

Syntetické liečivá, nesteroidné analgetiká a antipyretiká

Predmet: Farmakológia

E. Kulichová

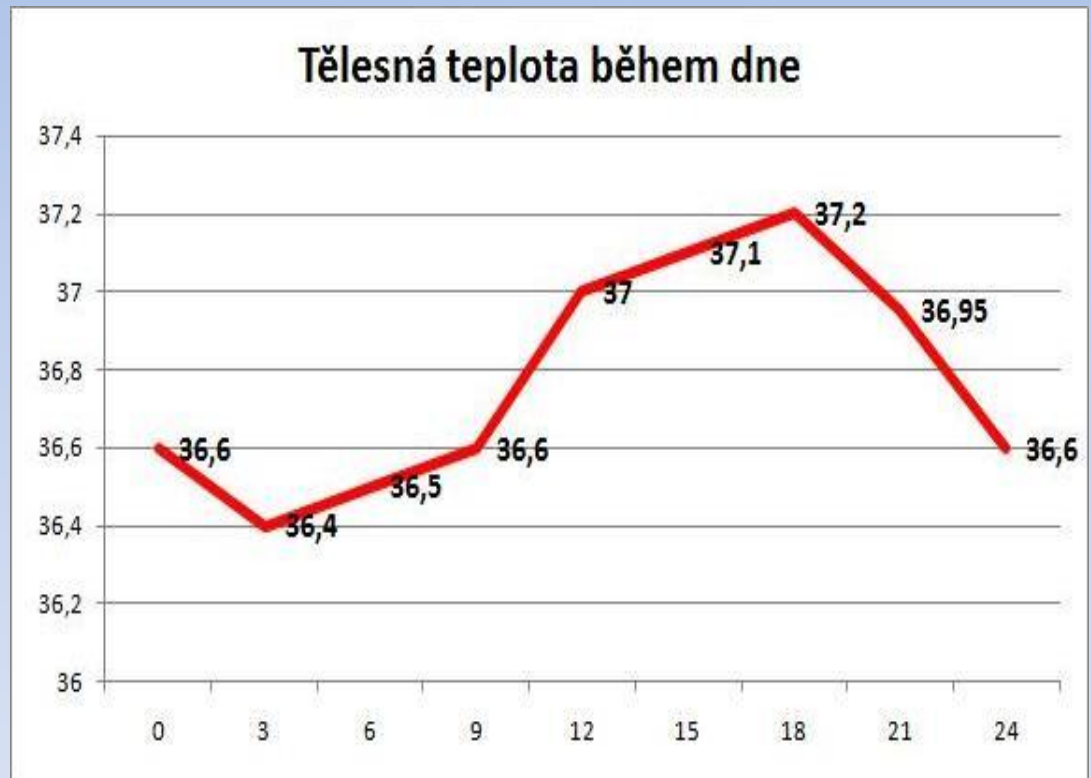
Termoregulácia a jej význam pre život človeka

- Človek patrí medzi homoitermné živočíchy - potrebuje a v určitých hraniciach je aj schopný udržiavať si relatívne konštantnú telesnú teplotu.
- Pojmom termoregulácia označujeme schopnosť organizmu udržať si stálu telesnú teplotu.
- Konštantná teplota nastáva ako rovnováha tvorby a výdaja tepla
- Od teploty teploty vnútorného prostredia závisí rýchlosť chemických procesov prebiehajúcich v organizme.
- Krátkodobé výchylky zmien telesnej teploty si organizmus dokáže kompenzovať
- Výrazne alebo dlhodobé odchýlky od normálnej telesnej teploty môžu viesť spomaleniu až zastaveniu procesov látkovej výmeny , odumretiu tkanív, v krajnom prípade ku smrti.

