

6.3. ANALGOANTIPIRETICI

Za razliku od opioidnih analgetika, nisu jaki analgetici ali ne dovode do euforije i navikavanja. Koriste se za ublažavanje i otklanjanje slabijih bolova kao što su glavobolja, zubobolja, mijalgije. Istorijski je prihvaćeno da antipiretici ispoljavaju svoje dejstvo na centralni nervni sistem (CNS) prvenstveno na hipotalamični termoregulatorni centar, ali noviji dokazi ukazuju da periferna dejstva mogu, takođe, da doprinesu ukupnom efektu.

6.3.1. Salicilna kiselina i derivati

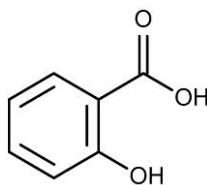
Aspirin i salicilati (derivati salicilne kiseline) su prva jedinjenja iz grupe NSAIL koji su uvedeni u terapiju. Francuski farmaceut Henri Leroux i italijanski hemičar Raffaele Piria su 1828. godine izolovali aktivni sastojak vrbine kore, glikozid, koji je nazvan salicin (prema latinskom nazivu za belu vrbu - *Salix alba*) iz koga je dobijena salicilna kiselina. Natrijum-salicilat je uveden u terapiju nešto kasnije (1875.god) dok se pojava aspirina vezuje za Felix Hoffmanna, istraživača u Bayeru koji je 1899. godine otkrio farmakološka dejstva aspirina. Način dejstva salicilata je, godinama unazad, objašnjavan različitim mehanizmima između ostalih: inhibicija biosinteze histamina, antagonizam dejstva različitih kinina, inhibicija biosinteze mukopolisaharida, inhibicija otpuštanja lizozomalnih enzima i inhibicija akumulacije leukocita. Danas, najviše prihvaćeni mehanizam dejstva salicilata jeste inhibicija biosinteze prostaglandina.

Salicilati pokazuju dejstvo antipiretika kod febrilnih pacijenata. Analgetički i antipiretički efekat salicilata objašnjava se inhibicijom ciklooksigenaze kojom se sprečava sinteza proinflatornog PGE2 u hipotalamusnom delu CNS koji reguliše telesnu temperaturu.

Salicilati su kiseline ($pK_a=3,5$) i njihova apsorpcija se odvija u najvećoj meri u želucu i tankom crevu. Apsorpcija salicilata zavisi od pH sredine; bilo koji faktor koji povećava želudačni pH povećava stepen jonizacije salicilata i usporava njihovu apsorpciju. Istovremena primena antacida ili puferskih jedinjenja smanjuje bioraspoloživost i brzinu početka dejstva ovih jedinjenja. Prisustvo hrane u želucu takođe usporava apsorpciju. Farmaceutsko-tehnološke formulacije mogu da utiču na stepen apsorpcije salicilata; tablete koje čine manje čestice apsorbuju se brže. Apsorpcija salicilata iz rektalnih supozitorija je spora i nepotpuna i ne preporučuje se kada se zahteva visok nivo salicilata.

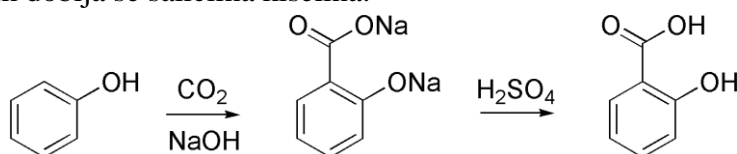
Salicilati se jako vezuju za proteine plazme i mogu stupati u interakciju sa drugim lekovima. Na primer, salicilati stupaju u interakciju sa fenitoinom koja se manifestuje kao kompeticija za isto mesto vezivanja na proteinima plazme. Aspirin, dat zajedno sa varfarinom, potencira njegove antikoagulantne efekte. U interakciji sa alkoholom, salicilati povećavaju rizik od gastrointestinalnog krvarenja. Salicilati sa ciklosporinom potenciraju nefrotoksičnost. Najčešći neželjeni efekti salicilata su oštećenja gastrointestinalnog trakta, inhibicija agregacije trombocita, Rejev sindrom i drugi. Salicilati čine oko 25% slučajnih trovanja u SAD-u.

Salicilna kiselina



Slika 1. Struktura salicilne kiseline

Salicilna kiselina je izolovana iz biljaka gde ima određenu ulogu u procesima kao što su fotosinteza i transpiracija. U biljkama salicilna kiselina nastaje biosintezom iz aminokiseline fenilalanina dok se komercijalno dobija iz fenola Kolbe-Schmittovom sintezom. Sinteza polazi od fenola koji dejstvom natrijum-hidroksida prelazi u natrijumfenolat. Dejstvom ugljendioksida na natrijumfenolat, na temperaturi od oko 200 °C i pritisku od 100 atm dobija se salicilna kiselina.

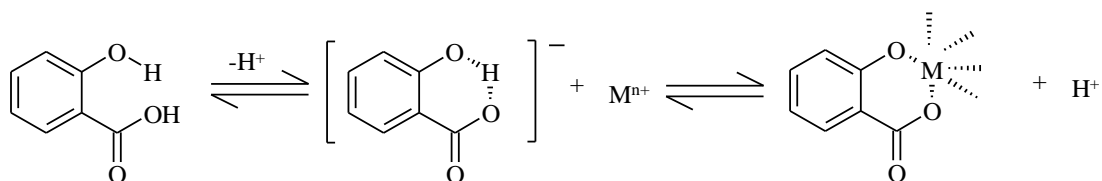


Slika 2: Kolbe-Schmittova sinteza salicilne kiseline

Salicilna kiselina je od davnina poznata zbog svoje sposobnosti da olakšava bolove i smanjuje groznicu. Korišćena je kao analgetik, antipiretik, blagi antiseptik, antireumatik, keratolitik, ali je zbog neželjenih i toksičnih efekata napuštena.

Salicilna kiselina je hemijski 2-hidroksibenzoeva kiselina; položajni izomeri, 3 i 4-hidroksibenzoeva kiselina nemaju terapijski značaj. Aktivnost salicilata potiče od karboksilatnog anjona. Smanjenjem kiselosti ove grupe (npr. pretvaranje u amid-salicilamid) zadržava se analgetičko dejstvo, ali se gubi antiinflamatorno. Supstitucija jedne karboksilne ili fenolne hidroksilne grupe može uticati na aktivnost i toksičnost (benzoeva kiselina ima slabu antiinflamatornu aktivnost). Uvođenje halogena u aromatični prsten povećava aktivnost ali i toksičnost. Supstitucija aromatičnim prstenom u položaju 5 salicilne kiseline povećava se antiinflamatornu aktivnost (npr. diflunisal).

