

MUNI
PHARM

Analgetika – antipyretika

Nociceptivní systém - má funkci přijímající, resp. vedoucí škodlivé (zejm. bolestivé) podněty.

- **Bolest** - představuje **nepříjemný** vjem provázený negativní emoční a psychickou složkou.
 - **Akutní bolest** - řádově dny a týdny.
 - **Chronická nenádorová bolest** - trvající déle než 3-6 měsíců, nemá žádnou biologicky prospěšnou funkci, nemocného **vysiluje** a může výchozí onemocnění zhoršovat.

Bolest je komplexní vjem, jehož podkladem mohou být poměrně jednoduché somatické pochody.

- **Vznik impulsu** - vyvolání bolestivého impulsu začíná aktivace „receptorů pro bolest“ - nociceptory (zakončení aferentních nervů, nachází se téměř ve všech tkáních).

Impulzy přivedené tímto **prvním** neuronem do **zadních** míšních rohů se zde **přepojí** na **aferentní** dráhu v **přední** části postranních míšních provazců a vedou do mozku.

Thalamus, limbický systém a senzitivní kůra mozková se podílejí na **zpracování** a **uvědomění** si bolestivého impulsu.

Hlavními **transmitery** na synapsích v **míše** jsou **substance P** (polypeptid o 11 aminokyselinách s hormonálními účinky ve střevě a neuropřenašečovou funkcí v mozkové tkáni), **neurokinin A** (polypeptid, má excitační účinky na nervový systém a má také vliv na zánětlivé a bolestivé reakce) a **glutamát**.

- **Uvědomění bolestivého impulsu** - závisí mj. na afektivní situaci postiženého.
Intenzitu vnímání bolesti značně ovlivňuje okamžitá psychická situace
 - **Vedení bolestivých impulsů** - podléhá modulaci v míše.

Odstupující neurony *antinociceptivního* systému mohou **inhibovat převádění** impulsu z buňky na buňku.

Významnou úlohu v *antinociceptivním* systému má řada transmitterů - endogenní i exogenní opioidy, biogenní aminy - noradrenalin serotonin a dopamin

Léčiva mohou ovlivnit vnímání bolesti na třech úrovních

Vznik impulzu se dá potlačit:

- **snížením** vnímavosti „receptoru pro bolest“ (nociceptorů) - podání inhibitorů syntézy prostaglandinů,
- **potlačení** procesu podráždění v nervových zakončeních podáním lokálních anestetik.

Vedení impulzu:

- **aplikaci** lokálních anestetik i **lokálními** účinky opioidů.

Uvědomění si bolesti:

- ovlivňují **opioidní** deriváty charakteristickým způsobem tak, že - „bolest již nevyvolává utrpení“,
- a méně specificky zasahují do procesu zpracování bolestivých impulzů také **psychoaktivní** látky (antipsychotika, antidepresiva).

Algogenní substance

- Na **periferní** úrovni zpracování, tj. na **úrovni** nociceptorů hlavní **algogenní substance jsou** histamin, acetylcholin, serotonin, substance P, bradykinin (peptid, způsobuje dilataci arteriol prostřednictvím prostacyklinu, oxidu dusnatého, účinkuje u zánětu, edémech, a bolesti) draslíkové ionty i nízké pH a další.
- **Významná úloha** v současnosti se připisuje **prostaglandinům, leukotrienům a látkám ovlivňujících jejich syntézu.**

Analgetika-antipyretická - potlačují mírné nebo středně silné bolesti převážně periferním mechanismem.

Opioidní analgetika - účinkují centrálně.

Analgetika – antipyretika - v terapeutických dávkách snižují zvýšenou tělesnou teplotu

Tělesná teplota - je **regulována** termoreceptory v **míše** a **hypotalamu**.

Snížená teplota: na základě informací centrálních a periferních receptorů se zvyšuje **aktivitou** svalstva - **tvorba tepla**.

Vyšší teplota: dochází k vazodilataci, zvýšená tvorba potu - **ztráta tepla**.