Priebeh telesnej teploty človek v závislosti od biorytmu

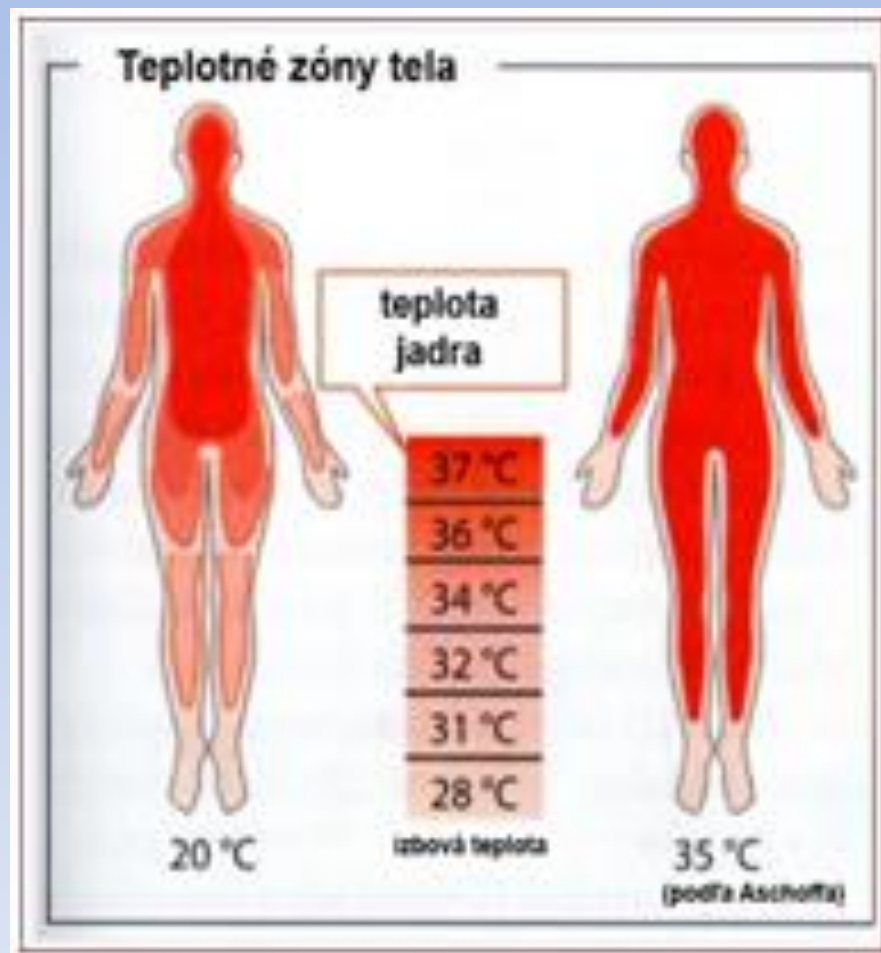
Teplota organizmu kolíše
v závislosti od dennej
doby

Minimálnu teplotu má
organizmus okolo
4.hodiny rannej,
maximálnu okolo
17.00- 18.00.



Telesná teplota v rôznych častiach tela

- Normálna teplota povrchu tela kolíše medzi $35,8 - 37,0^{\circ}\text{C}$ (podľa aktivity a stavu organizmu, teploty vlhkosti a prúdení vzduchu v okolí)
- Teplota vnútri tela (jadra organizmu) je pomerne konštantná a nezávisí od teploty okolia. Je to teplota v brušnej a hrudnej dutine, teplota v pečeni (je najvyššia a pohybuje sa od 39 do 40°C). Teplotu v jadre si organizmus udržiava vďaka tomu, že tieto časti organizmu sú od okolia izolované pokožkou, podkožným väzivom a tukovou vrstvou.
- Merať dokážeme len teplotu na povrchu tela. Najčastejšie sa meria:
 - v podpazuší,
 - v ústnej dutine,
 - v konečníku.



Mechanizmy, ktorými si organizmus zabezpečuje termoreguláciu

Odklonu od optimálnej úrovne teploty je organizmus schopný čeliť dvoma základnými mechanizmami:

a) CHEMICKÁ TERMOREGULÁCIA

Môže zabezpečiť zvýšenie tvorby tepla (zvýšenie tepelného výkonu):

- úpravou metabolických pochodov tvorby tepla v orgánoch, z ktorých krv rozvádza vytvorené teplo do celého tela.
- hormonálnou činnosťou,
- činnosťou imunitného systému pri ochorení

b) FYZIKÁLNA TERMOREGULÁCIA

Ovplyvnenie toku tepla prúdiaceho z tela do okolitého prostredia fyzikálnymi procesmi :

- Zmena prekrvenia kože
- Vylučovanie potu.