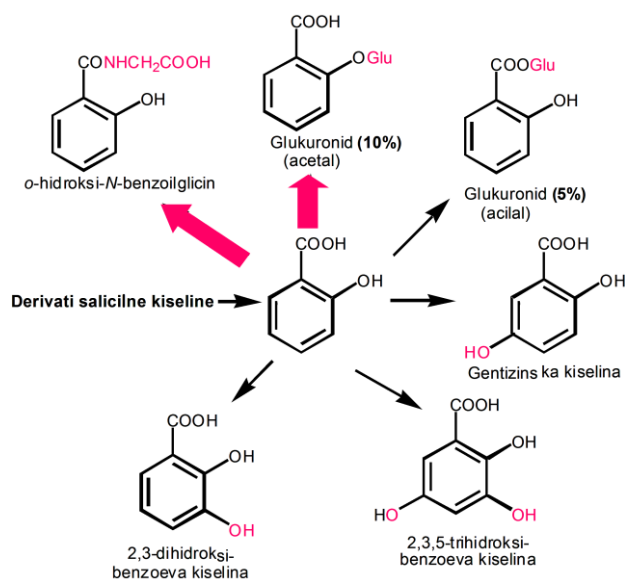
Salicilna kiselina pokazuje helatne osobine:



Slika 3. Građenje helatnih kompleksa salicilne kiseline

Metabolizam salicilne kiseline i derivata se odvija u jetri, uglavnom reakcijama konjugacije i oksidacije. Glavni metabolit salicilne kiseline nastaje konjugacijom sa glicinom (salicilurna kiselina; o-hidroksi-N-benzoilglicin). Na ovaj način metaboliše 75 % unete doze. Prisutne su i druge reakcije konjugacije karboksilne i fenolne funkcionalne grupe sa glukuronskom kiselinom. Male količine salicilne kiseline podležu reakcijama oksidacije pri čemu nastaju difenolni i trifenolni metaboliti. Od oksidacionih proizvoda salicilne kiseline terapijski značaj ima samo gentizinska kiselina koja se koristi kao antireumatik. Oko 10 % salicilne kiseline izlučuje se u nepromenjenom obliku.

Metabolički put salicilne kiseline ima ograničenu sposobnost i pokazuje efekat zasićenja. Tako, kada se unesu male količine salicilne kiseline (do 250 mg) metabolizam se odvija na opisani način, sledi kinetiku prvog reda i poluživot salicilne kiseline je od 2 do 4,5 h.



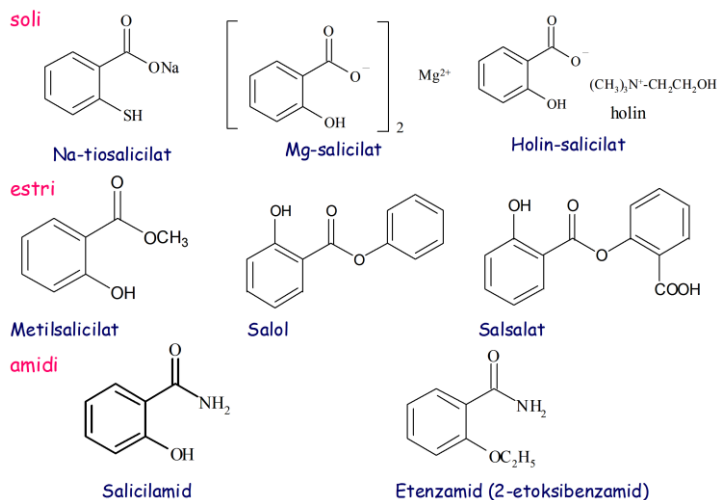
Ako se unesu velike količine salicilne kiseline (više od 4 g) dolazi do zasićenja metaboličkog puta stvaranja salicilurne kiseline i konjugata sa fenolnom grupom i metabolizam prati kinetiku nultog reda. U takvim uslovima, poluživot salicilne kiseline je od 15 do 30 h i izlučivanje putem urina postaje ekstremno važno. Zaalkalisavanjem urina (npr. natrijum-bikarbonatom) može se ubrzati eliminacija salicilata, pa tako, promenom pH urina od 5 na 8 povećava se renalni klirens 10 do 20 puta.

Slika 4: Metabolizam salicilne kiseline i derivata

Derivati salicilne kiseline

Derivati salicilne kiseline mogu se podeliti u dve grupe: na derivate dobijene promenama na karboksilnoj grupi i derivate dobijene promenama na fenolnoj grupi:

Promene na karboksilnoj grupi



Slika 5. Derivati salicilne kiseline dobijeni promenama na karboksilnoj grupi
Soli salicilne kiseline se uglavnom koriste da bi se smanjile GI smetnje ili zato što grade stabilne vodene rastvore.

Natrijum-salicilat je slabiji po svom dejstvu od aspirina ali manje izaziva GI iritaciju i koristi se kod pacijenata koji su preosetljivi na aspirin. Kako bi se smanjili neželjeni efekti

na gastričnu mukozu koristi se sa natrijum bikarbonatom ili u obliku enterosolventnih tableta. Za razliku od aspirina, natrijum salicilat ne utiče na funkciju trombocita.

Magnezijum-salicilat je bezbedniji za upotrebu od aspirina jer ima nisku incidencu gastrointestinalnih neželjenih efekata. Natrijumove i magnezijumove soli treba oprezno koristiti kod osoba kod kojih prekomerne količine ovih elektrolita mogu biti štetne.

Holin-salicilat ima manje izražene neželjene efekte u poređenju sa aspirinom, apsorbuje se brže od aspirina i postiže više koncentracije u plazmi. Koristi se u lečenju reumatoidnog artritisa, kada je aspirin neefikasan.

Metil salicilat je prirodni proizvod mnogih biljaka, danas se dobija sintetski. Toksičan je, naročito kada se unese u organizam. Koristi se kao rubefacijens.

Fenil salicilat, salol, je fenil ester salicilne kiseline, uveden u terapiju još davne 1886. godine. U tankom crevu hidrolizuje, pokazuje antibakterijsku aktivnost i koristi se kao intestinalni antiseptik.

