

## 8. Analgetika (1)

### Bolest

- a) **fyziologická bolest (nocicepce)** nepříjemný až nesnesitelný subjektivní smyslový pocit vyvolaný nejčastěji poraněním nebo chorobným procesem
  - b) **neuralgie (neuropatická bolest)** důsledek poranění či choroby nervové tkáně
  - c) **emoční odezva** - bez jakéhokoliv stimulu
- ad a) a b): **významný varovný signál** - signalizuje nebezpečí poškození organismu.

### Mechanismus vzniku bolesti

- Nociceptory** (receptory bolesti - volná zakončení specializovaných neuronů) reagují na:
- mechanická, termická i chemická podráždění
  - tkáňové působky uvolňované ve tkáních postižených zánětem – eikosanoidy (především prostaglandiny), histamin, serotonin a kininy. Vzniklý signál mozek interpretuje jako bolest.

### Analgetika

látky snižující či potlačující pocit bolesti bez ovlivnění smyslového vnímání a vědomí.

- a) **nenarkotická analgetika (antipyretika a nesteroidní protizánětlivé látky)** - inhibitory cyklooxygenasy (COX)
- b) **narkotická analgetika** (synonyma: **anodyna, opioidní či silná analgetika**)

## 8. Analgetika (2)

### Nenarkotická analgetika

analgetický, antipyretický a protizánětlivý (antiflogistický) účinek

Přestože mají všechna tato léčiva podobný mechanismus působení, u některých vystupují více do popředí antipyretické vlastnosti (analgetika-antipyretika) a u jiných naopak účinky protizánětlivé (nesteroidní protizánětlivé látky).

Z hlediska chemické struktury lze nenarkotická analgetika rozdělit na

**deriváty anilinu**

**deriváty kyseliny salicylové**

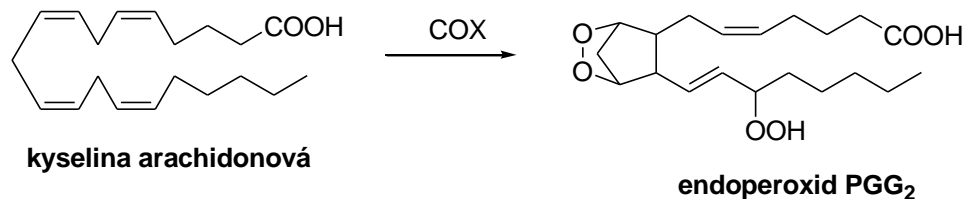
**deriváty kyseliny anthranilové**

**deriváty 2-arylalkanových kyselin**

tzv. **kyselé enol-deriváty**, mezi které patří různé typy enolizujících oxoheterocyklických sloučenin (deriváty pyrazolonu a pyrazolidindionu či novější oxikamy) a další.

### Mechanismus účinku

Inhibice **cyklooxygenasy** (COX), enzymu katalyzujícího první stupeň přeměny kyseliny arachidonové v prostaglandiny (PG), které jsou významnými mediátory vzniku zánětlivé reakce.



## 8. Analgetika (3)

### Cyklooxygenasa

#### a) COX-1

trvale přítomná aktivní forma vedoucí k syntéze PG udržujících normální tělesné funkce (mj. PG s gastrocytoprotektivními účinky).

#### b) COX-2

inducibilní isoenzym exprimující na základě vnějších podnětů (poranění apod.); je odpovědný za vznik zánětů.

#### c) COX-3

isoforma objevená v r. 2002, vyskytující se v CNS a v srdci. Tato isoforma byla objevena při výzkumu zaměřeném na vysvětlení mechanismu účinku paracetamolu.

### Neselektivní inhibitory COX

Většina dosud používaných nenarkotických analgetik a protizánětlivých látek. Důsledek: možné vedlejší účinky (např. poškození GIT při dlouhodobém používání).

### Preferenční inhibitory COX-2

Inhibují více COX-2 než COX-1 (např. meloxicam, nimesulid)

### Selektivní inhibitory COX-2

Perspektivní nenarkotická analgetika a protizánětlivé látky inhibující prakticky výhradně COX-2. Vykazují vysoký protizánětlivý účinek s minimálními vedlejšími účinky na GIT.

