cytoprotektivně působících PGE₂, PGI₂
⇒ **eroze, ulcerace, vředy**
 - trombocyty - ↓ TXA₂: inhibice agregace destiček
⇒ **zvýšená krvácivost**
 - PGE₂, PGI₂ autoregulace renálních fcí
⇒ **renální selhání**
 - ↑ produkce LT vyvolá u predisponovaných jedinců bronchokonstrikci
⇒ **astmatický záchvat**
 - děloha - ↓ PGE/F: inhibice uterokontrakce
⇒ **prodloužení a komplikace porodu**

Řešení NÚ

- Redukce dávky nebo změna lékové formy
- Kombinace s protektivními léčivy
- antiulceróza – inhibitory protonové pumpy (lansoprazol, omeprazol)
- prostaglandinové analogy (substituce)
- H₂ antihistaminika – (cimetidin ranitidin, famotidin)
- antacida
- Zvážit podání COX-2 inh.

Revmatická onemocnění – strategie léčby

1. NSPZL

2. DMARDs + Biolog. léčba

3. Další antirevmatika

- steroidní antiflogistika (glukokortikoidy)
- cytostatika a antimetabolity
- imunosupresiva
- proteolytické enzymy

Dlouhodobá terapie!

DMARDs

- chlorochin
 - hydroxychlorochin
- } antimalarika

- protizánětlivé a imunomodulační působení
- inhibice leukocytární chemotaxe
- u lehčích forem onemocnění
- NÚ: kožní projevy, poškození sítnice

DMARDs

sulfasalazin

- E. coli metabolizuje sulfasalazin ve střevě na aminosalicylát (antiflogistikum) a sulfonamid (chemoter.)
- postupné zvyšování dávky -) nástup účinku za 1 – 2 měsíce

solí Au

- aurothiomalát sodný (i.m.), auranofin (p.o.)
- inhibují fagocytózu a tím imunitní odpověď
- 30-40% NÚ: kožní a slizniční změny, poruchy krevetvorby, poškození jater a ledvin

DMARDs

Biologické léky

- cílený zásah do buněk imunitního systému a mediátorů rozvoje RA
- anti-TNF látky:
 - rychlý nástup účinku, zástava progresu, relaps po vysazení
 - riziko infekčních onemocnění, KI vakcinace živými vakcínami

NÚ: GIT obtíže, slabost, změny TK, zvýšené riziko infekcí, alergie

infiximab

- rekombinantní monoklonální protilátka
- vytváří komplex s TNF- α
- vhodná kombinace s methotrexátem

etanercept

- rekombinantní protein z podjednotky receptoru TNF a fragmentu IgG1
- váže TNF- α

Další antirevmatika

1. Steroidní protizánětlivé látky

- glukokortikoidy

2. Cytostatika a antimetabolity

- metotrexat
- azathioprin
- cyklofosamid

3. Immunosupresiva

- cyklosporin A

4. Proteolytické enzymy

- bromelain
- papain
- trypsin

Dna

Příčiny dny

Primární

- geneticky podmíněná porucha mtb. kys. močové
- ⇒ ukládání urátů v chrupavkách a kloubech

Sekundární

- nadměrný rozpad nukleotidů (nádorová onem.)
- nedostatečné vylučování kyseliny močové ledvinami
- zvýšený přísun kyseliny močové z potravy (mořské plody, alkohol, ...)

- Problematická léčiva
 - nízké dávky ASA inhibují sekreci
 - thiazidová diuretika (hydrochlorothiazid)
 - imunosupresiva

Léčiva užívaná u dny

- Akutní dnavý záchvat
- Terapie hyperurikemie / prevence dny

Terapie akutního záchvatu

potlačení zánětu, bolesti
inhibice migrace leukocytů do kloubu

Terapie hyperurikemie / prevence dny

vylučování k. močové
blok syntézy k. močové
dieta

Akutní dnavý záchvat - terapie

- 1. pomoc – rychlá úleva od bolesti a potlačení zánětu
- NSPZL
 - diklofenak, indometacin, kebumon
- **Kolchicin** (Colchicum autumnale) (ocún jesenní)
 - Mitotický jed
- Inhibuje rovněž fagocytózu a migraci leukocytů
- NÚ – závažný průjem – nutná rehydratace

Chronická terapie dny

Urikosurika

probenecid

- Někdy se používá s ATB (antivirotiky) vylučovanými močí k prodloužení jejich účinku v organismu
- interakce:
 - salicyláty
 - heparin - probenecid zvyšuje jeho efekt
- probenecid může dále ovlivňovat hladiny těchto léčiv:
 - Indometacin, ketoprofen
 - methotrexát
 - nitrofurantoin – chemoterapeutikum
 - zidovudin – antiretrovirotikum

Chronická terapie dny

Urikosurika

Benzbromaron

Inhibice reabsorpce k. močové v proximálním tubulu

Hepatotoxický, stažen z trhu

Antiuratika

- Hypoxantin $\xRightarrow{\text{XO}}$ xantin $\xRightarrow{\text{XO}}$ kyselina močová
- **Allopurinol**
- isomer hypoxantinu, kompetitivně inhibuje xanthinoxidázu (XO)
 - nepodávat s cytostatiky purinového charakteru (azathioprin, 6-merkaptopurin) – a.↑ toxicitu!