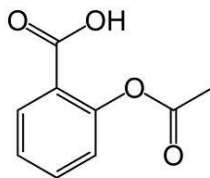
Salsalat ili salicilsalicilna kiselina (pKa karboksine grupe je 3,5, fenola 9,8) je dimer salicilne kiseline, nerastvoran u želudačnom soku, rastvorljiv u tankom crevu, gde se delimično hidrolizuje na dva molekula salicilne kiseline i apsorbuje. Ne izaziva GI krvarenja i može se dati pacijentima osetljivim na aspirin.

Salicilamid, o-hidroksibenzamid, je manje kiseo (pKa=8.2) u odnosu na druge derivate salicilne kiseline. Nakon *per os* primene apsorbuje se iz gastrointestinalnog trakta i brzo metaboliše. Salicilamid ne metaboliše u salicilnu kiselinu već je primarna metabolička reakcija konjugacija fenolne grupe sa glukuronskom kiselinom ili sulfatima. Kako reakcijama biotransformacije ne nastaje salicilna kiselina kao aktivni metabolit, analgetsko i antipiretsko dejstvo je slabije nego kod aspirina. Koristi se kod osoba koje su preosetljive na aspirin.

Etenzamid je analgetik i antiinflamatorni lek, često se koristi u kombinaciji sa drugim analgoantipireticima u brojnim preparatima protiv gripa i prehlade.

U savremenoj medicini salicilna kiselina i njeni derivati se koriste kao sastojci rubefacijens proizvoda (metil salicilat). Salicilna kiselina, sa drugim beta hidroksi kiselinama je glavni sastojak u mnogim dermatološkim proizvodima koji se koriste za lečenje akni, psorijaze, tvrdih žuljeva i bradavica. Bizmut salicilat se koristi za kontrolu mučnine, gorušice, lošeg varenja. Salicilna kiselina se koristi i kao konzervans, ali čak i u ovim malim dozama može biti štetna po ljudsko zdravlje.

Promene na fenolnoj grupi



Slika 6. Struktura Aspirina (acetilsalicilna kiselina, 2-acetoksi bezoeva kiselina)

Acetilsalicilna kiselina je najprodavaniji i najviše korišćen lek na svetu. Aspirin deluje analgetički, antipiretički i antiinflamatorno. Analgetski efekat je posledica blokade stvaranja

impulsa bola na periferiji, kao i centralnog dejstva, verovatno na nivou hipotalamusa. Antipiretički efekat nastaje dejstvom aspirina na centar za termoregulaciju u hipotalamusu, što dovodi do periferne vazodilatacije, povećanog protoka krvi kroz kožu, znojenja i pada telesne temperature. Antiinflamatorno dejstvo aspirina je posledica inhibicije COX-1 i COX-2 enzima. Aspirin acetiluje OH grupu Ser-530 u COX-1 i Ser-516 u COX-2 izoenzimu. U malim dozama (od 75 do 100 mg) aspirin pokazuje antiagregacijsko dejstvo i od svih NSAIL pokazuje najveću selektivnost prema COX-1, naročito COX-1 koji je prisutan u trombocitima. Kako COX-2 nije prisutan u trombocitima aspirin selektivno i ireverzibilno inhibira stvaranje tromboksana. Aspirin, takođe, pojačava izlučivanje mokraćne kiseline (urikozurija) posle primene većih doza zbog sprečavanja tubularne reapsorpcije mokraćne kiseline.

Nakon *per os* primene aspirin se resorbuje u želucu (resorpcija zavisi od pH sredine) i oko 50% unete doze podleže hidrolizi pre nego što dođe do cirkulacije. Hidrolizom aspirina nastaje salicilna kisleina, aktivni metabolit koja u *in vivo* uslovima pokazuje antipiretičku i antiinflamatornu aktivnost ali je slab inhibitor ciklooksigenaze.

Aspirin se danas koristi kao analgetik, antipiretik i antireumatik u obliku praška, kapsula, supozitorija ili tableta. Koristi se i kod akutne reumatske groznice i reumatoidnog artritisa, kada se primjenjuje se u većim dozama (6-10 g dnevno). U ovakvim indikacijama može se kombinovati i sa glukokortikoidima. Zbog antiagregacijskog dejstva koristi se za prevenciju bolesnika sa sumnjom na akutni srčani infarkt, za sekundarno sprečavanje insulta, za prevenciju kod bolesnika sa stabilnom i nestabilnom anginom pektoris kao i za sprečavanje tromboembolije nakon hirurških ili revaskularizacijskih zahvata u/na arterijama. Drugi salicilati i NSAIL ne pokazuju sličan efekat.

Iako je je aspirin prisutan na tržištu više od 100 godina i dobro je poznat lek, dugo vremena se smatralo da postoji samo jedan kristalan oblik aspirina. Prvi nagoveštaj da aspirin pokazuje polimorfizam javio se 1960. godine ali je tek nedavno, 2005. godine izolovan drugi polimorfni oblik.

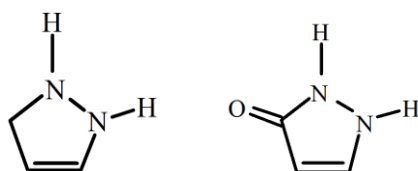
Aspirin nije bezazlen lek-u kiseloj sredini želuca oslobađa salicilnu kiselinu, koja deluje lokalno nadražajno na sluznicu želuca što je praćeno gorušicom, nauzejom, pa i povraćanjem. Aspirin može izazvati i krvarenje iz GIT. Kod adolescenata korišćenje salicilata može dovesti do pojave Rejevog sindroma, zbog čega je upotreba salicilata ograničena kod dece.

Sve soli aspirina, osim aluminijumovih ili kalcijumovih su nestabilne za farmaceutsku upotrebu.

6.3.2. Derivati pirazolona i pirazolidindiona

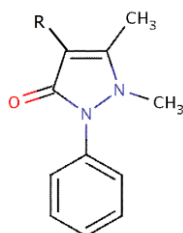
6.3.2.1. Derivati 1,2-dihidro-3-pirazolin-5-ona

Jednostavan aromatičan prsten sa 2 azota (1,2-diazol) naziva se pirazol. Redukcioni proizvodi pirazola su pirazolin i pirazolidin. Azot u položaju C1 pirazola ima osobine azota pirola, dok je azot u položaju N2 vrlo sličan piridinskom azotu, čiji elektronski par uslovljava baznost molekula. Nekoliko supstituisanih derivata pirazola se koristi u medicini.