Tieto zmeny predstavujú autonómne (na vôli nezávislé) termoregulačné reakcie

Metabolické procesy ako zdroj tepla

Tvorba tepla prebieha najmä v pečeni a vo svaloch. Je to vlastne „vedľajší produkt“ metabolických dejov. Základné procesy tvorby tepla sú:

a) Chemické premeny v jednotlivých orgánoch tela:

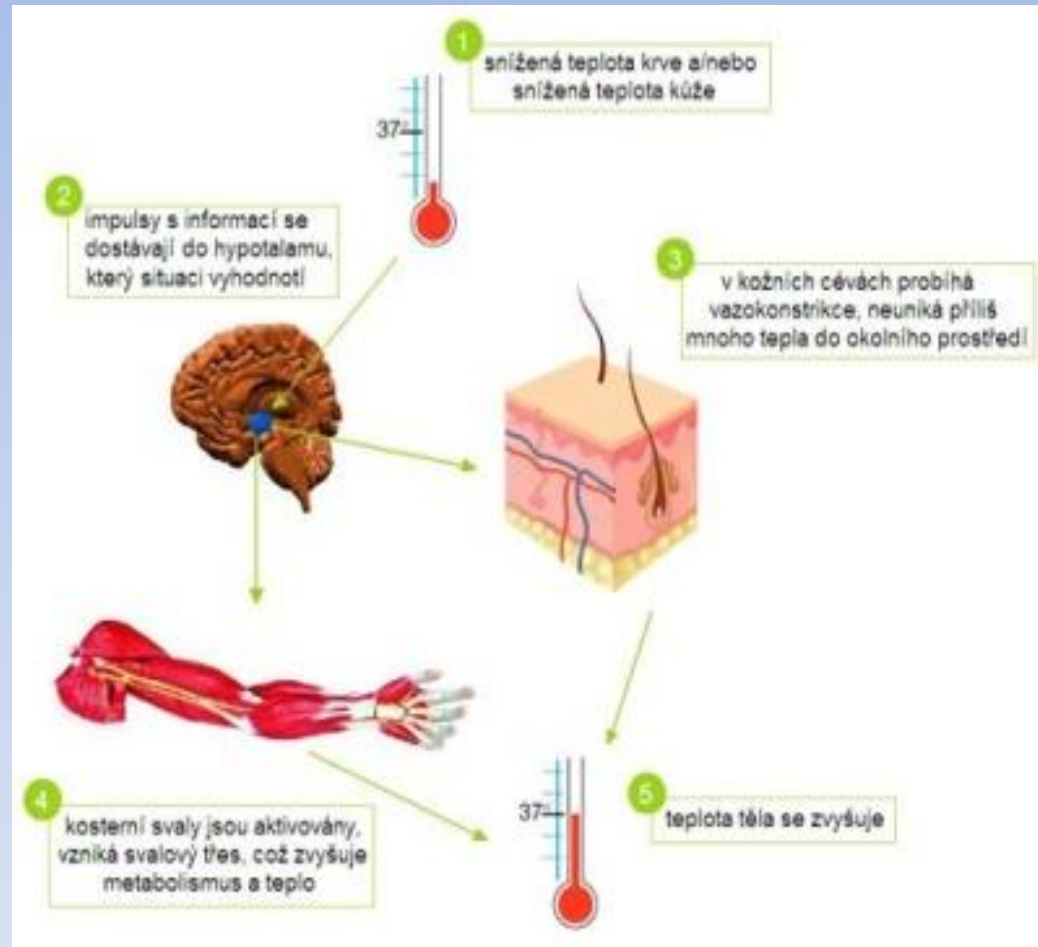
- bazálny metabolizmus má človek 14 – 18 hodín po jedle, v stave telesného i duševného pokoja (pri výkone sa tvorba tepla zvýši až trojnásobne v porovnaní s bazálnym metabolizmom)
- metabolizmus v pečeni (najteplejšie miesto organizmu, pretože v nej prebiehajú biochemické deje – tu sa teplota mení len nepatrne)
- metabolizmus v svaloch
- metabolizmus v obličkách
- metabolizmus v srdci
- metabolizmus v mozgu

Z týchto metabolických dejov pochádza väčšina tepla v tele. Krv sa metabolickým teplom ohrieva a rozvádza ho do všetkých častí organizmu.