U řady dosud připravených selektivních inhibitorů COX-2 (tzv. coxibů) se však při používání vyskytly problémy s kardiovaskulárním systémem.

## 8. Analgetika (4)

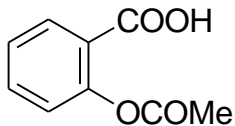
### Příklady struktur nenarkotických analgetik

Syntézy uváděných látek a podrobnější informace lze nalézt:

F. Hampl, S. Rádl, J. Paleček: *Farmakochemie*. VŠCHT Praha, 2007.

Generické názvy jsou uvedeny malými písmeny a tučně. Názvy nejfrekventovanějších léčivých přípravků obsahujících dané léčivo jsou uvedeny velkými písmeny.

#### a) Salicyláty



kyselina acetylsalicylová

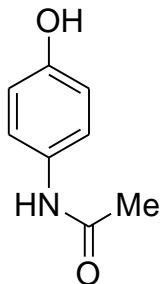
ACYLPYRIN, ASPIRIN

Analgetikum a antipyretikum. Jako protizánětlivá látka se již nepoužívá pro vedlejší účinky na GIT. U dětí do 12 let riziko Reyeova syndromu.

Směs s uhličitanem vápenatým – ANOPYRIN

Hlinitá sůl - **aloxipirin** (SUPERPYRIN)

#### b) Anilidy



paracetamol

PARALEN, PANADOL

Analgetikum a antipyretikum s nízkou toxicitou.

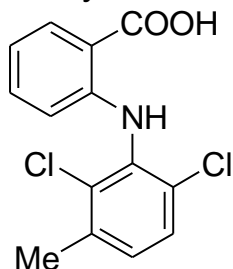
Nemá protizánětlivé účinky. Pravděpodobný mechanismus účinku: inhibice COX-3

## 8. Analgetika (5)

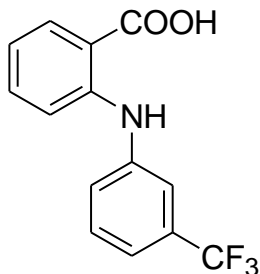
### c) Fenamáty (deriváty kyseliny anthranilové)

Protizánětlivé látky. Vzhledem k jejich vedlejším účinkům na GIT se nejčastěji používají ve formě mastí či gelů pro lokální topické aplikace.

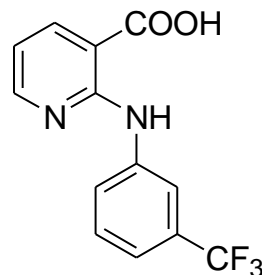
Příklady:



**kys. meklofenamová**  
MECLOMEN



**kys. flufenamová**  
ANSATIN, MERALEN



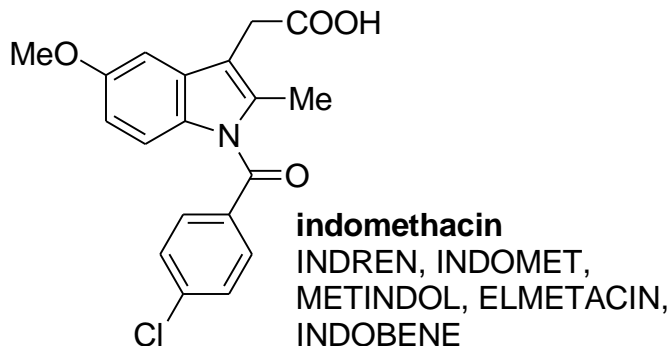
**kys. niflumová**  
FLUNIR, NIFLURIL

Přestože je kyselina niflumová ve skutečnosti derivátem kyseliny nikotinové, řadí se k fenamátům.

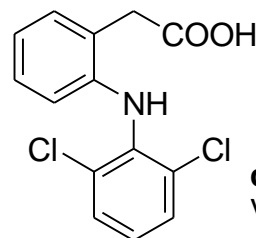
### d) Aryloctové kyseliny

Vysoce účinné protizánětlivé látky. Poškozují však bohužel GIT. Proto se v současnosti nejčastěji používají ve formě mastí či gelů pro lokální topické aplikace.