Slika 7: 3-pirazolin 1,2-dihidro-3-pirazolin-5-on

Prvo jedinjenje iz grupe pirazolinona bio je antipirin koga je sintetisao Knorr sa uverenjem da je dobio hinolinski derivat i potencijalni antimalarik. Brzo je uočeno da jedinjenje nema strukturu hinolina već pirazola i da ima dejstvo analgetika. Od tada, sintetisano je preko 1000 derivata sa ciljem da se dobiju analozi koji će pokazivati jače analgetsko dejstvo i manju toksičnost.



Slika 8. Opšta struktura derivata 5-pirazolona

Ispitivanja su pokazala da je za dejstvo od velikog značaja supstitucija u položajima N1 i N2, jer su nesupstituisani derivati bili sasvim slabo aktivni ili čak inaktivni. Promene u položaju C4 dovode u većini slučajeva do pojačanog dejstva. Svi derivati pirazolin-5-ona su strukturno slična jedinjenja i razlikuju se po R supstituentu u položaju C4.

Naziv	R ₄	Nomenklatura
Antipirin (Fenazon)	- H	2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on
Aminopirin (Aminofenazon)	-N(CH ₃) ₂	4-(dimetilamino)-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on
Ramifenazon	-NH-CH(CH ₃) ₂	2,3-dimetil-1-fenil-4-[(1-metiletil)amino]-3-pirazolin-5-on
Propifenazon	-CH(CH ₃) ₂	2,3-dimetil-1-fenil-4-[(1-metil)etil]-3-pirazolin-5-on
Amizol	-NH-CH ₂ -SO ₃ Na	2,3-dimetil-1-fenil-5-pirazolon-4-metilaminometansulfonat- Na
Metamizol (Analgin)	-N(CH ₃)-CH ₂ -SO ₃ Na	2,3-dimetil-1-fenil-5-pirazolon-4-amino metansulfonat- Na

Slika 9. Analgoantipiretici, derivati 3-pirazolin-5-ona

Antipirin postoji u više tautomernih oblika, amfoteran je, toksičan, izaziva agranulocitozu. U *in vitro* uslovima se dokazuje reakcijom sa nitritima u kiseljoj sredini-gradi se 4-nitrozo derivat koji se sa NaHSO₃ prevodi 4-aminoantipirin.

Aminopirin je bazniji od antipirina. Kod dugotrajne upotrebe dovodi do agranulocitoze. Aminofenazon pokazuje interakciju lek-hrana, reaguje sa nitritima iz hrane i stvara dimetilnitrozamin, koji je poznat karcinogen. Aminofenazon se brzo apsorbuje iz digestivnog trakta. Skoro celokupna količina se metaboliše, a samo mali procenat se izlučuje nepromenjen. U organizmu podleže reakcijama dealkilacije pri čemu nastaje 4-aminoantipirin, koji je takođe antipiretik i analgetik (aktivan metabolit) ili kao *N*-acetilderivat.

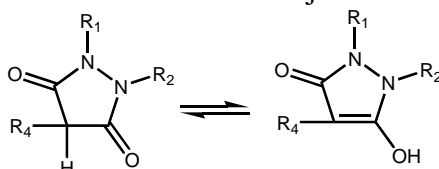
Poznati metaboliti su još 4-hidroksifenazon i rubazonska kiselina (dimer) koja uslovljava crvenkastu boju urina što može navesti na pogrešnu dijagnozu.

Ramifenazon pokazuje slično dejstvo kao i aminopirin. Propifenazon je izopropil deivat pirazolona, ne sadrži amino grupu na položaju 4 i predložen je kao zamena za aminofenazon u kombinovanim preparatima.

Amizol i metamizol su derivati metansulfonske kiseline. Uvođenjem ostatka metansulfonske kiseline nastaju jedinjenja koja se bolje rastvaraju u vodi i mogu se davati parenteralno. Analgetski efekat je sličan efektu opioidnih analgetika, koriste se za lečenje jakih, akutnih bolova, na koje ne deluju drugi analgoantipiretici. Metamizol je jedinstven po tome što može sniziti i normalnu telesnu temperaturu dok ostali analgoantipiretici to ne mogu. Metamizol je, ipak, u svetu uglavnom napušteno terapijsko sredstvo jer izaziva oštećenje koštane srži i poremećaj krvne slike koje može biti i smrtonosno.

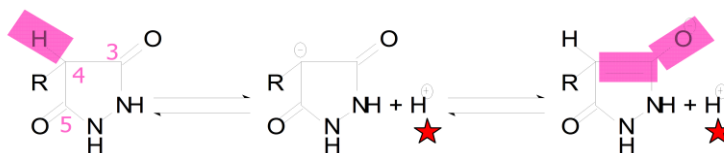
6.3.2.2. Derivati pirazolidindiona

Pirazolidindioni su derivati zasićenog heterocikličnog prstena pirazola, sa dve karbonilne grupe. Najčešće su trisupstituisanu. Prisustvo H na C4, u neposrednoj blizini dve karbonilne grupe omogućava keto-enolnu tautomeriju.



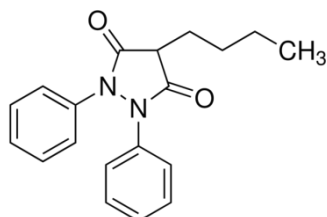
Slika 10: Keto-enolna tautomerija trisupstituisanih derivata 3,5-pirazolidindiona

Derivati pirazolidindiona su kisela jedinjenja; za kiselost je odgovoran H u položaju 4 koji je aktiviran sa dve karbonilne grupe. Zbog kiselosti, derivati pirazolidindiona pokazuju antiinflamatornu aktivnost.

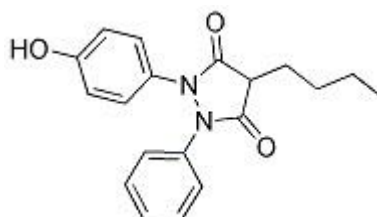


Slika 11: kiselost H u položaju 4

Najznačajniji predstavnici su fenbutazon i njegov oksidacioni metabolit oksifenbutazon. Fenilbutazon je sintetisan 1949. godine kao lek za lečenje reumatoidnog artritisa ali se zbog neželjenih efekata danas ne koristi u terapiji.