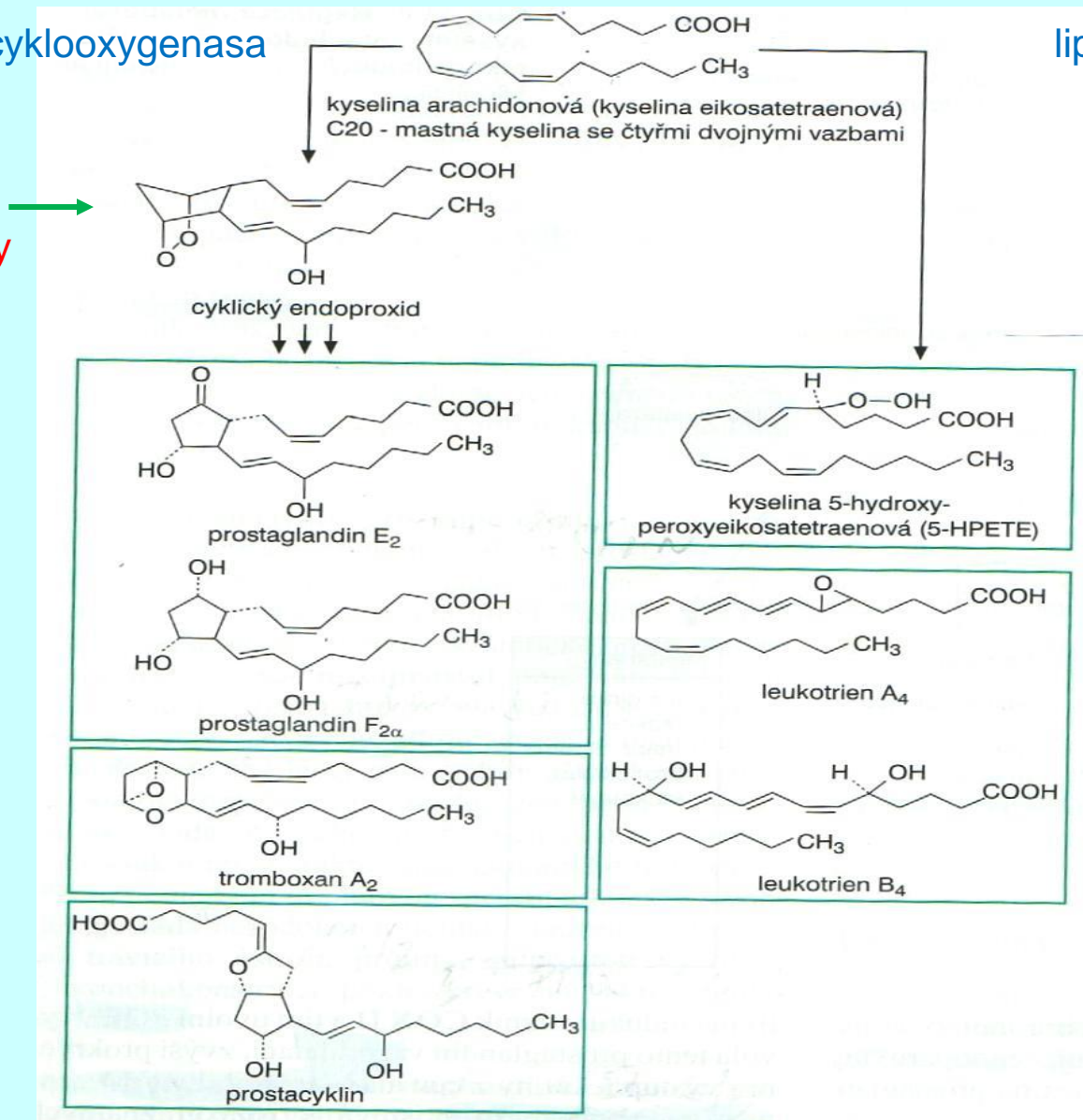
Horečka (zvýšená teplota) - vzniká v průběhu infekčního onemocnění a neinfekčních zánětlivých procesů - je vyvolána **noxypyrogeny** endogenního nebo častěji exogenního původu (endotoxiny bakterií apod.)