Příklady:



**indomethacin**  
INDREN, INDOMET,  
METINDOL, ELMETACIN,  
INDOBENE

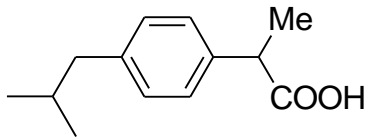


**diklofenak**  
VOLTAREN, DOLMINA

## 8. Analgetika (6)

### e) Arylpropanové kyseliny

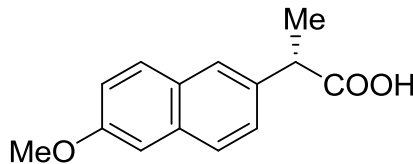
Velmi účinná analgetika a protizánětlivé látky s relativně nízkými vedlejšími účinky na GIT. Nejznámější a nejrozšířenější z nich je **ibuprofen**, který patří ke „stálícím“ na farmaceutickém trhu již od 60. let 20. stol.



**ibuprofen**

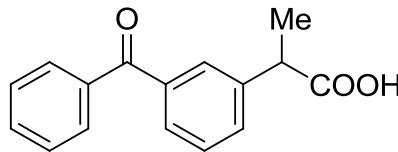
BRUFEN, BRUFALGIN, DOLGIT, IBALGIN, NUROFEN

Další příklady:



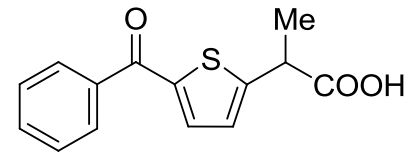
**naproxen**

NAPROSYN, NAXEN



**ketoprofen**

KETOFEN, MEPROFEN



**kyselina tiaprofenová**

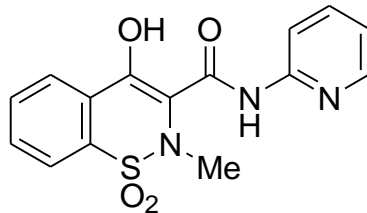
SARGAM, SURGAM

## 8. Analgetika (7)

### f) Oxikamy

Poměrně nová skupina NSAID, zavedená do klinické praxe koncem 70. let (piroxicam - r. 1979). Vysoká účinnost a dlouhý poločas setrvání v krevní plazmě - léčiva typu *one pill a day*.

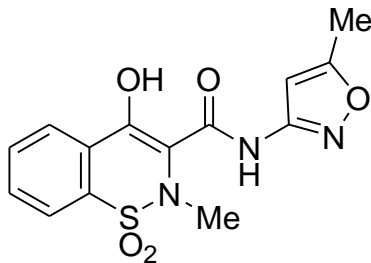
Nejznámější:



**piroxicam**

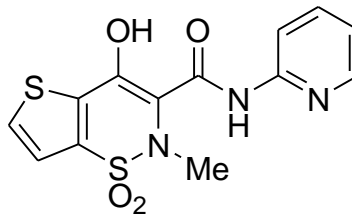
ARTHREMIN, FELDEN, REUMADOR

Další příklady:



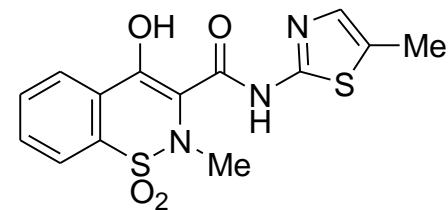
**isoxicam**

MOXIKAM



**tenoxicam**

DOLMEN, MOBIFLEX



**meloxicam**

MOBIC, RECOXA

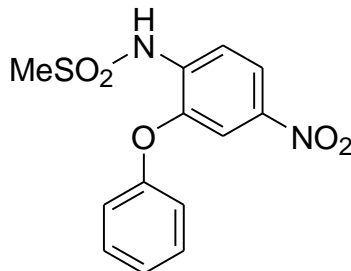
**Preferenční inhibitor COX-2**

## 8. Analgetika (8)

### g) Inhibitory COX-2

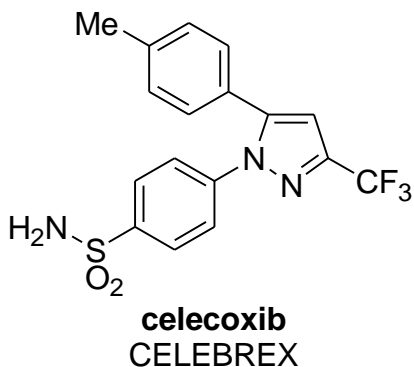
Poslední generace protizánětlivých látek s účinkem lokalizovaným pouze v místě zánětu.

#### Preferenční inhibitory COX-2

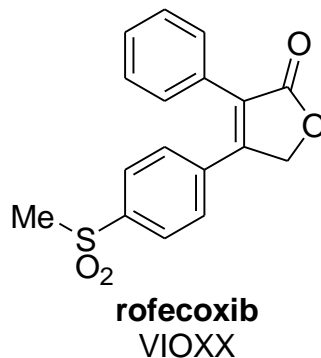


**nimesulid**  
ALGOLIDE, FOLID,  
MESULID, NIMESIL

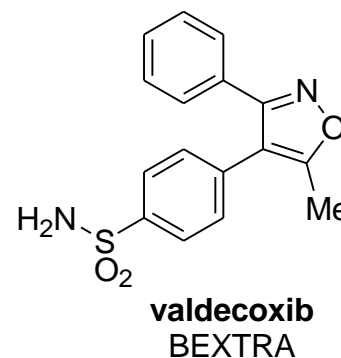
#### Selektivní inhibitory COX-2



**celecoxib**  
CELEBREX



**rofecoxib**  
VIOXX



**valdecoxib**  
BEXTRA

Přes značné úspěchy na trhu byly rofecoxib a valdecoxib v r. 2004 staženy z trhu po řadě úmrtí spojených s jejich užíváním (problémy s kardiovaskulárním systémem).



## 8. Analgetika (9)

### Narkotická analgetika (opioidní analgetika, anodyna)

Agonisté opioidních receptorů v centrálním nervovém systému (CNS), jejichž přirozenými ligandy jsou **endorfiny**. Tyto látky zvyšují práh pro vnímání bolesti. Jejich působení je však selektivní a neovlivňují vnímání ostatních podnětů (dotyku, tlaku, teploty).

Nejstarší a nejznámější anodyna: přírodní morfinany izolované z **opia**.

#### Nevýhody:

Platí pro všechna narkotická analgetika, tj. přírodní, polosyntetická i zcela syntetická:

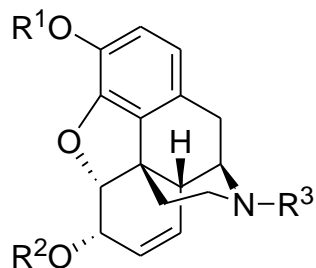
- vznik tolerance vůči jejich účinkům a možnost vzniku závislosti na těchto látkách
- nebezpečí abusu (zneužívání)
- řada vedlejších účinků: ospalost, nauzea (nevolnost), zácpa, útlum (deprese) dýchání, který může vést až ke smrti

#### Použití:

- tlumení silných bolestí např. po některých operacích nebo v terminálních stádiích nádorových onemocnění
- některá anodyna potlačují významně kašlací reflex => použití jako antitusika (např. kodein, ethylmorfin, folkodin)
- potlačení motility střev => použití jako antidiaroeika (potlačení průjmů)

## 8. Analgetika (10)

### Morfin a příklady jeho derivátů



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>morfin</b>	H	H	Me
<b>kodein</b>	Me	H	Me
<b>ethylmorfin</b>	Et	H	Me
<b>diamorfin (heroin)</b>	Ac	Ac	Me
<b>nalorfin</b>	H	H	CH <sub>2</sub> =CH—CH <sub>2</sub> —

### Vliv substituce na biologickou aktivitu derivátů morfinu

#### Alkylace fenolického hydroxylu

Mírné snížení analgetické aktivity, zvýšení antitusického účinku (kodein, ethylmorfin).