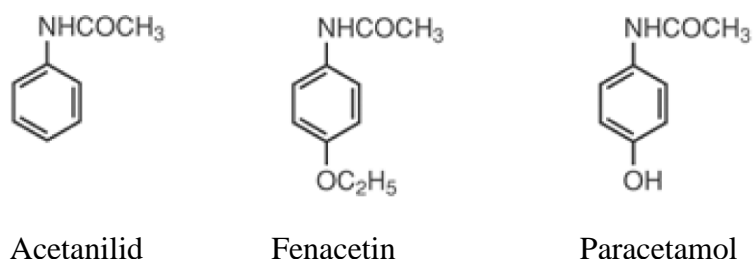
Slika 12. Fenilbutazon



Oksifenbutazon

6.3.3. Derivati acetanilida

Derivati acetanilida ispoljavaju analgetičko i antipiretičko dejstvo, ali ne pokazuju antiinflamatorne i antireumatske efekte. Najznačajniji predstavnici su acetanilid, acetaminofen i fenacetin.



Slika 13. Struktura anlogoantipiretika

Acetanilid je uveden u terapiju 1886 pod imenom antifebrin kao antipiretik/analgetik ali je naknadno utvrđeno da izaziva methemoglobinemiju, posebno u velikim dozama. Fenacetin je uveden naredne godine a 1893. paracetamol. Zbog sumnje da izaziva methemoglobinemiju paracetamol je isključen iz terapije a fenacetin je postao popularan lek sve do 1960. godine. Tek boljim razumevanjem reakcija biotransformacije postalo je jasno da je paracetamol metabolit fenacetina i acetanilida, i da je najmanje toksičan nakon čega je vraćen u terapiju. Odnos između strukture i dejstva p-aminofenola su dugo proučavani. Aminofenoli su manje toksični od odgovarajućih anilinskih derivata, iako je sam p-aminofenol suviše toksičan da bi se koristio u terapeutske svrhe. Eterifikacija fenolne funkcionalne grupe sa metil ili propil grupom daje derivate sa većim neželjenim efektima nego sa etil grupom. Supstituenti na atomu azota koji smanjuju baznost smanjuju aktivnost osim ako je supstituent metabolički aktivan (npr. acetyl). Amidi aromatičnih kiselina (npr. N-fenilbenzamid) su manje aktivni ili neaktivni.

Jedini predstavnik grupe anilida, derivata anilina je paracetamol.

6.3.3.1. Paracetamol

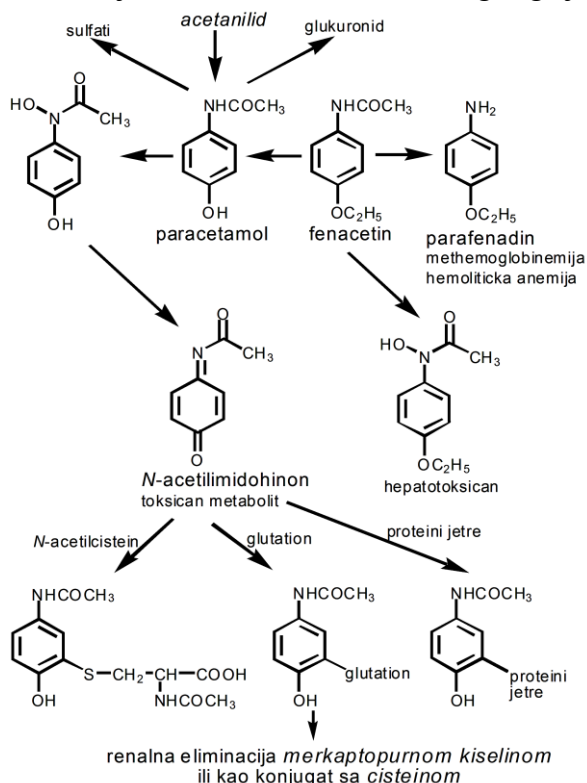
Paracetamol (*para*-acetilaminofenol); **Acetaminofen** (acetilaminofenol), uz acetilsalicilnu kiselinu je najviše korišćen analogoantipiretik. Nema antiagregacijski efekat aspirina i neželjene efekte „konvencionalnih“ NSAIL. Ne nadražuje sluzokožu želuca i mogu ga uzimati i pacijenti sa želudačnim tegobama. Jedini je lek koji se primjenjuje za snižavanje povišene telesne temperature kod dece. Iako mehanizam dejstva nije do kraja razjašnjen novija istraživanja kod pasa su pokazala da postoji varijanta COX-1 koja je osetljiva na dejstvo paracetamola. Ovaj enzim je nazvan COX-3, nalazi se u CNS i predstavlja ciljno mesto dejstva paracetamola, fenacetina, antipirina i metamizola. Hipoteza o postojanju COX-3 enzima je dobila potvrdu u činjenici da paracetamol inhibira stvaranje PGE₂ u CNS a da diklofenak ne pokazuje isti efekat. Sa druge strane, periferni nivo PGE₂ i PGI₂ se smanjuje dejstvom diklofenaka ali ne i paracetamola. Najnovija istraživanja usmerena na izolovanju COX-3 enzima nisu bila uspešna. Naprotiv, identifikovana je varijanta COX-1 nazvana COX-1b na koju paracetamol ne deluje. Druga hipoteza koja objašnjava mehanizam dejstva

paracetamola odnosi se na pražnjenje depoa glutaciona za koji je se zna da je kofaktor enzima PGE sintetaze.

Paracetamol je slaba kiselina ($pK_a = 9,51$), koja nastaje acetilovanjem p-aminofenola. Dostupan je u različitim formulacijama, uključujući supozitorije, tablete, kapsule, granule i rastvori.

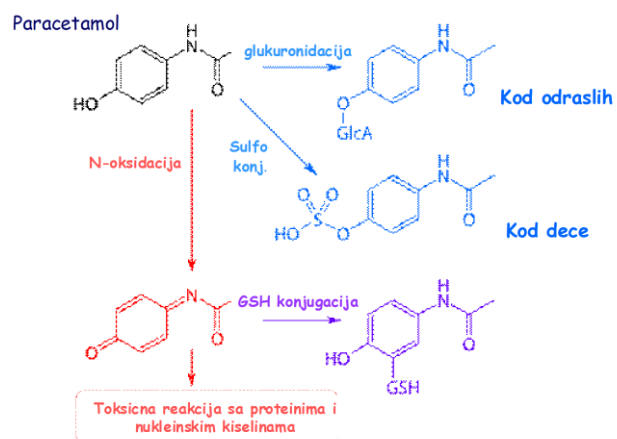
Iako je paracetamol metabolit toksičnih jedinjenja: acetanilida (paracetamol nastaje reakcijom C-H oksidacije) i fenacetina (O-delakilacija), on se ipak smatra bezbednim lekom i koristi se u terapiji. Različita toksičnost ovih jedinjenja se može sagledati kroz njihov metabolizam.