Nejdůležitější eikosanoidy

cyklooxygenasa

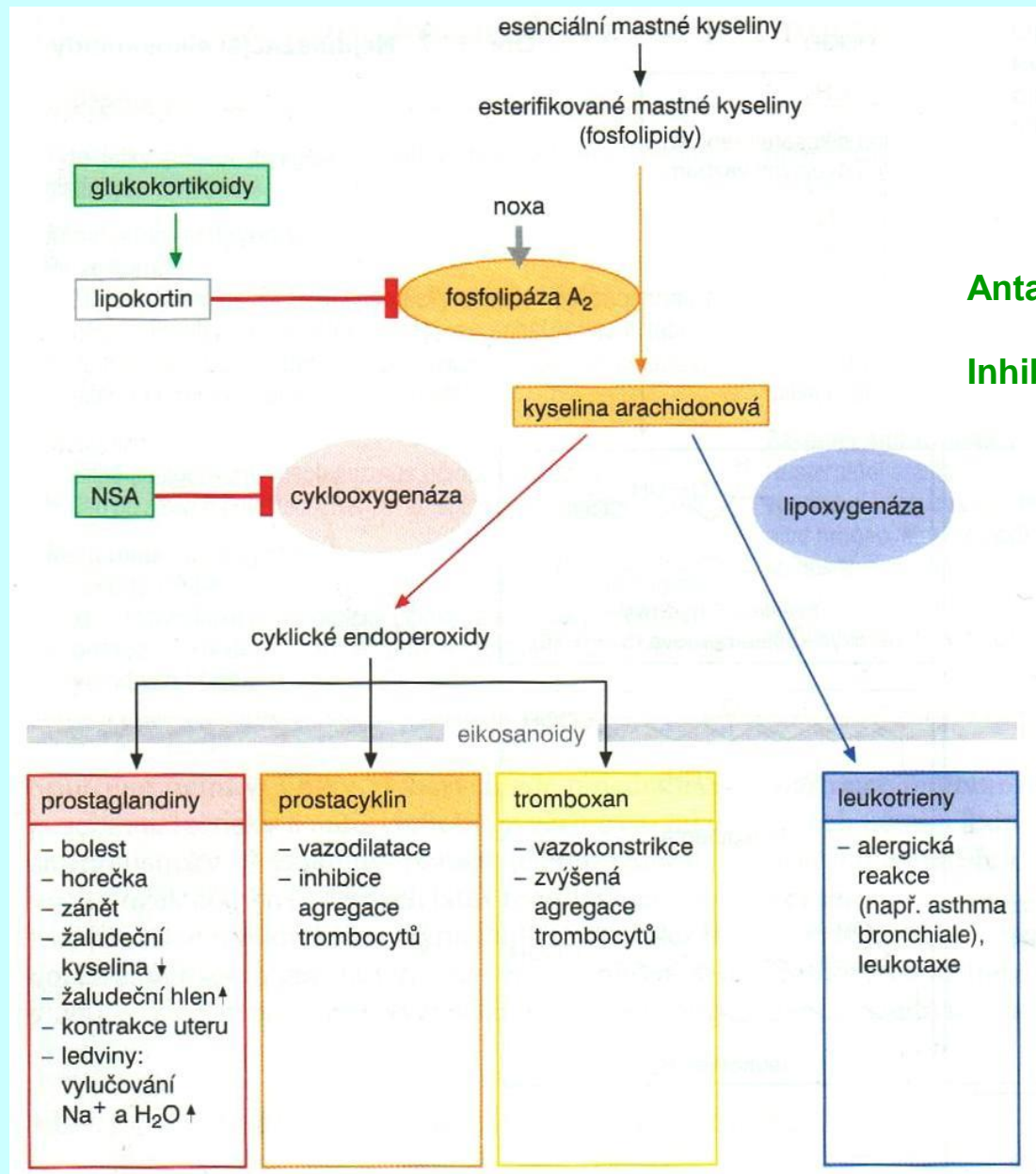
lipoxigenasa

izomerasy,
oxidoreduktasy



leukotrien A₄ (LTA₄) –
hydrolasy a syntasy –
leukotrien B₄ (LTB₄), resp.
LTC₄, LTD₄, a LTE₄

Regulace metabolismu kyseliny arachidonové a účinky eikosanoidů



Antagonisté leukotrienu

Inhibitory 5-lipoxygenázy

Nejdůležitější prostaglandiny

- **Eikosanoidy** působí prostřednictvím receptorů sprážených s *G*-proteiny
- **Dinoproston (PGE₂)** - vyvolává **vazodilataci**, zvyšuje **prokrvení**, **senzibilizuje** receptory pro bolest, **stimuluje** produkci žaludečního hlenu a motoriku GIT, **snižuje** tvorbu HCl, uterorronikum.
- **Dinoprost (PGF_{2α})** - **stimuluje** produkci žaludečního hlenu a motoriku GIT, **snižuje** tvorbu HCl, **rozšiřuje** cévy a **zužuje** bronchy, svalovinu dělohy **stimuluje**,
- **Epoprostenol (prostacyklin) (PGI₂)** - **inhibuje** agregaci trombocytů, způsobuje **vazodilataci**.
- **Tromboxan A₂ (TXA₂)** - **stimulátor** agregace krevních destiček, způsobuje **vazokonstrikci**.

Existují alespoň dvě izoformy:

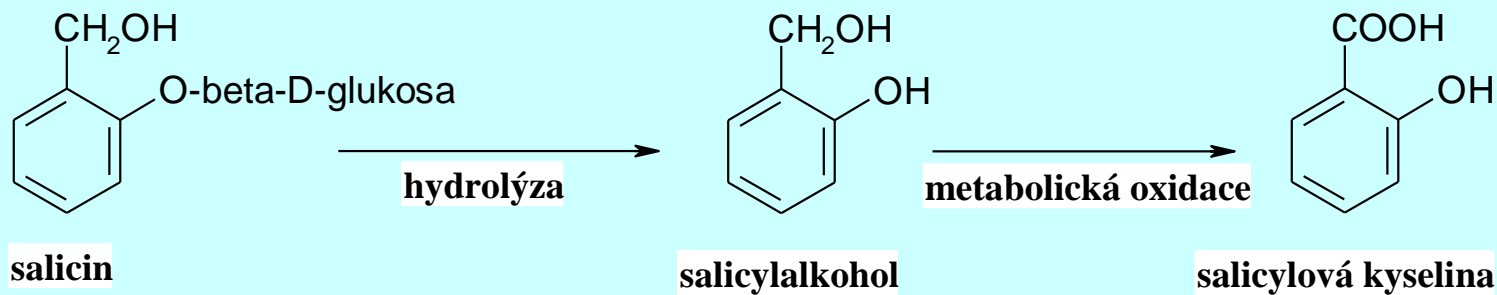
COX- I - forma **konstitutivní** - je stabilně v organismu přítomna.

- její **funkcí** je syntéza prostaglandinů, které zajišťují **fyziologické** funkce (především **ochrana** žaludeční sliznice) a je **trvale** aktivní.

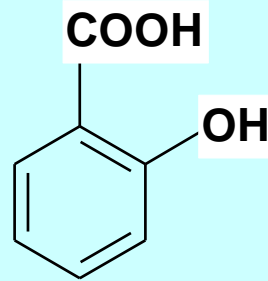
COX-II - tato forma je naproti tomu **inducibilní**.

- koncentrace **stoupají** na základě působení **zánětlivých** faktorů.
- **katalyzuje** tvorbu prostaglandinů jako odpověď na zánět a tím napomáhá k rozvoji zánětu, bolestivým vjemům a zvýšení teploty.
- **indukují** mediátory zánětu (např.cytokiny) v imigrovaných leukocytech a makrofázích.

DERIVÁTY KYSELINY SALICYLOVÉ



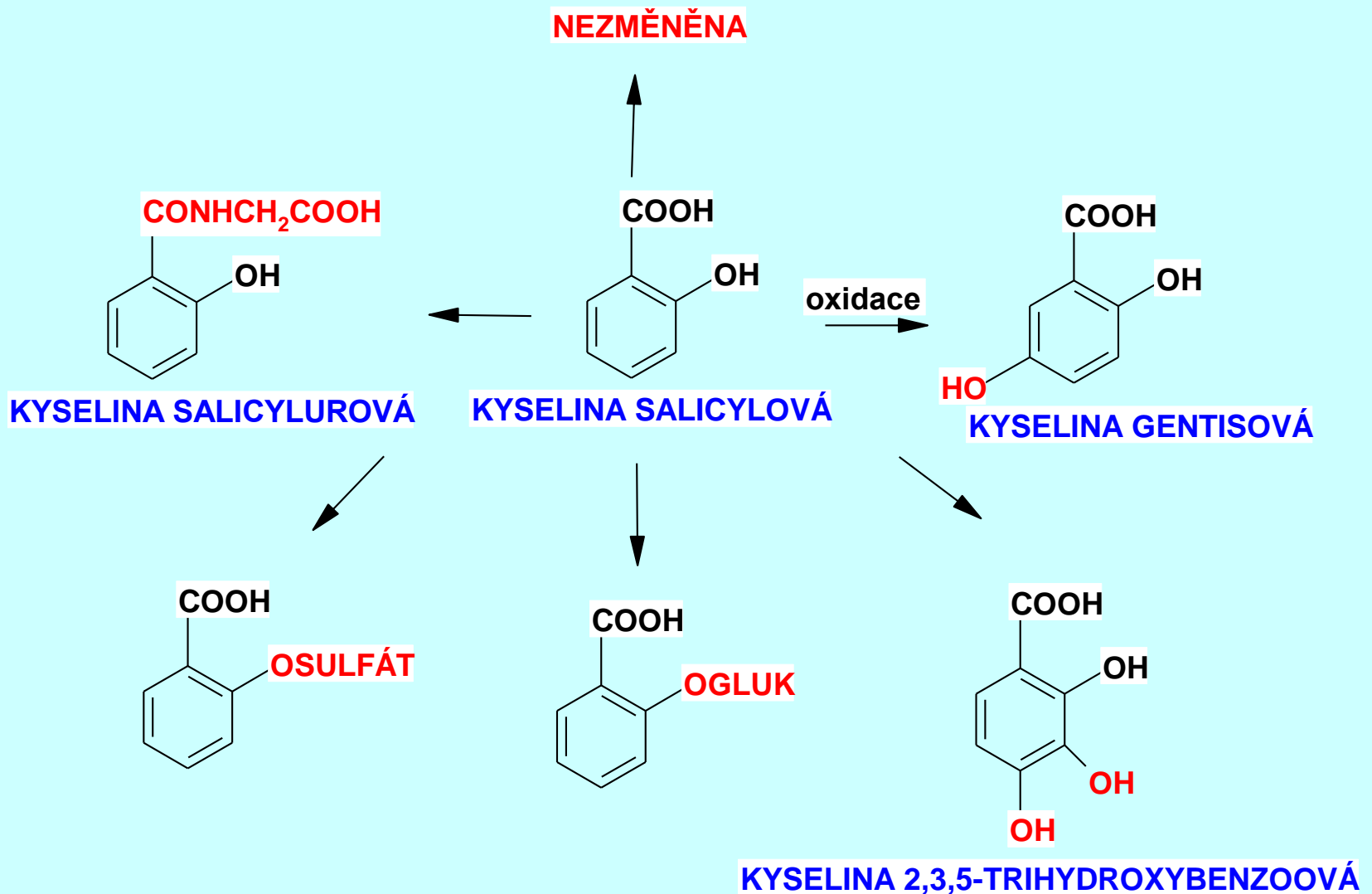
Kyselina salicylová



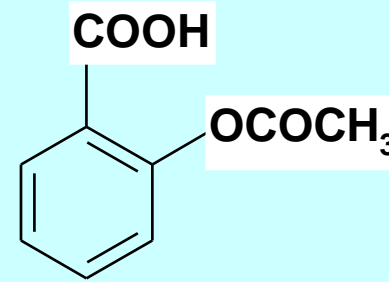
Jako silná kyselina ($pK_a = 3,0$) pro **dráždivý** účinek na GIT je pro p. o. podání **málo** vhodná - ve formě solí.

Podána injekčně jako sodná sůl je **antirevmatikem**, zevně aplikována účinkuje **keratolyticky, antisepticky a antimykoticky**

METABOLISMUS KYSELINY SALICYLOVÉ



Kyselina acetylsalicylová (1899)



MÚ:

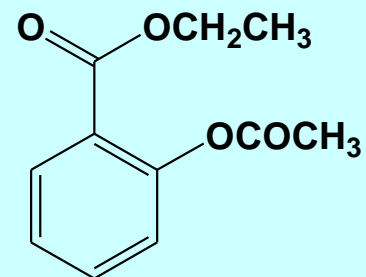
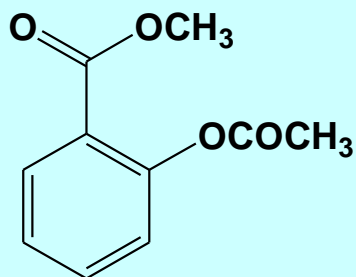
V **trombocytech** (tromboxan A_2) a buňkách **endotelu** (prostacyklin) **ireverzibilně** acetyluje aminoskupinu terminálního serinu enzymu cyklooxygenasy.

Antiagregační působení - kratší inhibice antiagregačně účinkujícího **prostacyklinu** než agregaci vyvolávajícího **tromboxanu A_2** .

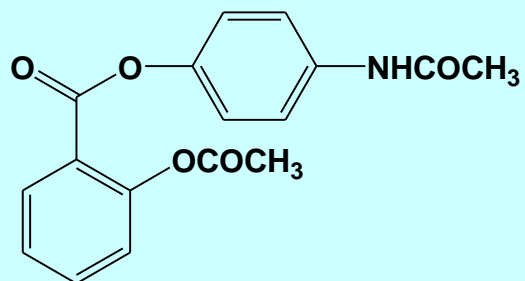
Účinky: analgetické, antipyretické a antiflogistické a profylaktikem trombóz.

Monopřípravky, nebo častěji **kombinaci** přípravků s jinými analgetiky (paracetamol, kodein), centrálně stimulujícím kofeinem a u chřipkových onemocnění s kyselinou askorbovou.

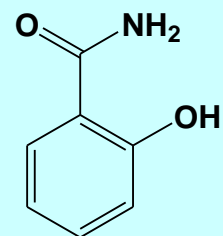
Methyl a ethylester kys. acetylsalicylové - topická antiflogistika



Benorilát

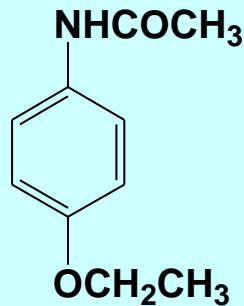


Salicylamid

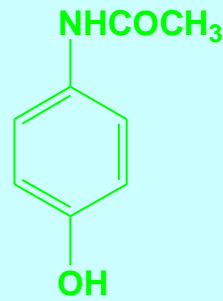


DERIVÁTY ANILINU

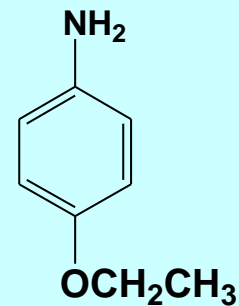
Lipofilní charakter - rychlejší pronikání do CNS - **centrální** analgetický a antipyretický účinek převažuje nad **periferním** antiflogistickým působením



fenacetin



paracetamol

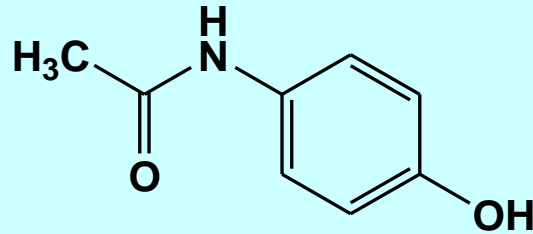


p-fenetidin

p-fenetidin - metabolit který je příčinou vzniku nežádoucí **methemoglobinemie** (Fe je oxidováno na Fe^{3+} - blokáda funkce přenosu kyslíku).

fenacetin - dlouhodobé podávání vyvolává **nefrotoxicitu**, psychotropní a euforizující efekt.

Paracetamol

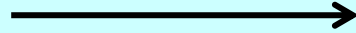
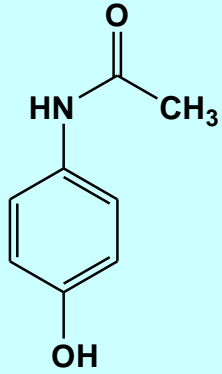


- Je **vhodnějším** analgetikem než kyselina acetylsalicylová - nemá její nežádoucí účinky.
- Je analgetikem u **středně silných bolestí** nejrůznějšího původu (bolesti hlavy, neuralgie, myalgie, revmatické bolesti aj.).
- Jeho antipyretický efekt se vysvětluje působením na **„teplotu regulující centrum“** v hypotalamu - snižuje reaktivitu na exogenní pyrogeny.

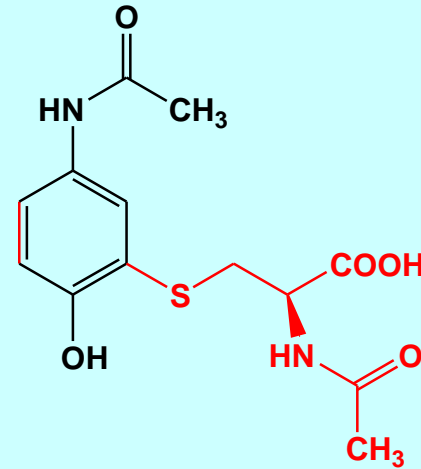
Vícesložková analgetika **paracetamolu** s:

- **kodeinem** - jeho účinek zesiluje,
- **kofeinem** - zesiluje centrálně stimulující efekt,
- **guajfenesinem** - u svalových bolestí - myorelaxační efekt,
- **pseudoefedrinem** - u nachlazení a chřipky, zánětů horních cest dýchacích apod. - stimulace dechového centra.

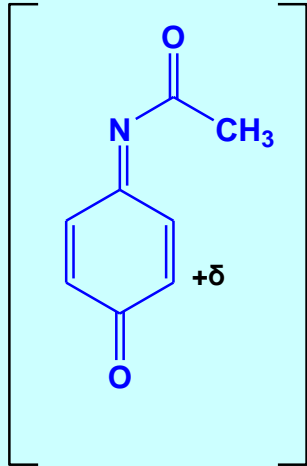
Metabolismus PARACETAMOLU



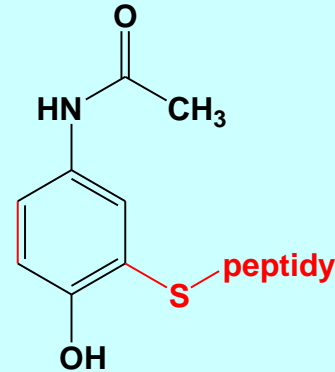
**konjugace s kyselinou
glukuronovou, sírovou,**



detoxikace



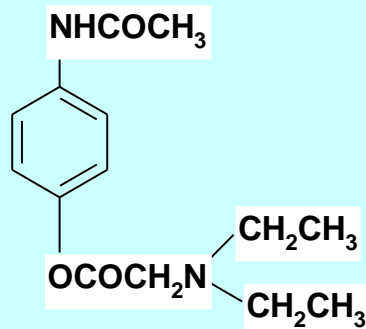
glutathion



nekróza jaterních buněk

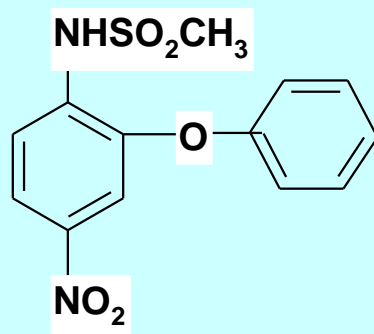
N-acetyl-4-benzochinonimin

Propacetamol - proléčivo



Indikace: podobné jako u paracetamolu

Nimesulid

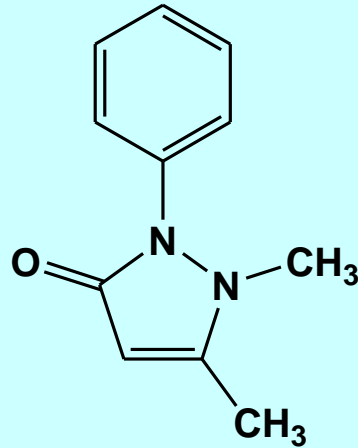


Specifický inhibitor COX II, vychytává volné kyslíkové radikály.

Indikace: nachlazení a chřipky, antipyretikum.

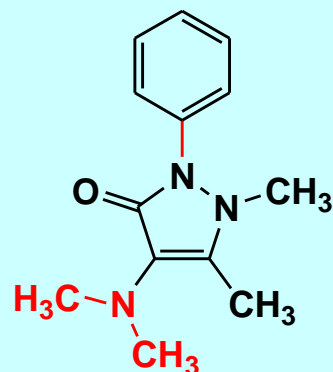
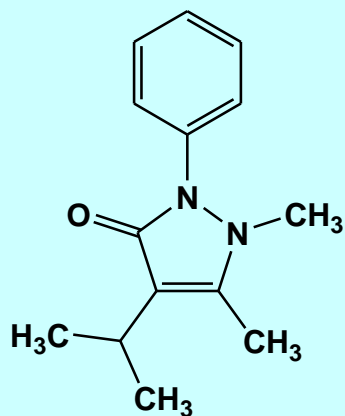
Pyrazolony

Fenazon (Knorrova syntéza) - 1885 - antipyretikum, analgetikum a antiflogistikum - předloha pro přípravu derivátů.



Indikace: **ORL** k lokální léčbě bolesti a zánětů středního ucha v kombinaci s lidokainem.

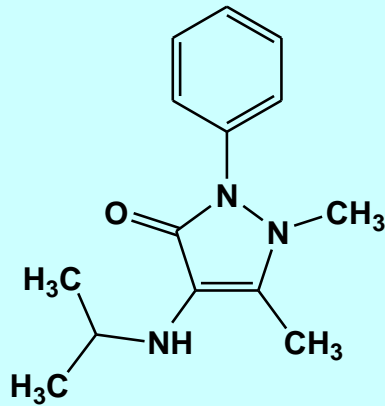
Propyfenazon - je méně **toxický** než aminofenazon, chronické podávání může vyvolat změny krevního obrazu.



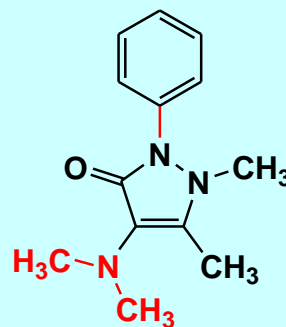
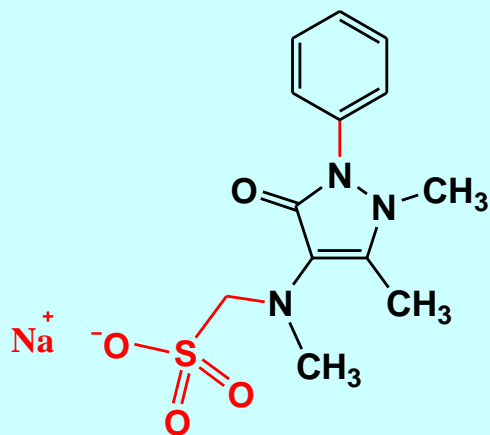
amifenazon

Indikace: v kombinovaných přípravcích, především s paracetamolem a kofeinem jako analgetikum u bolestí nejrůznějšího původu a antipyretikum při nachlazení a chřipce.

Ramifenazon - dobré analgeticko-antiflogistické působení - veterinární lékařství.



Metamizol



amifazon

Indikace: u silných bolestí, např. po operacích a zvláště u žlučových a ledvinových kolik.

Používá se v jednosložkových přípravcích i kombinovaných, často se spasmolytiky, **injekční** aplikace (pitofenon, fempiverinium-bromidem).