#### Acylace fenolického a allylového hydroxylu

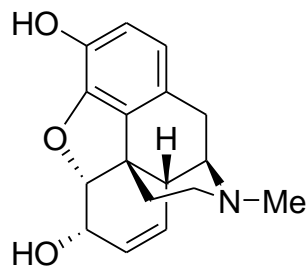
Zvýšení analgetické účinnosti, ale i toxicity v důsledku zvýšení lipofility a snazší pronikání do CNS (diamorfin).

#### Náhrada Me na piperidinovém dusíku za vyšší alkyl

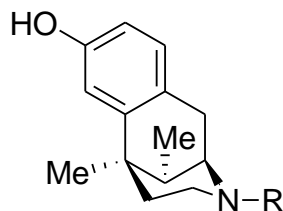
Změna agonistického účinku v antagonistický (nalorfin).

## 8. Analgetika (11)

### Další příklady anodyn



**morfin**



**benzomorfaný**

**metazocin**

**fenazocin**

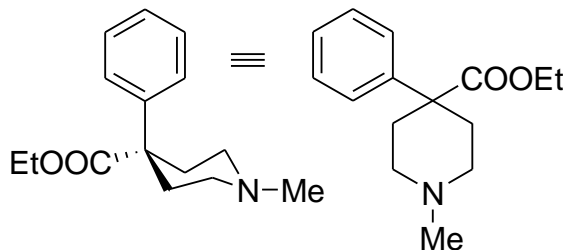
**pentazocin**

**R**

Me

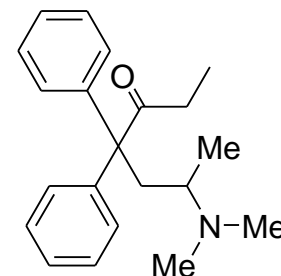
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph

CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>



**pethidin**

DOLSIN, DEMEROL



**methadon**

DEPRIDOL, KETALGIN, MECODIN

#### **Použití:**

substituční léčba závislosti na opiátech

### „Zjednodušování“ struktury morfinu

Všechny uvedené látky vykazují vlastnosti anodyn. Na základě této zkušenosti lze zobecnit strukturu farmakoforu narkotických analgetik:

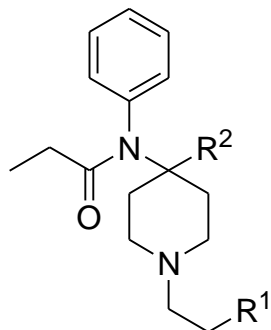
- terciární atom dusíku
- kvartérní atom uhlíku (tzv. centrální), na který je vázán fenyl nebo isosterní skupina
- vzdálenost terciárního dusíku od centrálního uhlíkového atomu je dána řetězcem tvořeným dvěma atomy uhlíku.

Poznámka:

Zobrazené struktury pouze naznačují strukturní souvislost s morfinem. Benzomorfaný (syntetická anodyna) vznikají jako směs stereoisomerů. Konformace pethidinu s fenylem v axiální poloze je málo pravděpodobná.

## 8. Analgetika (12)

### Opioidní analgetika 4-anilidopiperidinového typu



Např.

**fentanyl**  
**remifentanyl**

R<sup>1</sup>

Ph

COOMe

R<sup>2</sup>

H

COOMe

Vysoká účinnost (např. fentanyl je cca 80krát účinnější než morfin), rychlý nástup a rychlé odeznění účinku.

Použití:

v kombinaci s neuroleptiky butyrofenonového typu k **neuroleptanalgézi**:

- stav analgésie
- uklidnění
- snížená motorická aktivita
- potlačením pocitu strachu.

Neuroleptanalgie je alternativou k celkové anestézii při krátkých a ambulantních chirurgických zákrocích. Nezatěžuje srdce a oběhový systém, a proto je vhodná u starších pacientů a pacientů s kardiovaskulárními chorobami.