Fenacetin metaboliše reakcijama: O-delakilacije (nastaje paracetamol), hidrolize amida (nastaje reaktivni metabolit parafenadin) i oksidacije amida (nastaje reaktivan N-hidroksilovani metabolit). Kako je reakcija O-delakilacije spora, metabolizam fenacetina prvenstveno ide u pravcu stvaranja reaktivnih metabolita zbog čega je on toksičan.



Slika 14: Metabolizam paracetamola i fenacetina

Zbog slobodne fenolne grupe, paracetamol direktno stupa u II fazu metabolizma (konjugacija) i iz organizma se primarno elimiše u obliku O-glukuronida i O-sulfata; u manjoj meri, dejstvom enzima CYP2E1 i CYP3A4 nastaje reaktivan N-hidroksilovani metabolit koji je hepatotoksičan i nefrotoksičan. Ovaj reaktivni metabolit se odmah uklanja reakcijom sa glutationom. U slučaju predoziranja paracetamolom, rezerve glutaciona u jetri mogu biti potrošene za više od 70%, pri čemu reaktivni imidohinon reaguje sa nukleofilima, prvenstveno sa SH-grupama proteina u jetri, što rezultira formiranjem kovalentnog produkta koji izaziva nekrozu jetre.



Slika 15: Metabolizam paracetamola

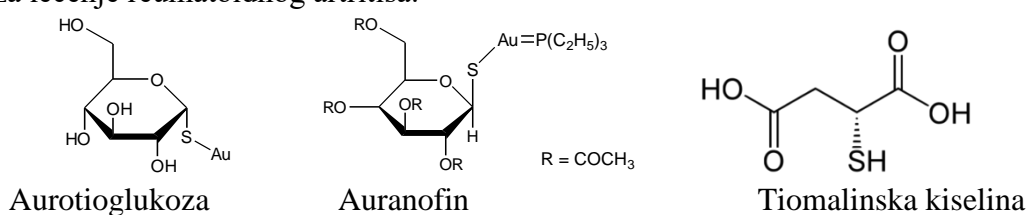
Toksičnost paracetamola se povećava ako se uzima sa alkoholom koji indukuje CYP2E1 i CYP3A4. U slučaju trovanja paracetamolom kao antidot koristi se N-acetilcistein koji deaktivira N-acetiliminohion pre njegovog kovalentnog vezivanja za celularne proteine.

6.4. ANTIREUMATICI RAZLIČITIH STRUKTURA

Za razliku od NSAID koji deluju samo na simptome reumatskih bolesti, antireumatici deluju na molekularne mehanizme razvoja i napredovanja reumatskih bolesti. Kao specifični antireumatici koriste se jedinjenja zlata, penicilamin, sulfasalazin, ali i neki imunosupresivni lekovi kao što su kortikosteroidi, metotreksat, hlormabucil, azatioprin.

6.4.1. Jedinjenja zlata

Za lečenje nekih reumatskih oboljenja koriste se preparati zlata (aurotioglukoza, auranofin i soli zlata sa tiomalinskom kiselinom). Soli zlata stabilizuju membranu lizozoma i sprečavaju oslobađanje enzima koji oštećuju hrskavicu. Ovi lekovi se preko 60 godina koriste za lečenje reumatoidnog artritisa.



Slika 16. specifični antireumatici-jedinjenja zlata

Auranofin je metaloorgansko jedinjenje koje u svojoj strukturi sadrži trovalentni atom zlata. To je jedini *per os* preparat zlata, imunomodulator (utiče na imune i upalne mehanizme). Auranofin u organizmu podleže reakcijama biotransformacije i oslobađa zlato. Auranofin usporava, a ponekad i zaustavlja napredovanje reumatoidnoga artritisa inhibicijom migracije mononuklearnih ćelija u području inflamacije. Takođe, stabilizuje lizosomnu membranu i sprečava oslobađanje enzima koji oštećuju hrskavicu. Najbolji efekat se postiže ako se bolest počne lečiti rano.

6.4.2. Urikostatiki i urikozurici

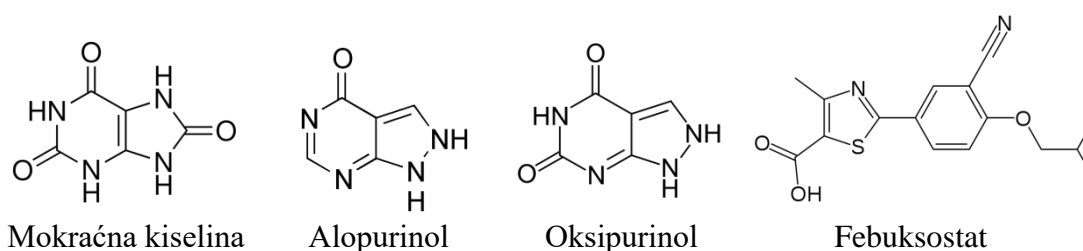
Giht je zapaljenska reakcija zgloba (arthritis) koju karakteriše taloženje kristala mokraćne kiseline u zglobovima. Predstavlja jednu od najstarijih poznatih bolesti. Pre 2000 god. su je zvali "bolest kraljeva", jer je bila raširena među bogatim ljudima koji su preterivali u jelu i piću. Giht je bolest koja napada uglavnom muškarce, starije od 40 godina i genetski predisponirane osobe. Povezanost gihta i mokraćne kiseline bila je poznata još u XIX veku, ali tačni biohemijski mehanizmi nastajanja mokraćne kiseline u organizmu poznati su tek od 60-tih godina prošlog veka.