Tvorba tepla inými mechanizmami

Reakcia organizmu na chlad

- najprv stúpa svalový *tonus* (*napätie*), potom sa dostavuje triaška (odpoveď na chlad) – triaškovou termoreguláciou sa nezávisle na vôli človeka uvoľňuje energia zo svalového glykogénu
- zvyšovanie tvorby tepla činnosťami, ktoré dokáže človek ovládať vôľou – prešľapovanie, podupkávanie, prechádzanie sa, trenie rúk



Tvorba tepla inými mechanizmami

Hormonálne ovplyvnená tvorba tepla:

- rastový hormón,
- testosterón,
- adrenalín,
- noradrenalín

Termoreguláciu i tvorbu hormónov, ktoré s ňou súvisia, riadi **hypotalamo-hypofýzový komplex**

Reakcia imunitného systému:

- Zvýšená teplota a horúčka sú najčastejšie prejavom prvotnej obrannej reakcie ľudského tela na infekciu
- Zvýšením telesnej teploty sa snaží ľudské telo zastaviť rozmnožovanie a rast cudzorodých mikroorganizmov. Riadiace centrum pre horúčku v spodnej časti mozgu, **V HYPOTALAME**
- **Mediátormi zvýšenej teploty sú podobne ako mediátory zápalu prostaglandíny, histamín, serotonín, leukotriény**

Mechanizmy odvádzania tepla – fyzikálna termoregulácia

Sálanie

Vyžarovaním tepla do okolia, ktoré je väčšinou chladnejšie než povrch tela. Sálanie podporuje zväčšenie priemeru ciev (vazodilatácia)

Odparovanie

Odparovanie súvisí s prekrvením pokožky a tvorbou potu. Pri potení a odparovaní vody z pokožky sa organizmus ochladzuje. Potenie je dôležité najmä pri vyšších vonkajších teplotách. Pokiaľ je vonkajšia teplota vysoká a vzduch je suchý, dokáže sa telo zbaviť prebytočného tepla odparením vody. Ak je však vzduch vlhký, nemôže odparovanie nastať a môže dôjsť k prehriatiu organizmu.

Prúdenie

V prípade, že sa organizmus v chladnejšom prostredí pohybuje, resp. že sa pohybuje samotné prostredie, sú tepelné straty prúdením až 15 %

Vedenie

Priamy prestup tepla do okolitého prostredia. Pretože vzduch je zlý vodič tepla, ide len o 1 % energetických strát. Intenzívnejšie vedenie nastáva napr. do vody, do pevnej podložky a pod.

Mechanizmy odvádzania tepla – fyzikálna termoregulácia



Hypotermia, hypertermia

Teplota jadra organizmu	Stav organizmu	Termoregulačné mechanizmy
44 – 45 °C	ireverzibilná denaturácia proteínov, exítus	strata termoregulácie
41 – 44 °	úpal sprevádzaný poruchami mozgu dezorientácia, delirium, kŕče	termoregulácia porušená, zástava potenia
38 – 41 °C	horúčka, ťažká fyzická práca, cvičenie	
36 – 38 °C	normálna telesná aktivita zdravého a primerane oblečeného človeka	termoregulačné mechanizmy normálne účinné
33 °C	strata vedomia, hypotermia	termoregulácia porušená
30 °C		strata termoregulačných schopností
28 °C	poruchy srdcovej činnosti, <u>arytmie</u> , <u>fibrilácie</u> , exítus	vymiznutie termoregulačných reakcií

HYPERTERMIA

- **Horúčka** je zvýšenie telesnej teploty, ktorá má pôvod v inom nastavení termoregulačného centra organizmu. Táto zmena nastavenia je spôsobená **pyrogénmi - polypeptidmi**, ktoré ovplyvňujú termoregulačné centrum v hypotalame. Takéto látky produkujú infekčné mikroorganizmy, za niektorých okolností aj bunky ľudského tela a ako pyrogény pôsobia aj mnohé chemikálie (a z týchto chemikálií sú mnohé aj liekmi... potom hovoríme o pomerne zriedkavej liekovej horúčke).
- **Prehriatie** je zvýšenie telesnej teploty v dôsledku zahriatia organizmu z vonkajšieho prostredia a neschopnosti zbaviť sa prebytočného tepla. S každým spôsobom zvýšenia telesnej teploty sa ľudský organizmus vysporiadava inak a treba zdôrazniť, že každý treba liečiť inak

Horúčka a zápal

Zápal aj horúčka sú fyziologické ochranné mechanizmy organizmu

Nie každý zápal a horúčku treba liečiť

Liečiť treba zápal, ktorý:

- je bolestivý,
- trvá dlho,
- hrozí nekróza,
- prechádza do chronickej formy
- (reumatoidná artritída, osteoartróza)



Liečiť treba horúčku, ktorá:

- má hodnoty nad 38 – 38,5 °C
- trvá dlho, prechádza do chronickej formy
- je spojená s inými príznakmi (kŕče, vracanie, strata vedomia)

Cieľ liečby: potlačiť neprimeranú a neúčelnú zápalovú reakciu, potlačiť vysilujúce horúčkovité stavy

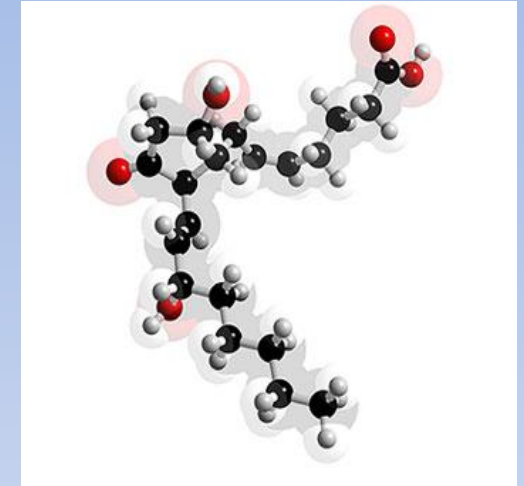
Liečba horúčky - NSA

Nesteroidné antiflogistiká alebo nesteroidné protizápalové látky (skratka NSA, NSAID) sú látky s analgetickými, antipyretickými a protizápalovými účinkami – znižujú bolesť, horúčku a zápal. Potlačujú tvorbu prostaglandínov - spoločných mediátorov zápalu a bolesti

Mechanizmus účinku:

Väčšina NSA sú neselektívne inhibítory cyklooxygenáz.

Cyklooxygenázy sú enzýmy, ktoré katalyzujú syntézu prostaglandínov a tromboxánov z kyseliny arachidónovej (ktorá je tvorená z membránových fosfolipidov prostredníctvom enzýmu fosfolipáza A₂).



NSA inhibujú dva základné typy COX: cyklooxygenázu-1 (cox-1) cyklooxygenázu-2 (cox-2).

Mechanizmus účinku NSA objasnil John Robert Vane, ktorý za túto prácu získal Nobelovu cenu

NEŽIADUCE ÚČINKY NSA

- Tráviaca sústava: zníženie prekrvenia žalúdočnej sliznice, zníženie tvorby hlienu, zvýšenie produkcie HCl – bolesť žalúdka, žalúdočné vredy
- Trombocyty: spomalenie agregácie krvných doštičiek, zvýšená krvácavosť
profylaxia infarktu
- Obličky: akútne zhoršenie renálnych funkcií, porucha rovnováhy elektrolytov, porucha rovnováhy Na a H₂O, vznik opuchlín, vznik hyperkalémie
- Bronchy: zúženie priesvitu priedušiek až astmatický záchvat
- Leukotriény - kyselina arachidonová sa nemôže premieňať na prostaglandíny, preto vo zvýšenej miere vznikajú leukotriény

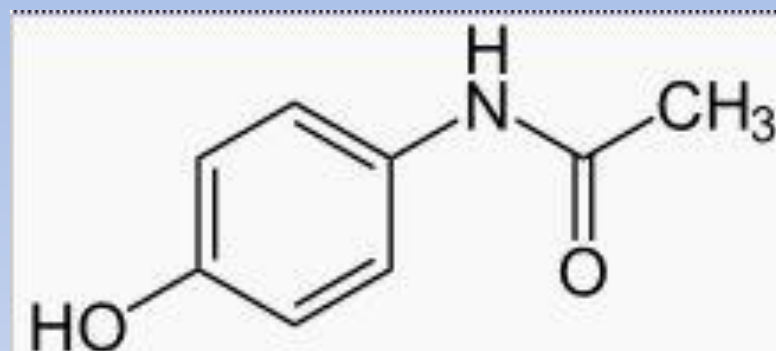
V snahe obmedziť nežiaduce účinky NSA sa pozornosť venuje liekom, ktoré pôsobia špecificky na COX2

Rozdelenie NSA podľa chemickej štruktúry

DERIVÁTY ANILÍNU

PARACETAMOL

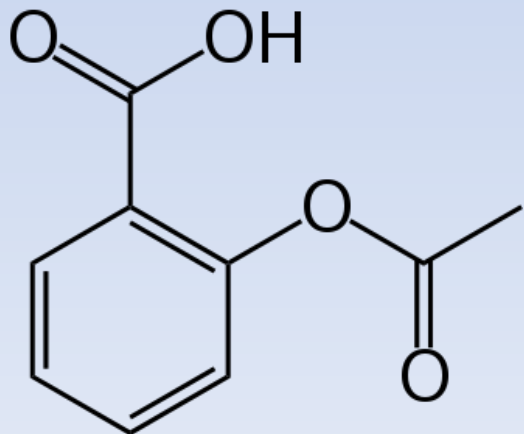
- Na= N-acetyl-para-aminophenol
- j Používanější derivát anilínu
- Je účinný a veľmi dobre tolerovaný
- Má antipyretické a analgetické účinky
- Neovplyvňuje zrážanlivosť krvi, nemá účinky na GIT
- Je vhodný aj pre deti
- Bežné dávkovanie je 0,5 g
- Pri dlhodobom používaní možnosť vzniku závislosti



SALICYLÁTY - deriváty 2-hydroxybenzoovej kyseliny

SALICYLÁTY - všeobecne

- Kyselina salicylová - kyselina 2-hydroxybenzoová
- Pri vnútornom použití je silne dráždivá, preto sa používa len lokálne – má dezinfekčný a keratolytický účinok
- Jej soli a deriváty sa zaraďujú do skupiny neopioidných analgetík. Majú nižšiu dráždivosť na žalúdok



KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ

Najvýznamnejší derivát kyseliny salicylovej
Veľmi dobré analgetické i antipyretické účinky.

Dávky:

- 500 mg - 3 – 4 hodiny – nástup po 30 min. antipyretický účinok
- 500 mg po 4 – 6 hodinách – analgetický účinok
- Vo vyšších dávkach (až 4 g denne) antiflogistický účinok
- 100 mg - antiagregačný

Vyššie dávkovanie – výraznejšie nežiaduce účinky

Prestupuje placentárnou bariérou, dostáva sa do organizmu plodu i do materského mlieka

NEŽIADUCE ÚČINKY KYSELINY ACETYLSALICLOVEJ

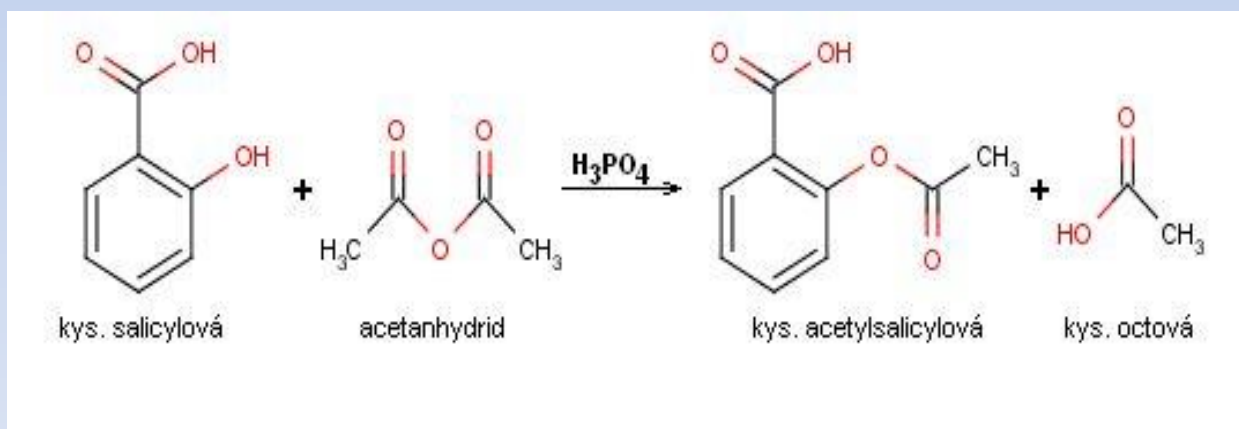
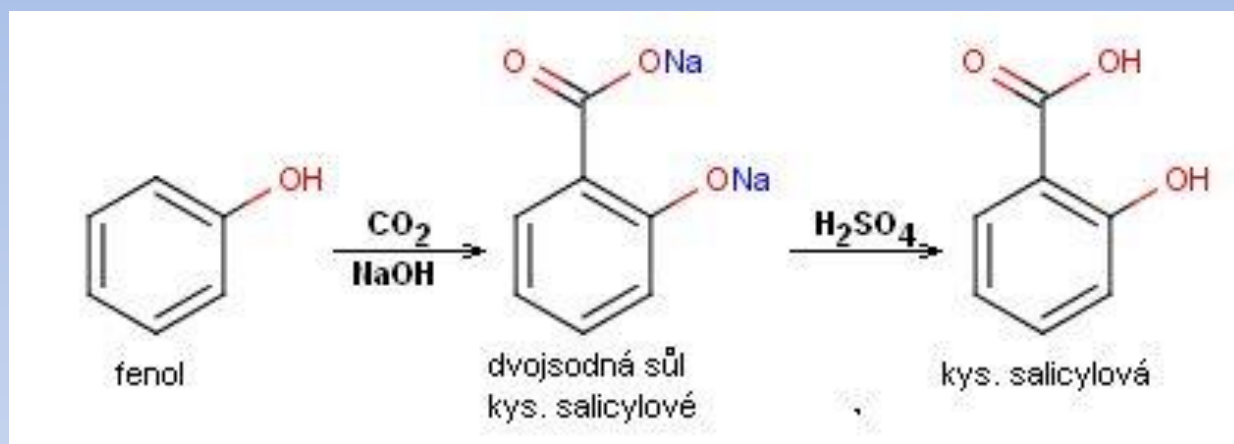
Gastrointestinálne ťažkosti: nausea, dyspepsia, okultné krvácanie, gastroduodenálne vredy

Iné: poruchy sluchu, tinitus, hluchota, vertigo

Opakované podanie vyšších dávok – salicylizmus

- zvýšená krvácavosť problém pri operáciách
- v tehotenstve len krátkodobo v 1. a 2. trimestri
- alergické reakcie,
- zúženie priedušiek až astmatický záchvat
- u detí možnosť vzniku Reyovho syndrómu - (náhla hyperpyrexia, vracenie, kŕče, neuropsychické poruchy, hepatopatia)
- Nemá sa kombinovať s inými NSA , lebo sa dosahuje menší účinok, a väčšie nežiaduce účinky

Syntéza kyseliny acetylsalicylovej



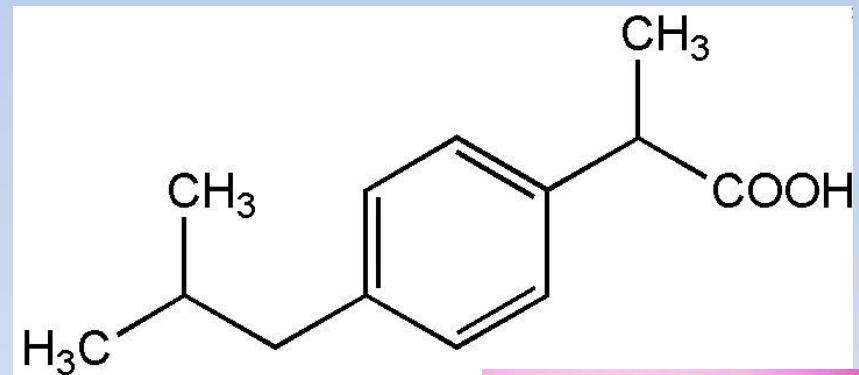
PROFÉNY – deriváty alkylarylpropánovej kyseliny

IBUPROFEN = izobutylfenylpropánová kyselina

- Naj používanéjšie NSA
- Pri bežných bolestiach (hlava, zuby)
- Dobré antipyretické vlastnosti
- Je vhodný aj pre deti
- Krátkodobo ho môžu užívať aj dojčiace ženy
- Dávky 200 – 400 mg vždy po 6 hodinách
- Antiflogistický účinok -zvýšené dávky
- Nemá sa kombinovať so salicylátmi – spoločné používanie znižuje účinok a zväčšuje nežiaduce účinky

Do skupiny profénov patria tiež:

- NAPROXEN
- FLURBIPROFEN



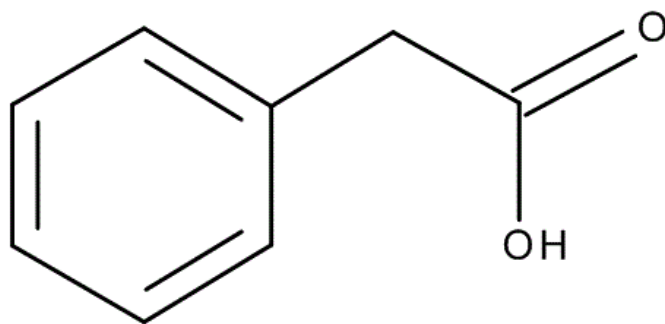
FENAKY – deriváty kyseliny fenylactoovej

DIKLOFENAK

- Najpoužívanejšia látka zo skupiny fenakov
- Stredne silný protizápalový účinok
- Dobrý analgetický a mierny antipyretický účinok
- Dobrá tolerancia GIT
- Nežiaduce účinky skôr mierne
- Používa sa pri chronických i akútnych stavoch i ako bežné analgetikum
- Vo forme sodnej a draselnej soli má rýchlejší nástup účinku

Iné fenaky:

- INDOMETACIN
- SULINDAK
- TOLMENTIN



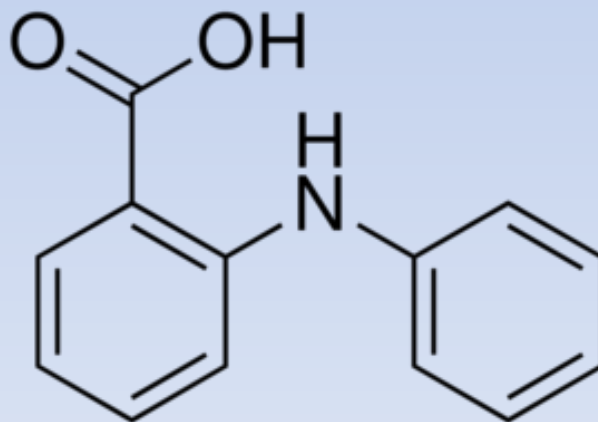
FENAMÁTY – deriváty kyseliny fenylantranilovej

- Substituenty ovplyvňujú účinnosť lieku
- Pôsobia silne antiflogisticky
- Má aj väčšie nežiaduce účinky, preto sa používa až vtedy, keď iné antiflogistiká zlyhali

Príklady:

KYSELINA MEFENAMOVÁ

KYSELINA TOLFENAMOVÁ



Úlohy na opakovanie:



- ❖ Uvedte, aké nemedikantózne spôsoby možno využiť na zníženie teploty
- ❖ Vysvetlite, ktorý účinok kyseliny acetylsalicylovej sa využíva pri jej preventívnom podávaní pacientom s kardiovaskulárnymi chorobami
- ❖ Zdôvodnite, prečo pri vírusových infekciách nie je potrebné podávať NSA pri teplotách do 38 °C
- ❖ Porovnajte zloženie lieku ACYLPYRI a ANOPYRIN (preštudujte si príbalový leták)
Vysvetlite, ktorý nežiaduci vedľajší účinok kyseliny acetylsalicylovej sa v lieku ANOPYRIN kompenzuje
- ❖ Uvedte, akými analytickými metódami možno stanoviť obsah kyseliny acetylsalicylovej v lieku acylpyrin
- ❖ Jednou z metód rozboru NSA na báze kyseliny salicylovej je stanovenie voľnej kyseliny salicylovej. Vysvetlite význam kontroly voľnej kyseliny salicylovej v tejto skupina NSA.
- ❖ Vysvetlite, prečo sa odporúča užívať NSA po jedle
- ❖ Uvedte, v akých liekových formách sa najčastejšie podávajú NSA