Mokraćna kiselina je metabolički proizvod katabolizma purinskih nukleotida. Kada ne ostoji poremećaj metabolizma, mokraćna kiselina se razgrađuje u krvi i izlučuje urinom. Kada telo pojačano stvara mokraćnu kiselinu, ili ako bubrezi ne eliminišu mokraćnu kiselinu iz tela, njena koncentracija u krvi se povećava. To stanje se zove hiperurikemija. Uzroci hiperurikemije mogu biti defekti enzima koji učestvuju u metabolizmu purinskih baza, pojačano razaranje ćelija kao posledica radioterapije ili hemioterapije tumora ili preveliko unošenje određene vrste hrane, poput iznutrica. Hiperurikemija nije bolest, i može postojati

bez simptoma. Ako se kao rezultat hiperurikemije stvore kristali mokraćne kiseline, dolazi do pojave gihta.

Pored higijensko-dijetetskog režima ishrane i lečenja NSAIL u maksimalnoj dozi, terapijski pristup bolesti je usmeren ka smanjenju sinteze mokraćne kiseline (inhibitori ksantin oksidaze-alopurinol, oksipurinol i febuksostat) ili ka pojačanom izlučivanju iz renalnih tubula (probenecid i sulfinpirazon).

Urikostatiki



Slika 17. Struktura mokraćne kiseline i urikostatika

Mokraćna kiselina: 7,9-dihidro-1*H*-purin-2,6,8(3*H*)-trion

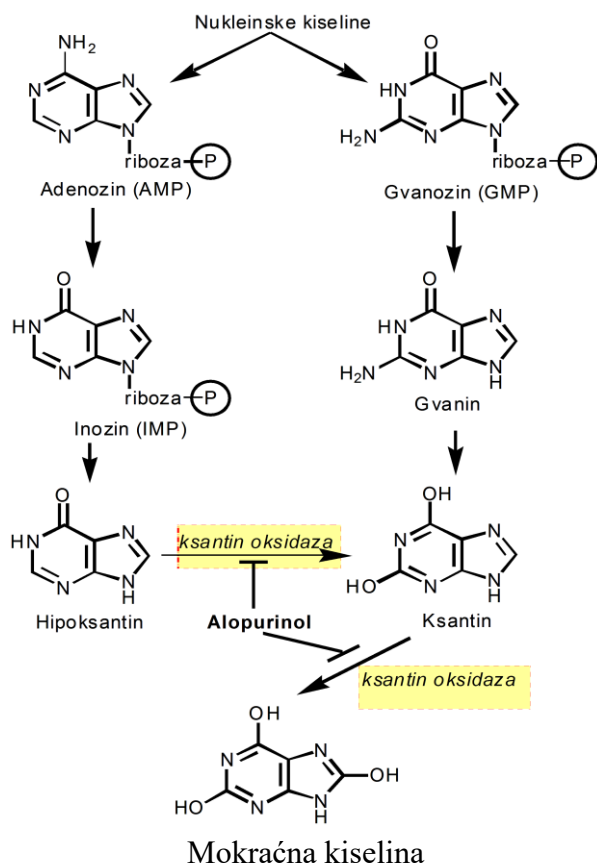
Alopurinol: 1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4(2*H*)-on

Oksipurinol: 1,2-dihidropirazolo[4,3-*e*] pirimidin-4,6-dion

Febuksostat: 2-(3-cijano-4-izobutoksifenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-karboksilna kiselina

Alopurinol je urikostatik koji ima strukturu sličnu mokraćnoj kiselini (imidazopirimidin), derivat je pirazolopirimidina. Mehanizam dejstva alopurinola je kompetitivna inhibicija enzima ksantin oksidaze. Ksantin oksidaza je enzim koji oksidiše hipoksantin (nastaje razgradnjom adenina i guanina) najpre u ksantin, a zatim u konačni razgradni produkt purina - mokraćnu kiselinu (slika 59). Blokadom ksantin oksidaze onemogućeno je stvaranje mokraćne kiseline. Zbog toga se u organizmu nagomilava hipoksantin koji je rastvorljiviji od mokraćne kiseline i lako se eliminiše putem bubrega. Ksantin oksidaza takođe metaboliše i sam alopurinol pri čemu nastaje aktivni metabolit oksipurinol koji, takođe inhibira ksantin oksidazu i time doprinosi ukupnom efektu alopurinola. Zbog smanjene koncentracije mokraćne kiseline u krvi dolazi do smanjenog taloženja kristalića mokraćne kiseline u zglobovima.

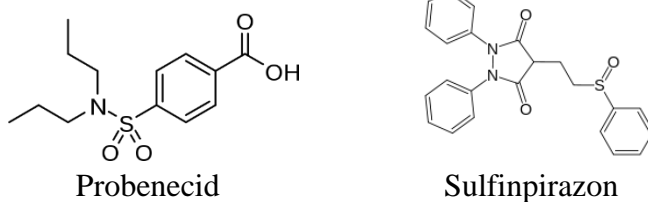
Febuksostat je nepurinski selektivni inhibitor ksantin oksidaze koji deluje nekompetitivnim mehanizmom (blokira kofaktor enzima ksantin oksidaze). Lek je uveden u terapiju pre nekoliko godina (2008. u Evropi i 2009. u Americi). Iako se nije pokazalo da je klinički efikasniji od alopurinola, preporuka je da se koristi kod osoba koje su osetljive na alopurinol.



Slika 18: Metabolizam purinskih baza

Urikozurici

Probenicid i sulfinpirazon su urikozurici koji deluju tako što se vezuju za anjonske transportere u renalnim proksimalnim tubulama bubrega i tako sprečavaju reapsorpciju mokraćne kiseline. Korisni su kod pacijenata koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Urikozurici su inkompatibilni sa tiazidnim i sulfonamidskim diureticima.



Slika 19: Strukture jedinjenja koja deluju kao urikozurici

Probenecid, 4-(dipropilsulfamoil)benzoeva kiselina, je najviše korišćen urikozurik. U organizmu metaboliše N-dealkilacijom, ω -oksidacijom i konjugacijom sa glicinom pri čemu nastaje aktivan metabolit p-sulfamil hipurat.

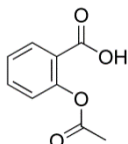
Sulfinpirazon, 1,2-difenil-4-[2-(fenilsulfinil)etil]pirazolidin-3,5-dion, slično deluje kao i probenicid. U organizmu metaboliše u odgovarajuće sulfidne ili sulfonil metabolite. Potencira antikoagulantno dejstvo varfarina.

Test za proveru znanja:

1. Nacrtajte strukturu jedinjenja prema datoj nomenklaturi: *N*-(4-Etoksifenil)acetamid fenacetin. Prikazano jedinjenje pripada farmakoterapijskoj grupi _____. Napisati reakcije biotransformacije i označiti toksične metabolite.

2. Alopurinol je lek koji se koristi u lečenju _____. Nacrtajte strukturu alopurinola i objasnite mehanizam dejstva.

3. Prikazana je struktura _____. Jedinjenje:

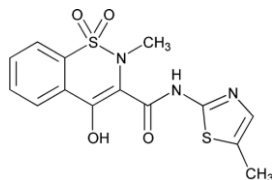


1. ireverzibilno inhibira cikooksigenazu
2. podleže reakciji hidrolize estra
3. je organska kiselina koja nadražuje GIT

Od navedenih iskaza tačan odgovor je (zaokružite slovo):

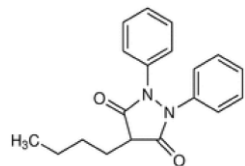
- a) Samo pod 1 b) Samo pod 3 c) Pod 1 i 2
d) Pod 2 i 3 e) pod 1,2 i 3

4. Na slici je prikazana struktura oksikama.



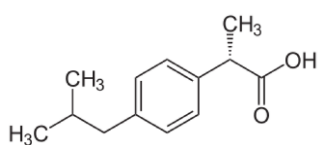
- a) Objasnite mehanizam dejstva oksikama
- b) Zaokružite funkcionalnu grupu odgovornu za kiselost jedinjenja
- c) Napišite karakterističnu reakciju I faze biotransformacije jedinjenja A

5. Prikazano jedinjenje pokazuje dejstvo _____.



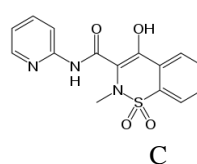
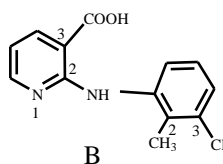
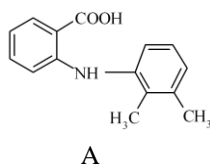
- a) Imenujte heterociklus _____
- b) Hemijskim strukturama objasnite kiselost prikazanog jedinjenja
- c) Nacrtajte strukturu aktivnog metabolita

6. Dajte odgovore na postavljena pitanja:



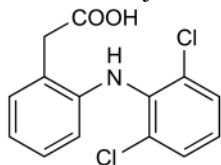
- a) Napisati nomenklaturu prikazanog jedinjenja _____
- b) Jedinjenje pripada grupi fenamata DA NE
- c) Koristi se u obliku racemata jer _____
- d) Karakteristične reakcije biotransformacije su _____ pri čemu nastaju _____ metaboliti.

7. Zaokružite slovo za koje smatrate da predstavlja tačan odgovor na postavljeno pitanje:



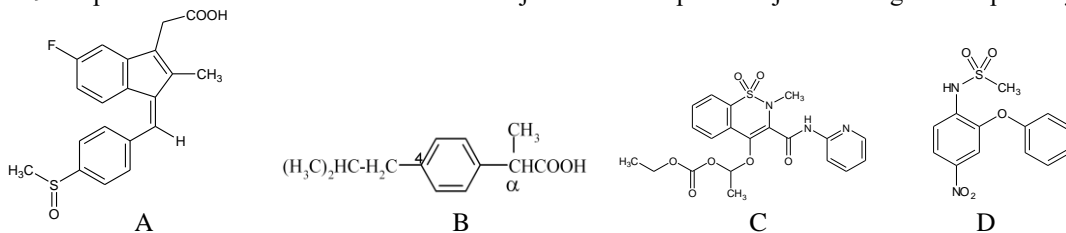
- a) Derivat antranilne kiseline je A B C
- b) Hemijski, antranilna kiselina je _____
- c) Prikazana jedinjenja pripadaju farmakoterapijskoj grupi _____
- d) Napisati nomenklaturu jedinjenja A _____
- e) Napišite reakcije biotransformacije jedinjenja A

8. Prikazana je struktura jedinjenja _____ (generičko ime i nomenkatura)



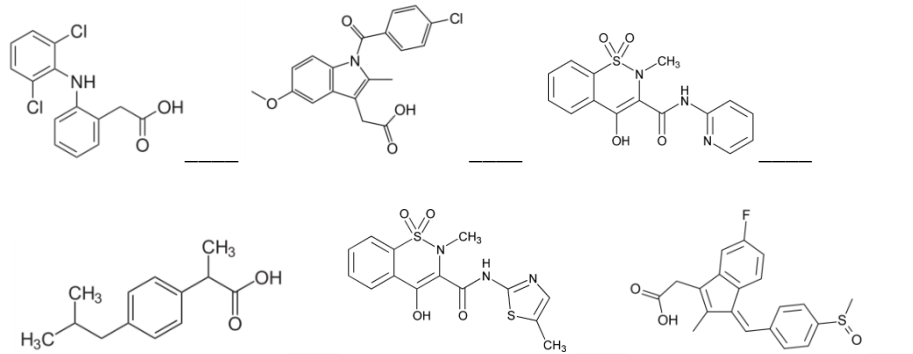
- Prikazano jedinjenje je derivat antranilne kiseline DA NE
- Pripada grupi profena DA NE
- Profeni su derivati _____
- Hemijskim reakcijama prikažite stvaranje reaktivnih metabolita.

9. Dopunite rečenice i zaokružite slovo za koje smatrate da predstavlja tačan odgovor na postavljeno pitanje:



- Prikazana jedinjenja pripadaju farmakoterapijskoj grupi _____
- Pro drug je/su jedinjenje/a A B C D
- Napišite reakcije biotransformacije jedinjenja A kojom nastaje aktivan metabolit
- Zaokružite jedinjenje/a koje/a pripada/ju grupi profena A B C D. Jedinjenja ove grupe imaju stereocentar. U terapiji se koriste u obliku racemata jer _____
- Napisati reakcije biotransformacije jedinjenja B
- Objasnite mehanizam dejstva jedinjenja D _____

10. Prikazanim strukturama pridružite slovo koje odgovara generičkom imenu:



- | | |
|----------------|---------------|
| A. Indometacin | D. Ibuprofen |
| B. Diklofenak | E. Piroksikam |
| C. Sulindak | F. Meloksikam |

b) Prema nomenklaturi: 1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4(2*H*)-on nacrtajte strukturu jedinjenja, tautomerne oblike i objasnite mehanizam dejstva: