

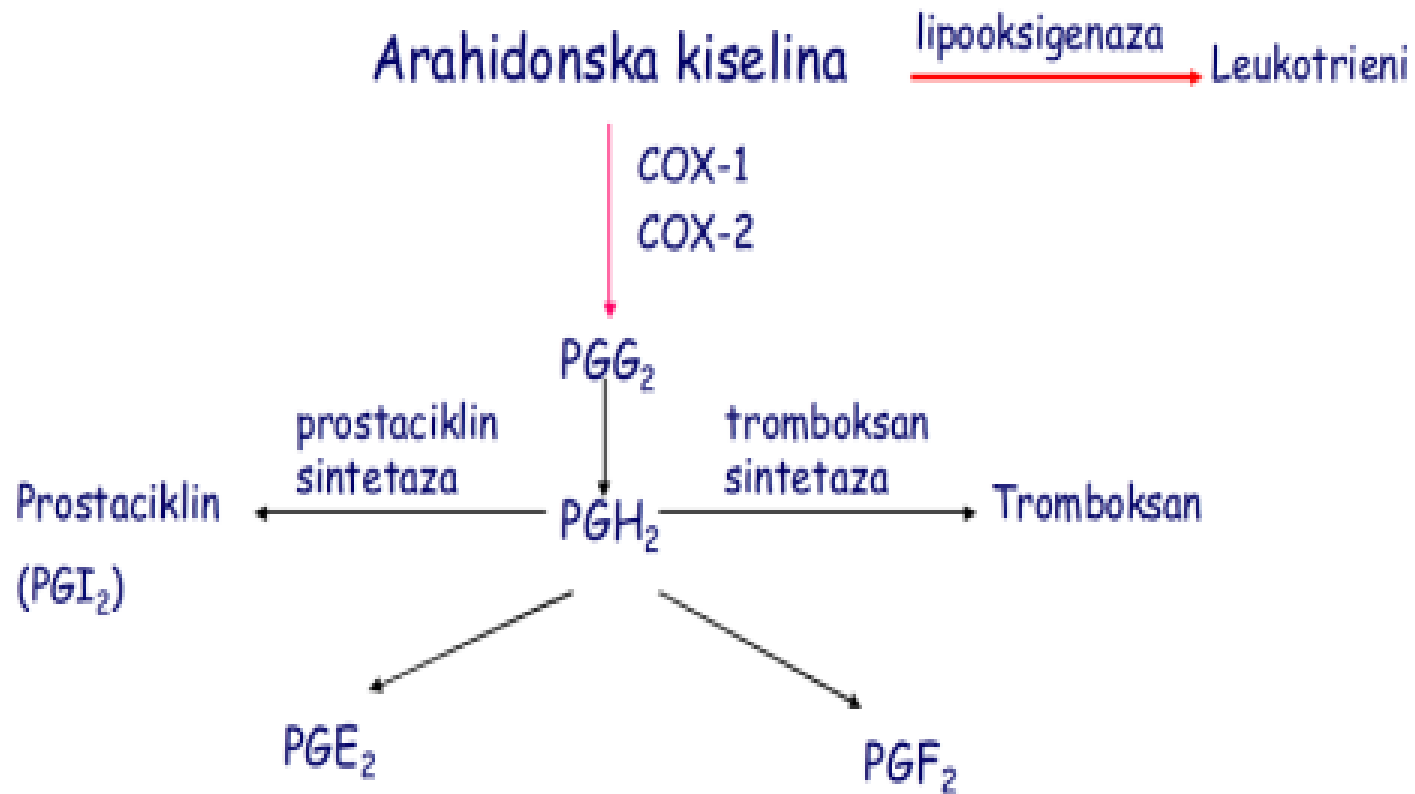
NESTEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LIJEKOVI (NSAIL)

U medijatore upale ubrajaju se eikozanoidi (derivati arahidonske kiseline) i to prostaglandini, tromboksan i leukotrieni

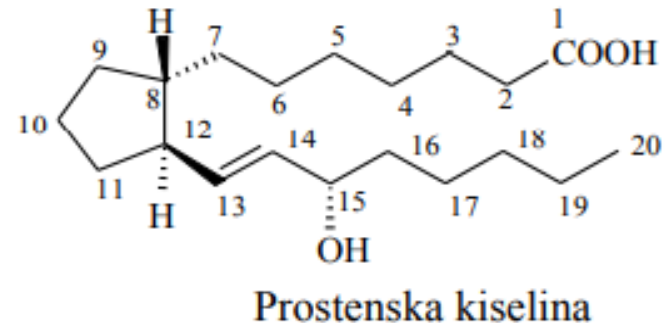
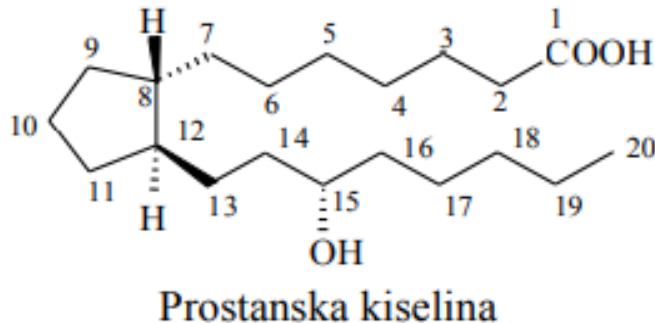


Struktura arahidonske kiseline

Arahidonska kiselina je u organizmu izložena dejstvu dva enzimska sistema:



Svi prirodni prostaglandini su derivati prostanske kiseline tj. prosteneske kiseline-na položju 15 imaju α -hidroksilnu grupu i trans-dvostruku vezu na položaju C-13.



➤ Dva bočna lanca na položajima C-8 i C-12 su stereochemijski trans orijentisani;

„karboksilni“ lanac nazvan je α -lanac;

„hidroksilni“ lanac je β -lanac

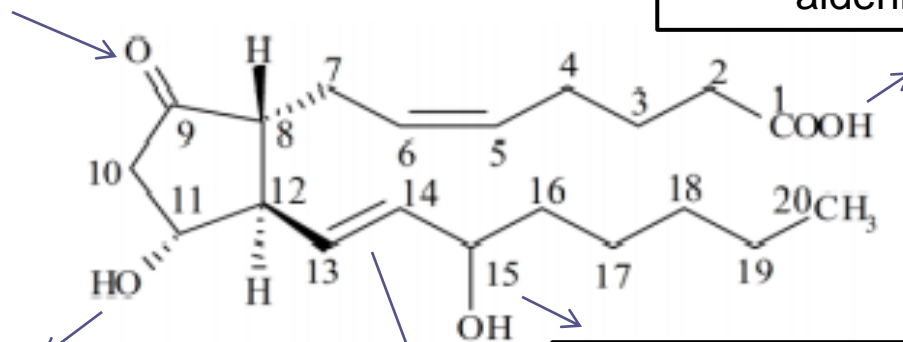
➤ Poznato je više prirodnih prostaglandina koji se među sobom razlikuju po stepenu nezasićenosti i funkcionalnim grupama u ciklopentanu

➤ Glavne serije prostaglandina označavaju se slovima A, B, C, D, E i F, G, H i I (npr. PGA, PGB itd) što zavisi od prirode i stereochemijskog položaja kiseonika na položajima 9 i 11.

Trans izomeri C5-C6 su manje aktivni od prirodnih cis izomera

C9 umjesto karbonilne može se nalaziti alfa OH (slabije dejstvo)

Zamjena karboksilne grupe sa aldehydom-inaktivacija



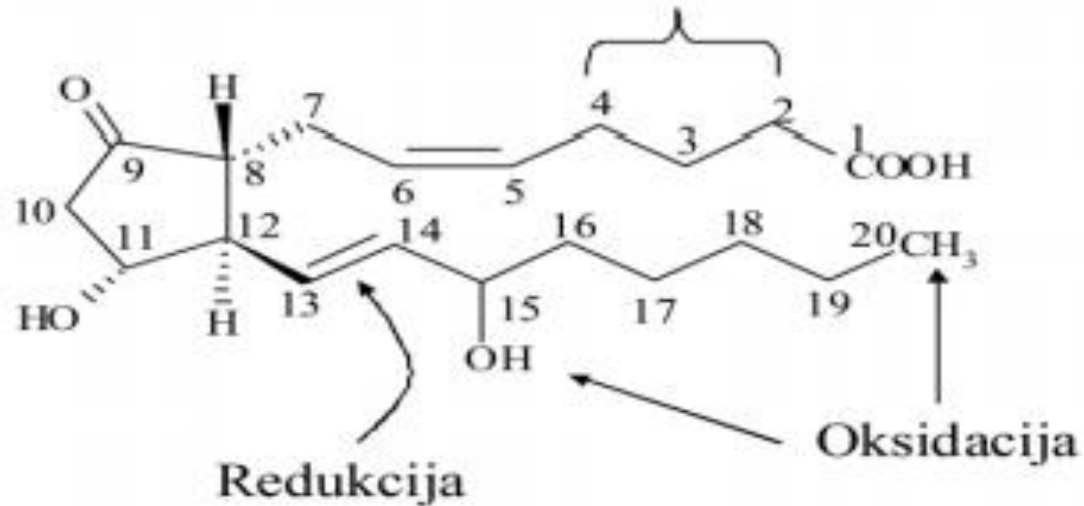
eliminacijom 11 α -OH nestaje iritacija GIT mišića;

Oksidacija 15 alkohola do ketona ili alkilovanje-inaktivacije molekula

hidrogenacija dvostruke veze C13-C14 dovodi smanjenja GIT iritacije

Redukcija dvostruke veze C5-C6 cis stereoizomera ne utiče na dejstvo prostaglandina izuzev na agregaciju trombocita.

β -oksidacija



Biotransformacija prostaglandina

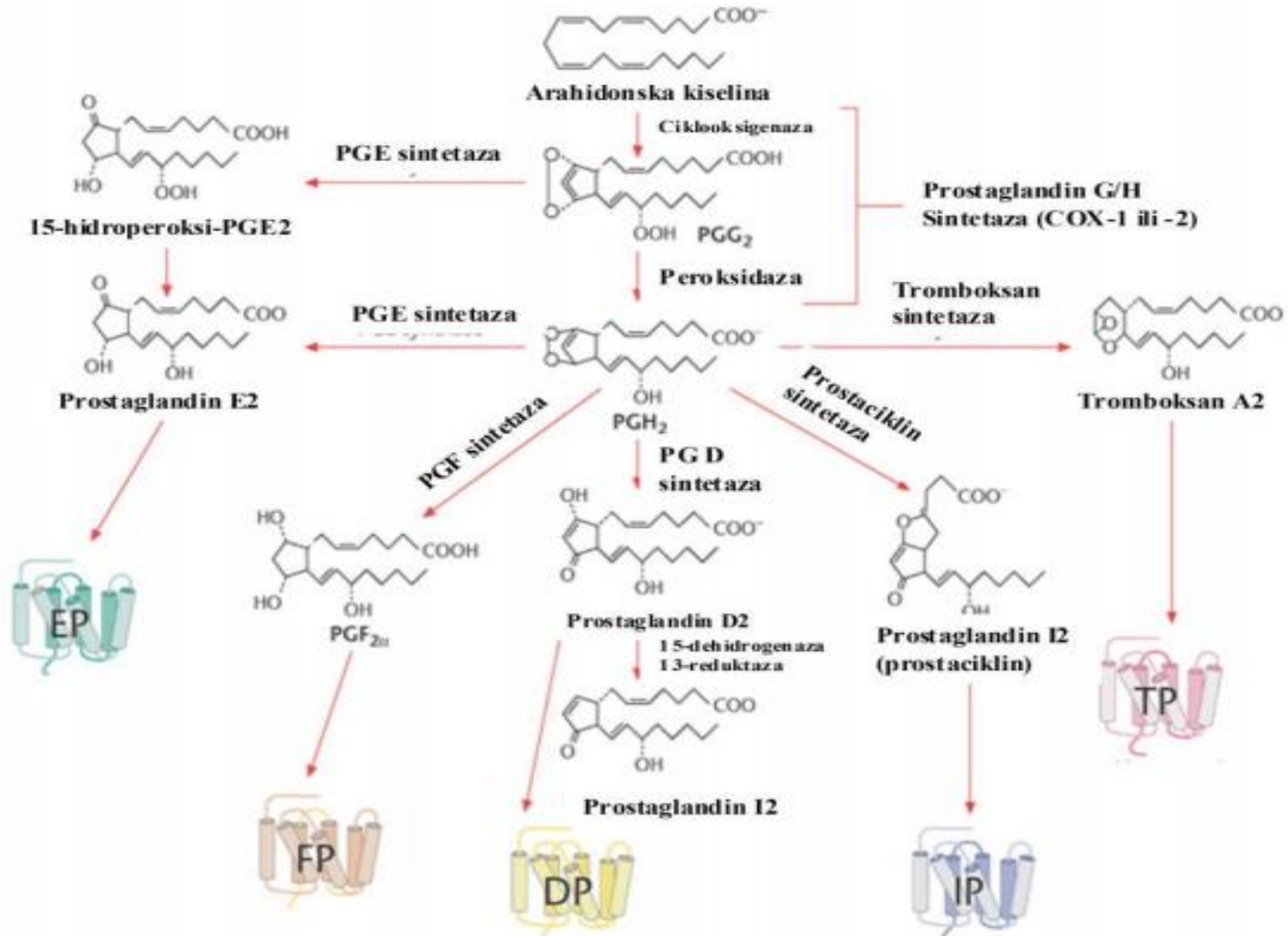
- alkilovanje položaja 15 ili 16 čime se smanjuje mogućnost oksidacije hidroksilne grupe
- esterifikacijom karboksilne grupe dobijeni su potencijalna pro drug jedinjenja
- ispitana je i mogućnost zamjene alkil lanca nekim hidrofobnim supstituentom

Ciklooksogenazni put arahidonske kiseline

Ciklooksigenaza je enzim koji katalizuje reakciju stvaranja prostaglandina i tromboksana iz arahidonske kiseline. Identifikovana su tri izoformna oblika ciklooksogenaze:

1. COX 1 – katalizuje reakciju sinteze prostaglandina iz arahidonske kiseline, stvaranje želudačne mukoze (deluju citoprotektivno), bubrežna ekskrecija vode i trombocitopoeza)
2. COX-2 učestvuje u stvaranju prostaglandina koji imaju najvažniju ulogu u inflamacijama
3. COX 3 – enzim koga inhibira paracetamol, fenacetin, antipirin i sl.

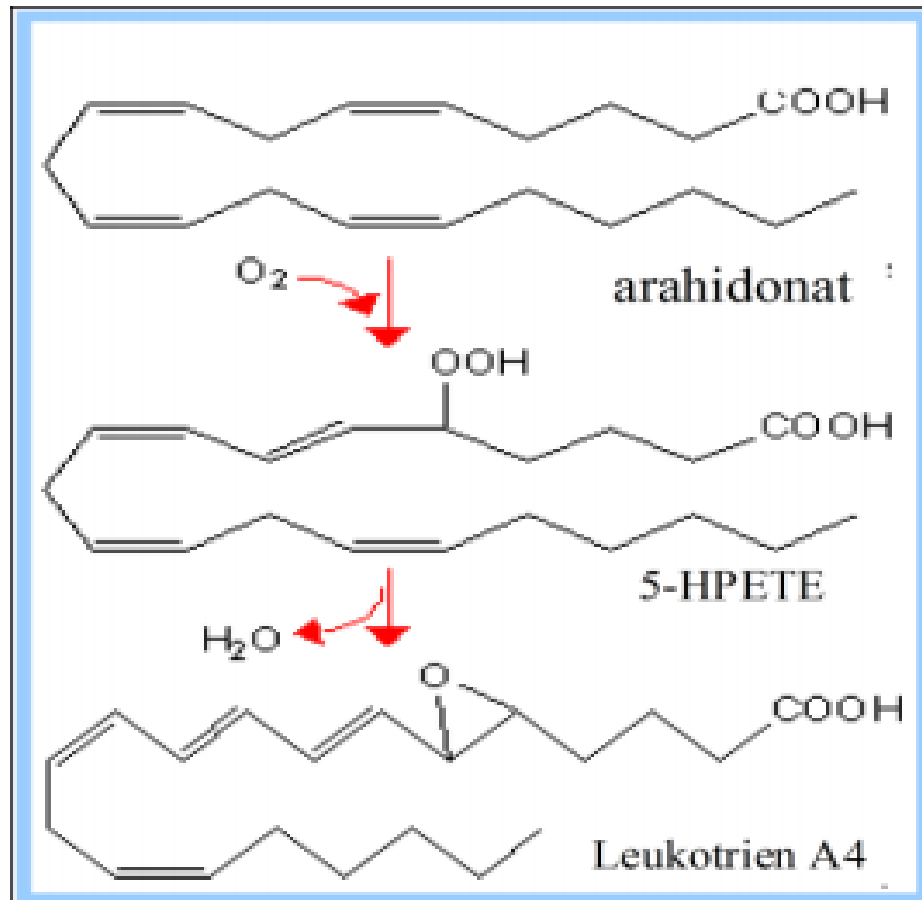
Glavna razlika između COX-1 i COX-2, COX-2 ne sadrži sekvencu od 17 aminokiselina na N-kraju, ali sadrži sekvencu od 18 aminokiselina na C-kraju.



Biosinteza prostaglandina iz arahidonske kiseline pod uticajem ciklooksigenaze

Ciklooksigenaza je ključni enzim u biosintezi prostaglandina i predstavlja ciljno mesto delovanja NSAID !!!

Lipooksigenazni put nastanka leukotriena

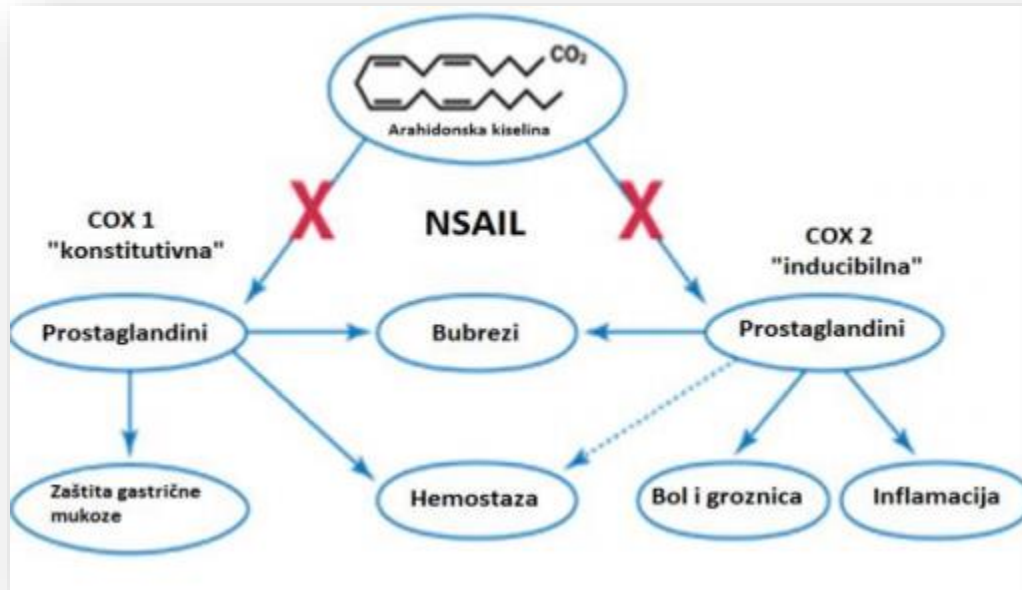


NESTEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LIJEKOVI (NSAIL)

Imaju:

- Analgetičke
- Antipiretičke
- Antiupalne (antiinflamatorne) osobine
- Ublažavaju bolove, simptome groznice i upale
- Ne dovode do depresije CNS i ne izazivaju sedaciju

Mehanizam delovanja NSAIL



Prema mehanizmu djelovanja na ciklooksigenazu NSAID se mogu podijeliti u dvije grupe:

1. COX neselektivni inhibitori (stariji lijekovi)
2. COX 2 selektivni inhibitori (noviji lijekovi)

U gastrointestinalnom traktu COX-1 je odgovoran za sintezu PGE₂ koji ima citoprotektivnu ulogu-u parijetalnim ćelijama želuca modulira lučenje kiseline koju izaziva histamin

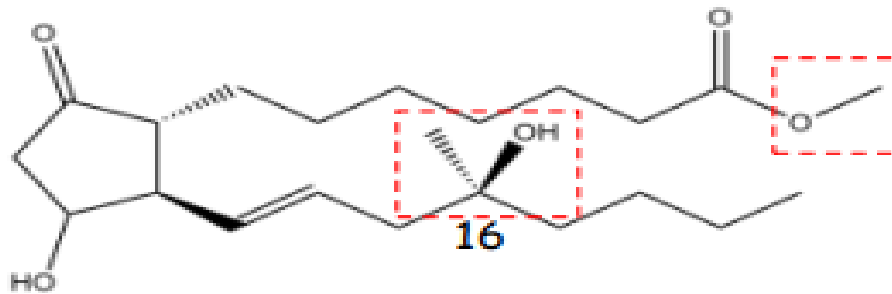
Inhibicije COX-1 → pojava neželjenih efekata (pojavom erozija, ulkusa i gastrointestinalnih krvarenja)

U renalnim tubulama COX-1 i COX-2 učestvuju u sintezi PGE₂ i PGI₂ koji su odgovorni za normalan protok krvi

Misoprostol

Da bi se smanjilo oštećenje gastrične mukoze koju izazivaju NSAIL koristi se analog PGE misoprostol

Koristiti se per os



Misoprostol

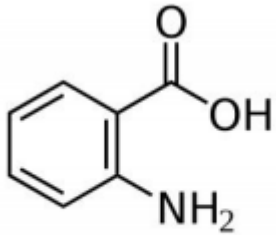
Prema hemijskoj strukturi nesteroidni antiinflamatorni lijekovi mogu se podijeliti na:

1. Derivati N-arilantranilne kiseline
2. Derivati aril- i hetero-aril sirćetne kiseline
3. Derivati aril- i hetero-aril propanske kiseline
4. Oksikami
5. Selektivni COX 2 inhibitori-koksibi

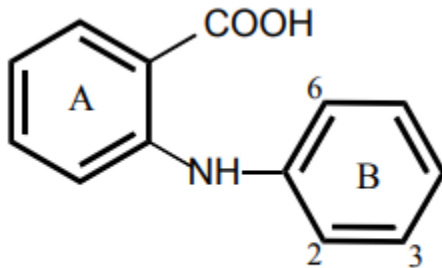
Derivati N-arilantranilne kiseline (fenamati)

N-arilsupstituisani derivati antranilne kiseline i homoanalози.

izoster salicilne kiseline (OH grupa zamenjena sa izosternom NH₂)



Antranilna kiselina



Fenaminska kiselina

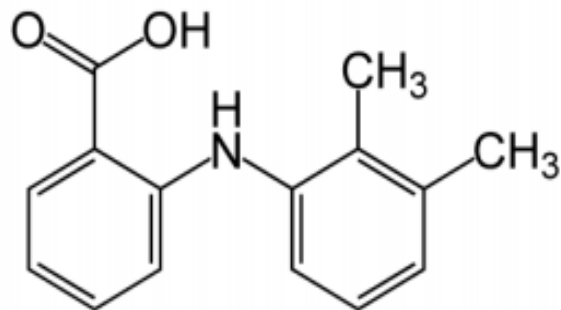
Orto-karboksilna kiselina ima antiinflamatorno dejstvo
Položajni izomeri (meta i para-karboksi inaktivna jedinjenja)

Antiinflamatorna aktivnost uslovljena je prisustvom
aromatičnog sistema, sekundarnog amina i karboksilne
grupe u orto položaju

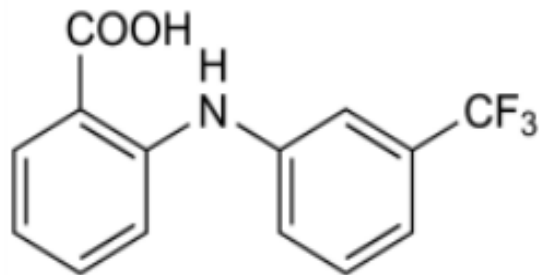
Supstitucija u prstenu A smanjuje aktivnost

Antiinflamatorna aktivnost se zadržava supstitucijom u
prstenu B (položaj 2,3,6 mogu da sadrže Cl, CH₃, CF₃...)

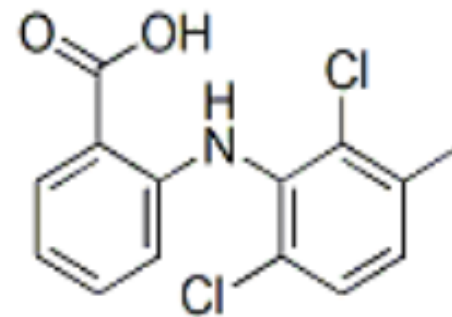
Zamjena NH sa O, S ili CH₂ smanjuje aktivnost



Mefenaminska kiselina



Flufenaminska kiselina



Meklofenaminska kiselina

Mefenaminska kiselina: izražene neželjene efekte i u terapiji se koristi najviše 7 dana

Flufenaminska kiselina sadrži trifluorometil grupu u položaju 3 i 7 puta je jača od mefenaminske kiseline.

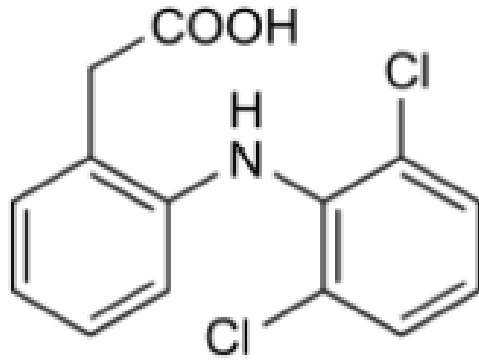
Metabolizam: C-H oksidacija para položaja oba aromatična prstena (fenolna jedinjenja)

Meklofenaminska kiselina sadrži halogene supstituente u orto položaju-spriječena slobodna rotacija dva aromatična prstena (bolje se vezuju za receptor)

Metabolizam: oksidacija metil grupe, aromatičnu CH- oksidaciju, mono-dehalogenaciju i konjugaciju. Glavni metabolit je proizvod oksidacije koji pokazuje antiinflamatornu aktivnost.

Derivati aril- i hetero-aril sirćetne kiseline

hepatotoksičnost



Diklofenak

3 moguća mehanizma djelovanja:

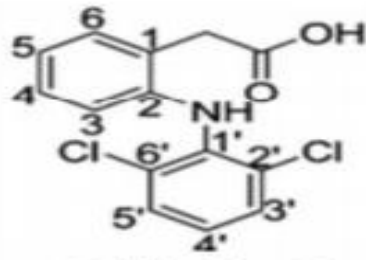
- inhibira ciklooksigenazni put
- Inhbira lipooksigenazni put
- inhibira oslobađanje arahidonske kiseline

Homoanalog antranilne kiseline;

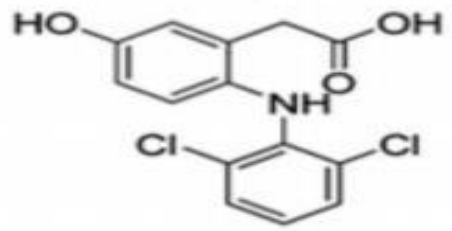
Prisustvo hlora u orto položaju značajno je za vezivanje za aktivno mesto enzima ciklooksigenaze

Acidorezistentni film - otporne su na želudačnu kiselinu

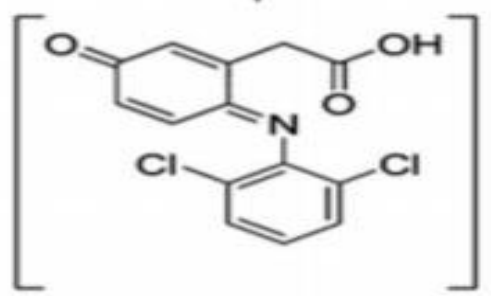
Retard tablete - postepeno otpušta aktivnu supstancu, čime se postiže produženo djelovanje



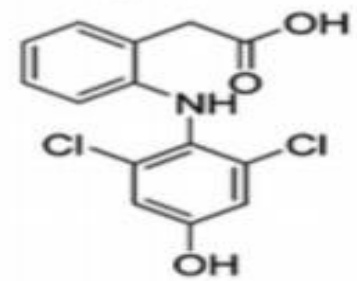
Diclofenak



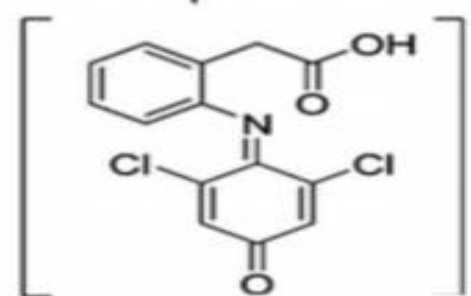
5-hidroksidiklofenak



Diclofenak-2,5-Hinonimin



4'-hidroksidiklofenak



Diclofenak-1',4'-Hinonimin

GLUKURONIDI

Metabolizam diklofenaka

Derivati indol sirćetne kiseline

- antireumatski i antiinflamatorni efekat (reumatskih bolesti i inflamacija)
- ne koristi se za umirivanje bolova i skidanje visoke temperature

kiselina (pKa=4,5)

Zamena ↓ akt

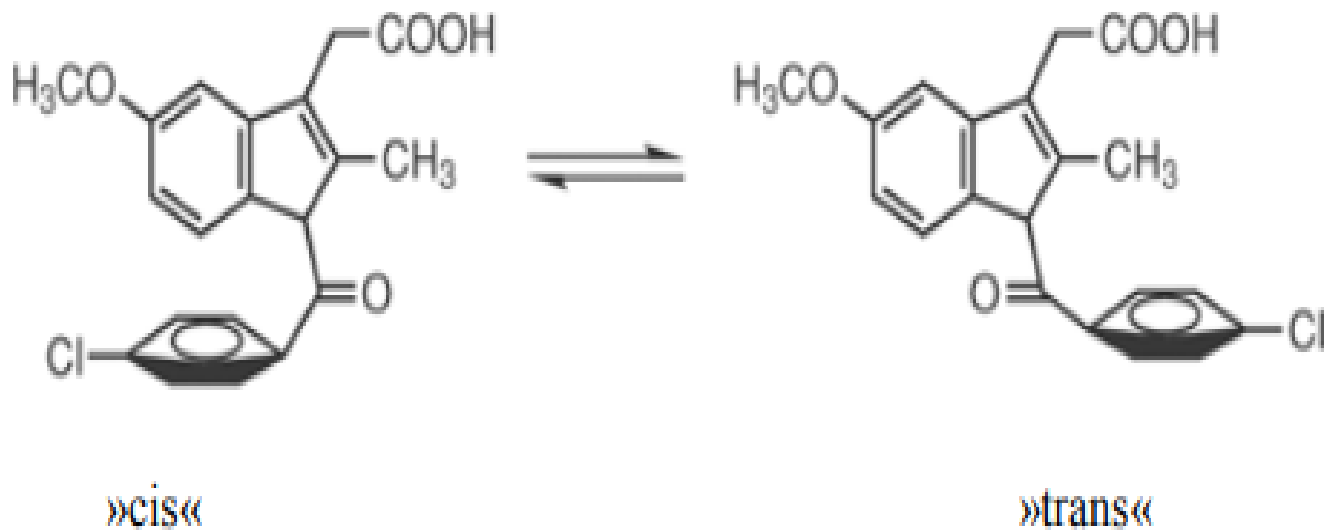


Alkil grupe, naročito metil, u položaju C2 mnogo su aktivnije od aril supstituenata

F, Cl, CF₃-akt

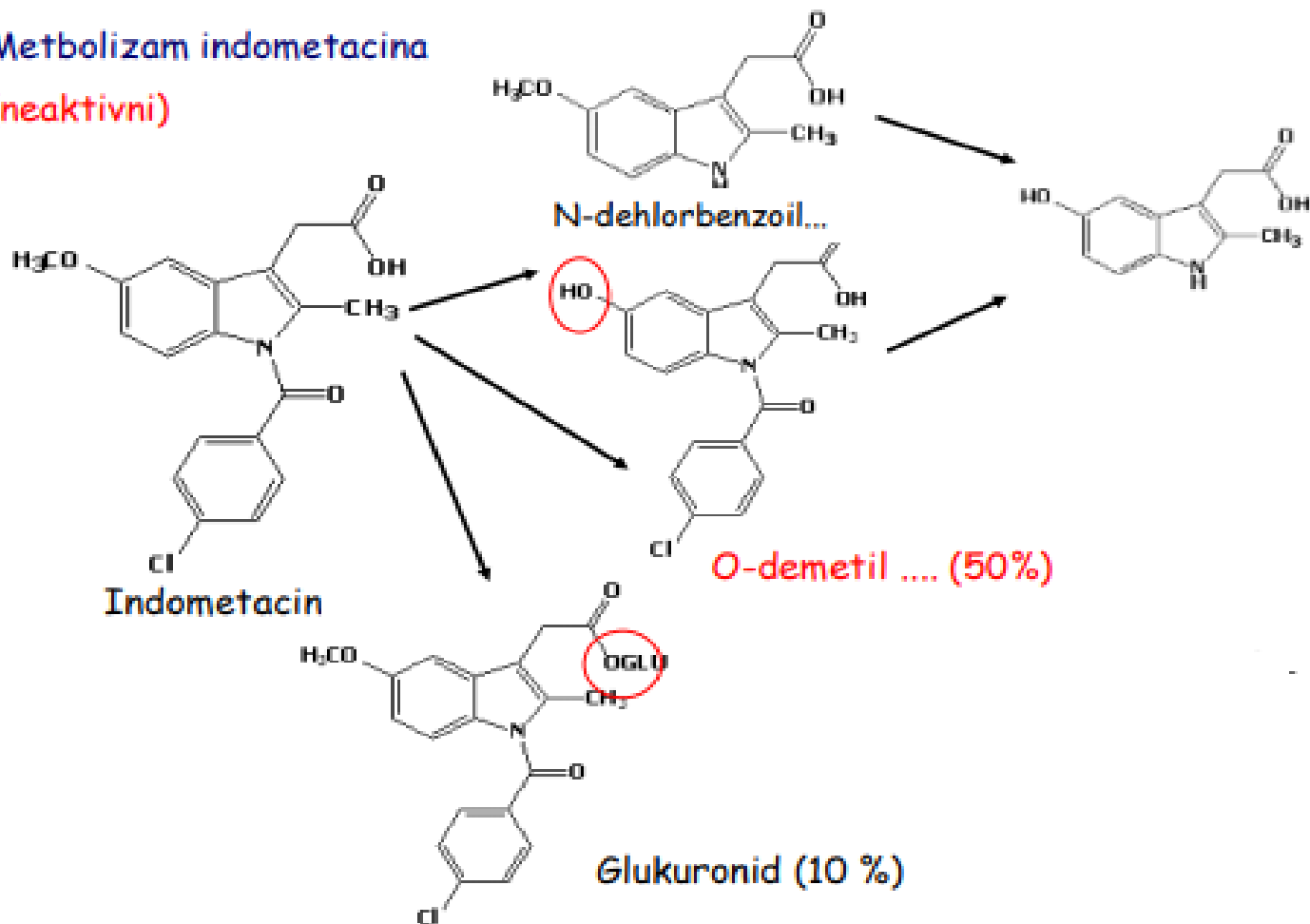
nije uslov za dejstvo

Indometacin



Konformacija indometacina

**Metabolizam indometacina
(neaktivni)**



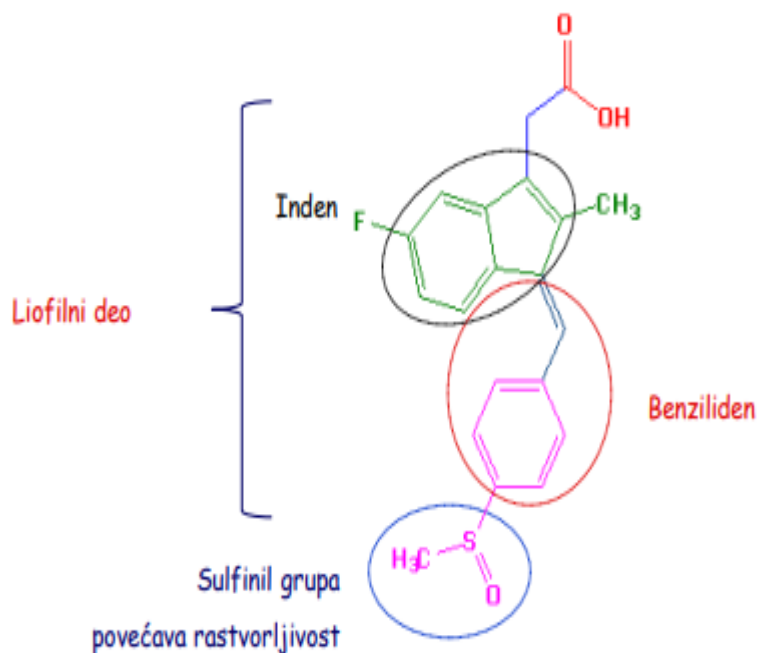
ND-ulceracije i krvarenja u želucu, oštećenja jetre, bubrega, krvne slike

Samo u terapiji reumatoidnog spondilitisa, osteoartritisa i uričnog artritisa

Sulindak

derivat indensirćetne kiseline

- analog indometacina nastao izosternom zamenom indolskog prstena sa indenom
- slabo rastvoran u vodi-kristaluriya (ublažava se zamjenom hlora u p-položaju sa sulfinil grupom)



(Z) izomer mnogo jači antiinflamator od odgovarajućeg (E) izomera

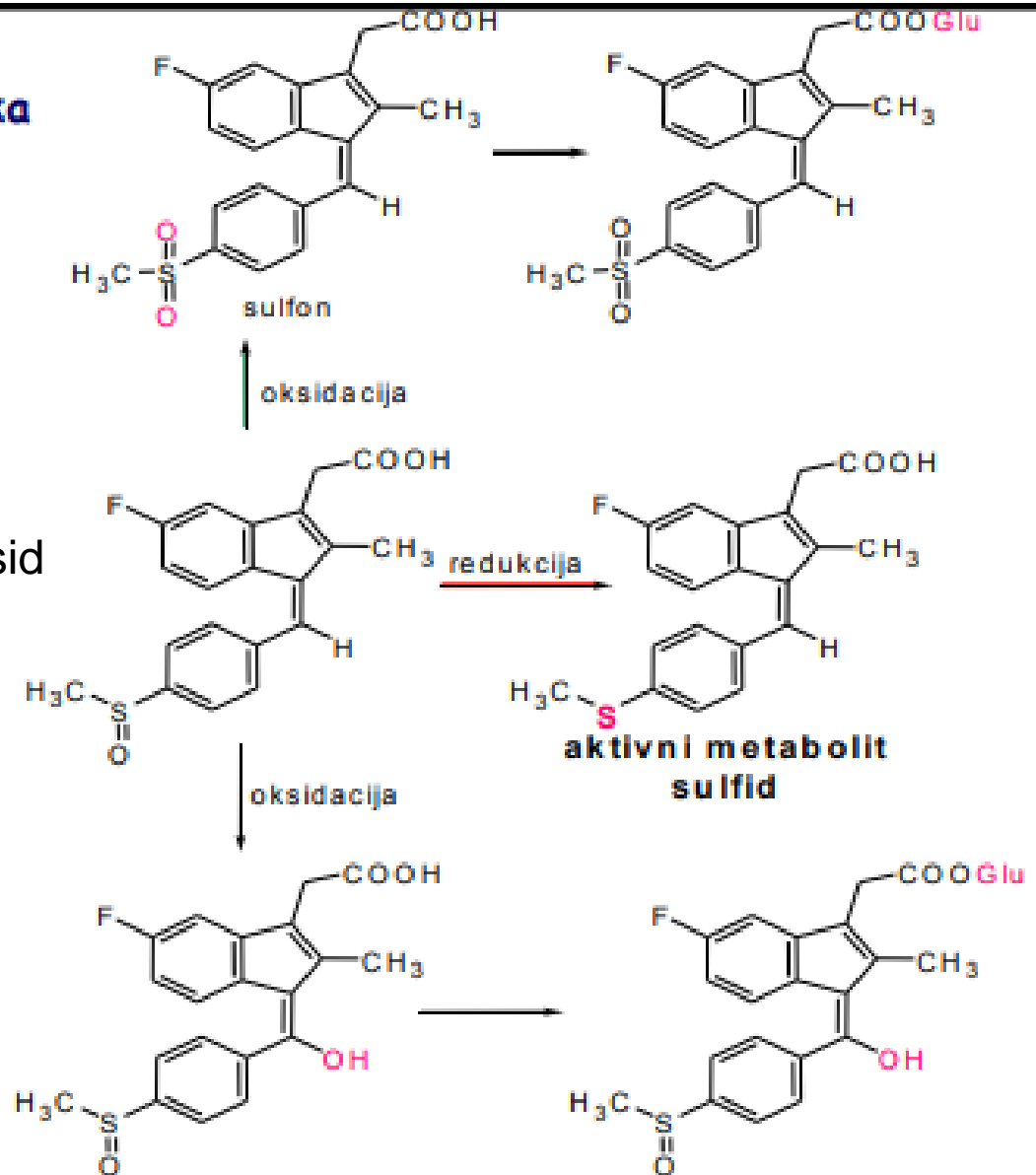
Sadrži hiralan atom sumpora (racemat)

kiselina (pKa=4,5)

Metabolizam sulindaka

PRO DRUG

apsorbuje se kao sulfoksid



Danas se u terapiji se koriste brojni analozi indometacina koji pokazuju antiinflamatornu aktivnost.

Strukturni elementi indometacina koji su prisutni u ovim analizama su:

- karboksilna funkcionalna grupa
- jedan fenil supstituent koji se nalazi izvan ravni molekule
- heterociklus koji sadrži azot

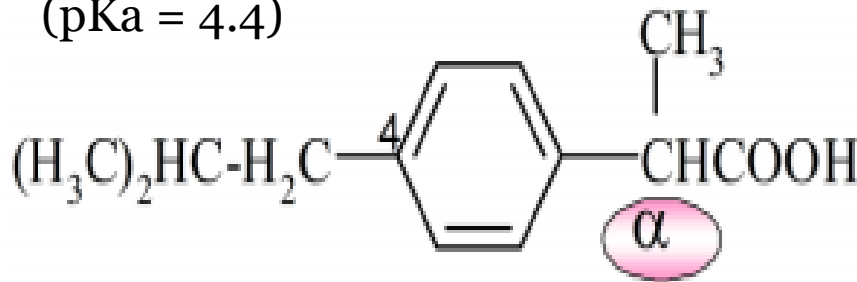
Derivati aril- i hetero-aril propanske kiseline (profeni)

biološku aktivnost S-(+)-stereoizomera

racemat

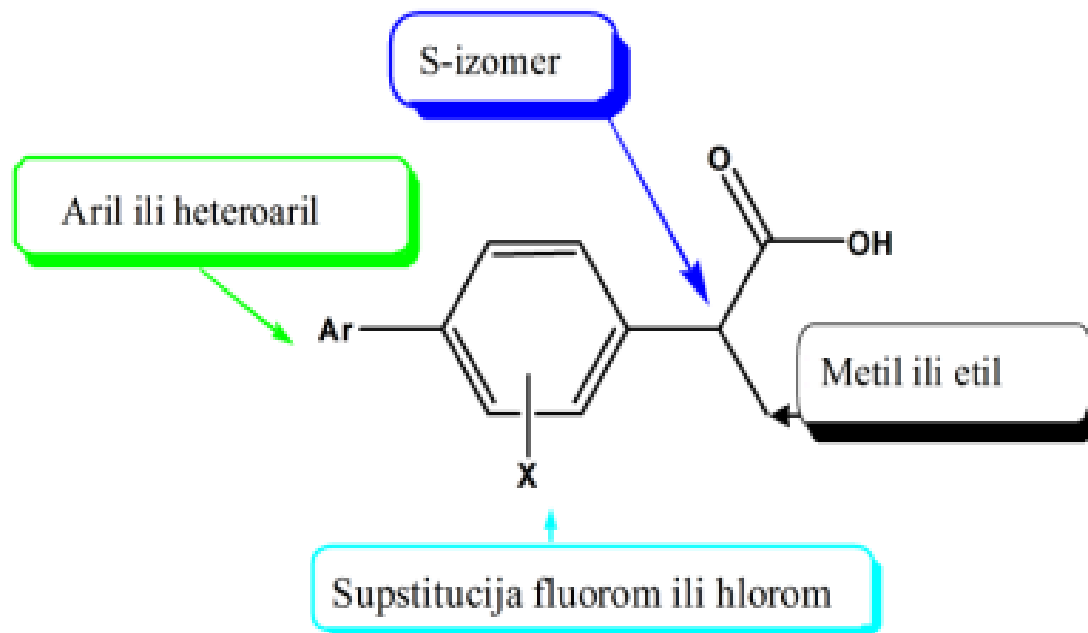
Ibuprofen

(pKa = 4.4)

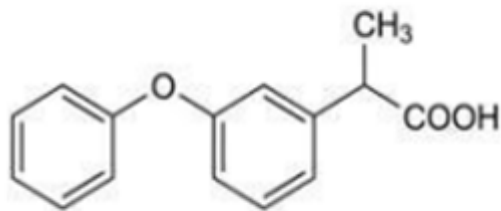


Antiinflamatorno
Analgetičko
Antipiretičko djelovanje

- α -metil grupa ibuprofena pojačava antiinflamatorno delovanje i smanjuje mnoge nuspojave

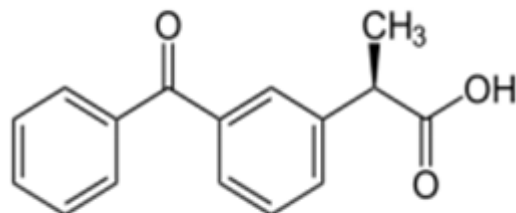


Veza strukture i dejstva Ibuprofena



Fenoprofen

- Ca i Na soli
- racemata
- in vitro uslovima S (+) enantiomer-veću aktivnost
- značajna za dejstvo je fenoksi grupa u meta položaju



Ketoprofen

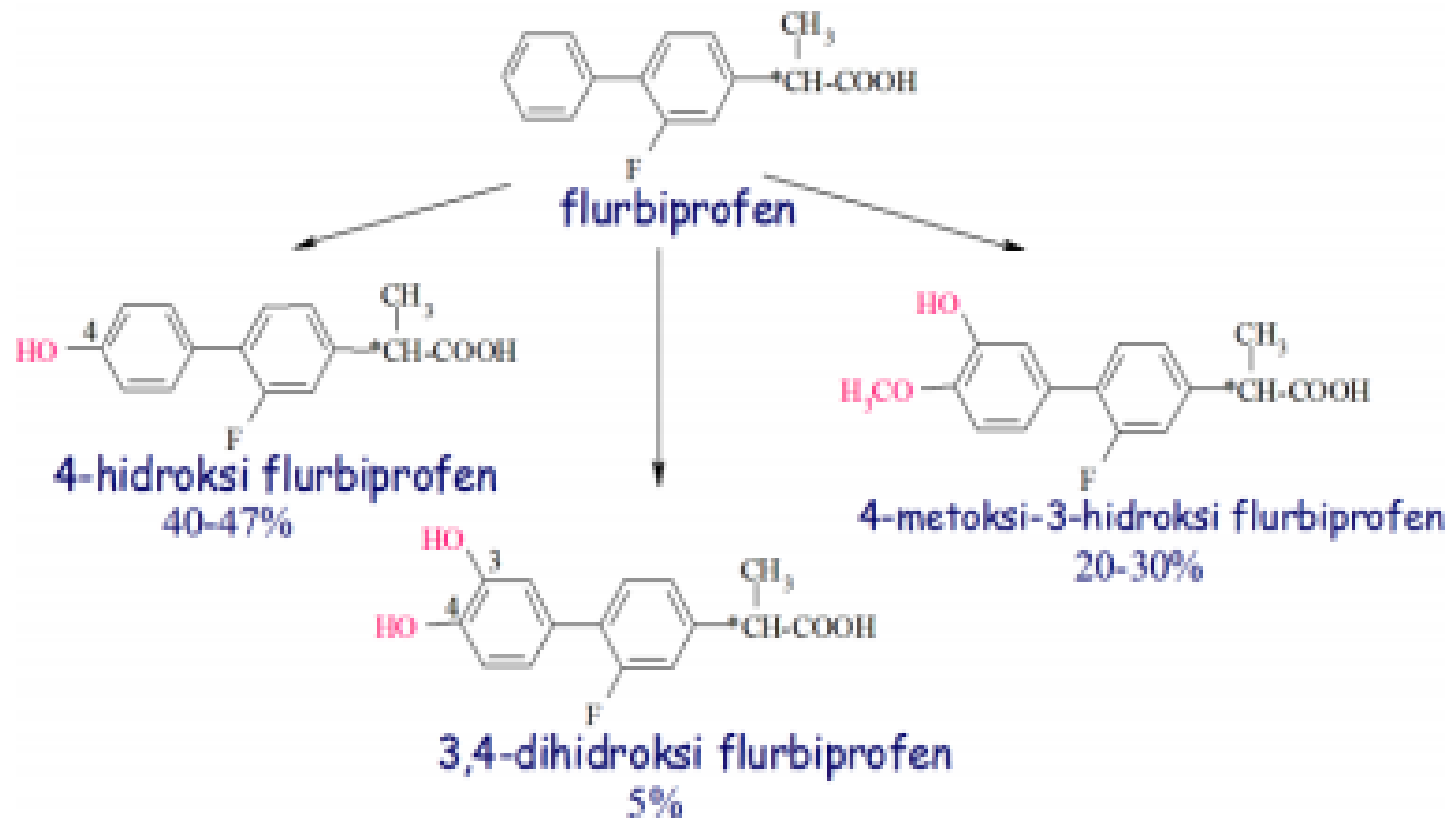
Mehanizam djelovanja:

- inhibira sintezu leukotriena i migraciju leukocita kod upale zglobova
- inhibira biosintezu prostaglandina
- stabilizuje membranu lizozoma

Antipiretik i analgetik

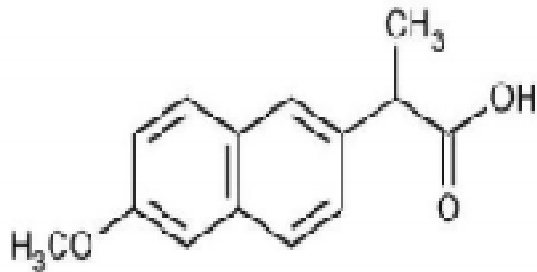
Konjugaciju karboksilne grupe, oksidaciju benzenovog prstena i redukciju karbonilne grupe

Natrijumove soli
Oftalmološka upotreba



Metabolizam flurbiprofena

Naproksen



Naproksen

Supstitucija u položaju 6 dovodi do najveće antiinflamatorne aktivnosti

Male lipofilne grupe, kao što su Cl, CH₃S i CHF₂O grade aktivne analoge, CH₃O je najaktivniji

Zamjenom karboksilne grupe funkcionalnim grupama koje mogu metabolisati u karboksilnu (npr. -COOCH₃, -CHO, -ili CH₂OH) zadržava se aktivnost

S-(+)-izomer je najjači enantiomer

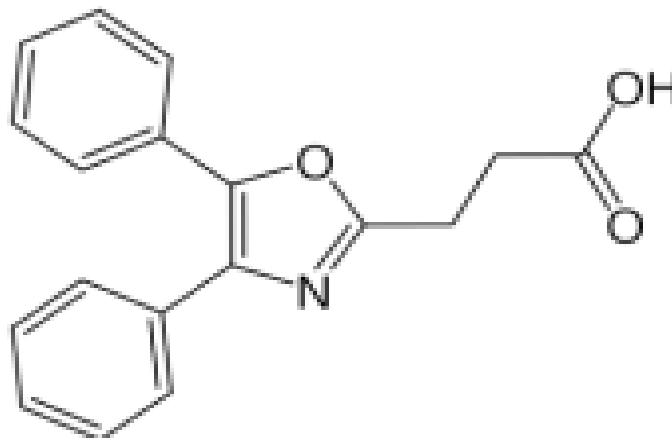
Nepromjenjen lijek (60%)

Konjugat (10%)

Ostatak 6-O-demetil metabolit koji nema antiinflamatorno djelovanje.

Oksaprozin

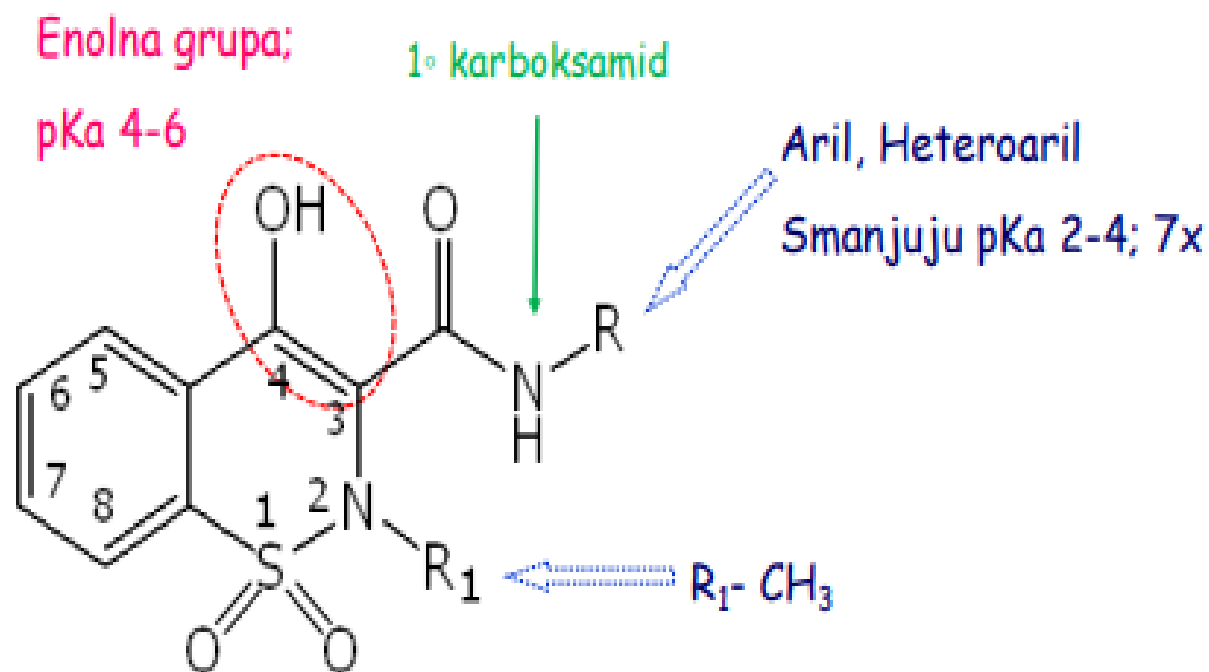
Jako je lipofilan



Oksaprozin, aspirin, ibuprofen, indometacin, naproksen i sulindak su uporedive efikasnosti u liječenju reumatoidnog artritisa, dok u liječenju osteoartritisa oksaprozin je efikasan kao i naproksen i piroksikam

Oksikam

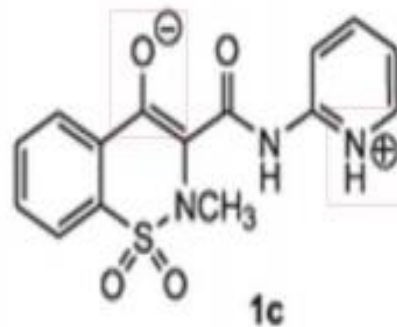
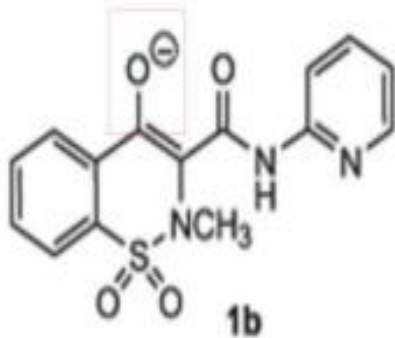
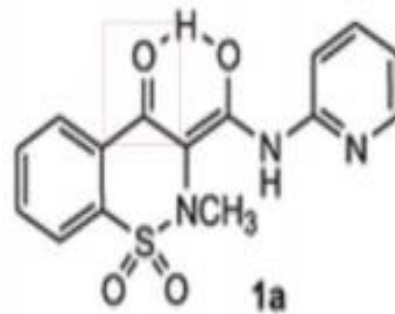
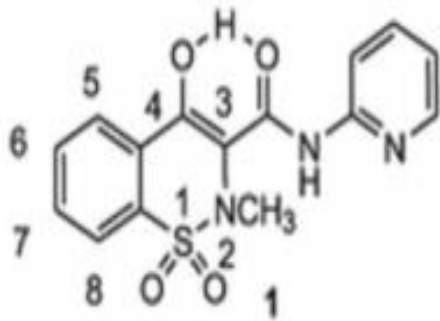
oksikami nisu karboksilne kiseline



Oksikami su neselektivni inhibitori ciklooksigenaze sa izuzetkom meloksikama koji 10 puta više inhibira COX-2

Piroksikam

jedanput dnevno (20-30 mg)



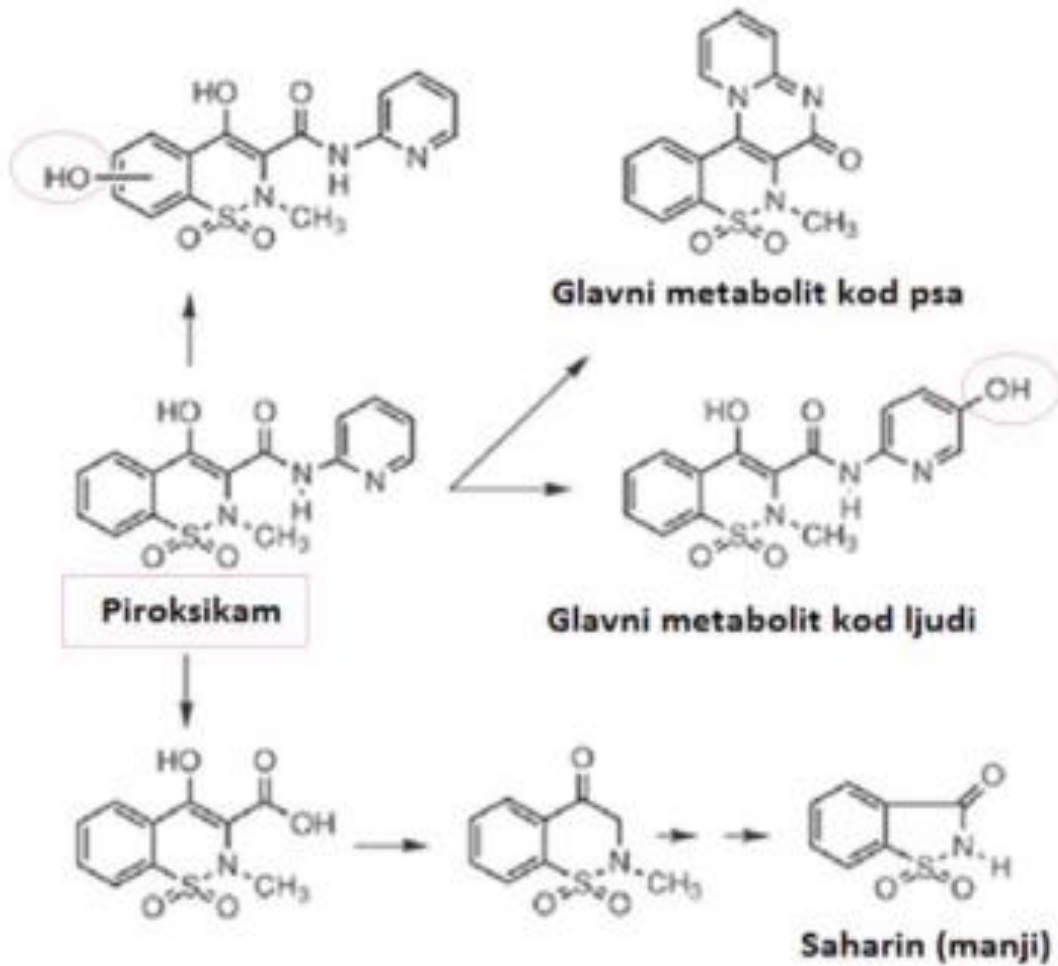
1-zatvorena enolna struktura

1a-u nepolarnim rastvaračima
(intramolekulski transfer
protona, keto obik)

1b-neutralan pH, biološki
uslovi

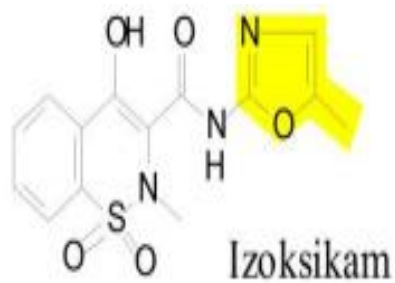
1c-u protonskim rastvaračima
(otvoren konformer)

Različite strukture piroksikama u zavisnosti od pH sredine



CH-oksidacijom piridinskog prstena
(5-hidroksipiroksikam)

Metabolizam piroksikama



Analozi piroksikama

izosternom zamjenom benzena
benzotiazinskog prstena
tiofenom ili zamjenom 2-piridil
radikala nekim drugim
heterociklusom

u položaju 5 heterociklusa
supstituisanog karboksamida
sadrže metil grupu
(izoksikam, meloksikam)

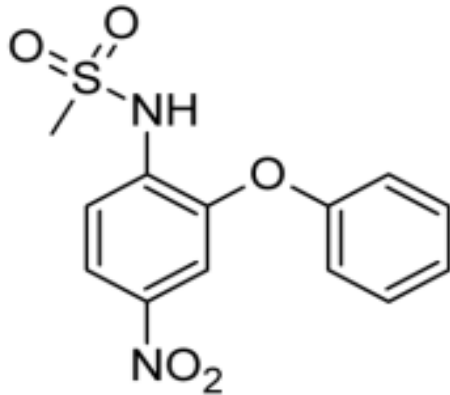
oksidacija metil radikala do
alkohola i dalje do kiseline

manje neželjenih efekata na GIT

Selektivni COX-2 inhibitori, „koksibi“

Cilj sinteze novih jedinjenja bio je da se smanji rizik od nuspojava koje nastaju zbog blokade COX-1 enzima, kao što je krvarenje iz želuca

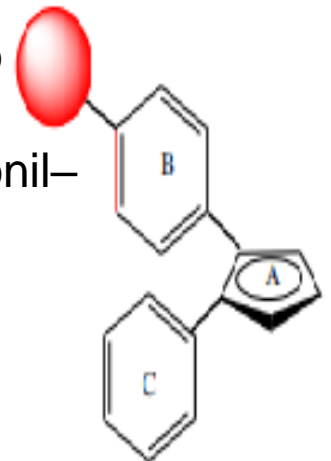
Koksibi mogu povećati rizik od kardiovaskularnih bolesti poput infarkta srca



Nimesulid

Svi koksibi sadrže 1,2 diaril heterociklus (prsten A koji je orto disupstituisan aromatičnim karbociklusima ili heterociklusom).

Grupa koja je odgovorna za selektivno djelovanje prema COX-2 enzimu (sulfonamidska -SO₂NH₂ ili metilsulfonil-SO₂CH₃)



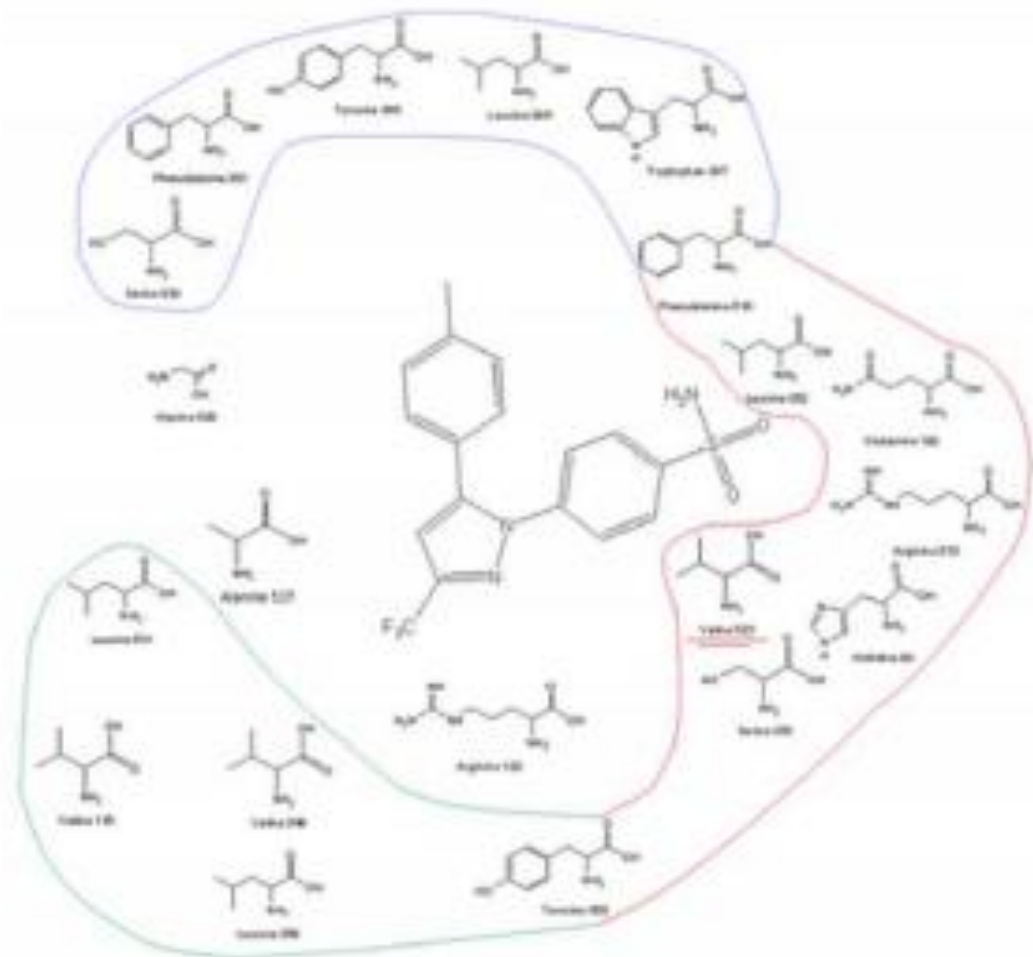
hepatotoksičnost

Oksidacioni stepen sumpora važan za selektivnost:

sulfoni i sulfonamidi su selektivni za COX-2
sulfoksidi i sulfidi nisu

!!!

Selektivni inhibitori COX-2 sadrže voluminoznu sulfonamidску (ili sulfonil) grupu koja, preko kiseonika, ostvaruje vodonične veze sa aminokiselinama hidrofilnog džepa



Selektivnost koksiba je postignuta zahvaljujući postojanju **hidrofilnog, polarnog “džepa”**

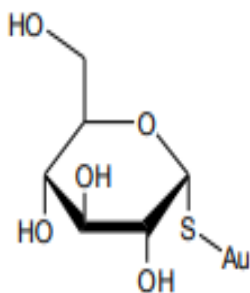
ANTIREUMATICI RAZLIČITIH STRUKTURA

Specifični antireumatici:

- jedinjenja zlata
- penicilamin
- sulfasalazin
- imunosupresivni lijekovi (kortikosteroidi, metotreksat, hlormabucil, azatioprin)

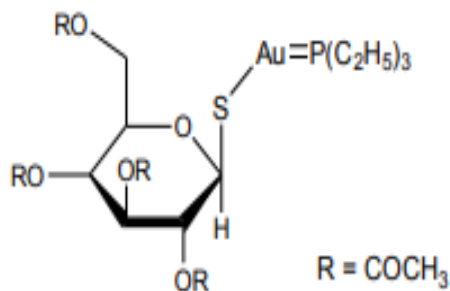
Jedinjenja zlata

- soli zlata stabilizuju membranu lizozoma i sprečavaju oslobađanje enzima koji oštećuju hrskavicu
- liječenje reumatoidnog artritisa



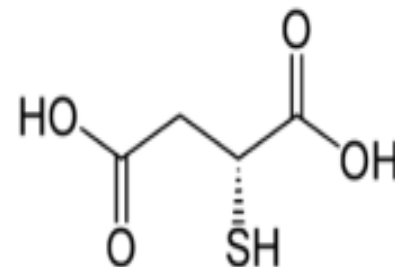
Aurotioglukoza

parenteralno



Auranofin

- trovalentni atom zlata
- Per os
- Imunomodulator
- inhibicija migracije mononuklearnih ćelija u području inflamacije



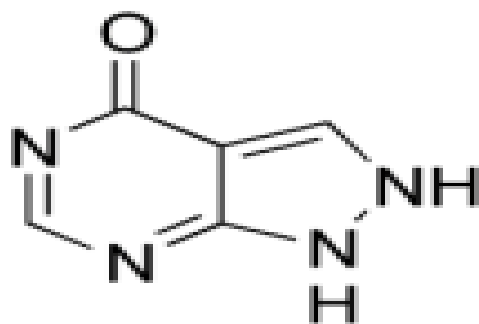
Tiomalinska kiselina

Urikostatiki i urikozurici

Giht je zapaljenska reakcija zgloba (artritis) koju karakteriše taloženje kristala mokraćne kiseline u zglobovima

Pored higijensko-dijetetskog režima ishrane i liječenja NSAID u maksimalnoj dozi, terapijski pristup bolesti je usmjeren ka:

- smanjenju sinteze mokraćne kiseline (inhibitori ksantin oksidaze - alopurinol, oksipurinol i febuksostat)
- pojačanom izlučivanju iz renalnih tubula (probenecid i sulfinpirazon)



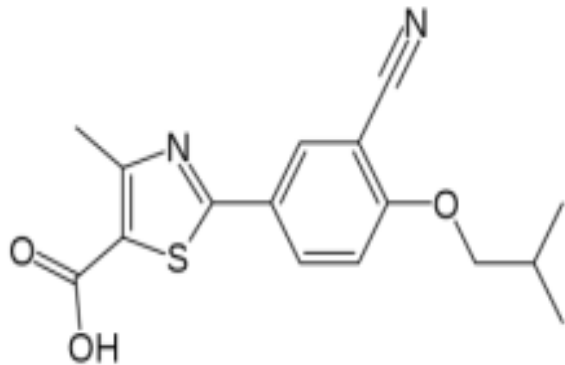
Alopurinol

Strukturu sličnu mokraćnoj kiselini (imidazopirimidin), derivat je pirazolopirimidina

Mehanizam : kompetitivna inhibicija enzima ksantin oksidaze (nemoguće stvaranje mokraćne kiseline)

U organizmu se 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

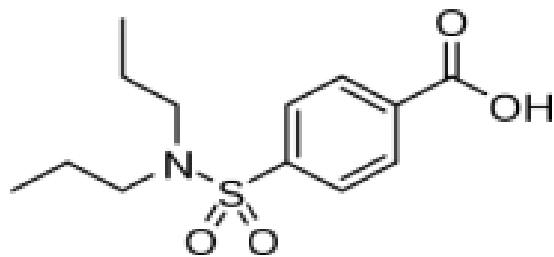


Febuksostat

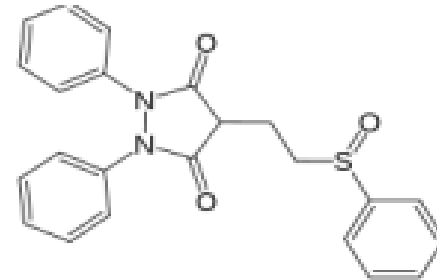
Nepurinski selektivni inhibitor ksantin oksidaze

Mehanizam: nekompetitivnim mehanizmom (blokira kofaktor enzima ksantin oksidaze)

Kod preosjetljivih na alopurinol



Probenecid



Sulfinpirazon

Vezuju se 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

Probenecid metaboliše N-dealkilacijom, ω -oksidacijom i konjugacijom sa glicinom pri čemu nastaje aktivan metabolit p-sulfamil hipurat

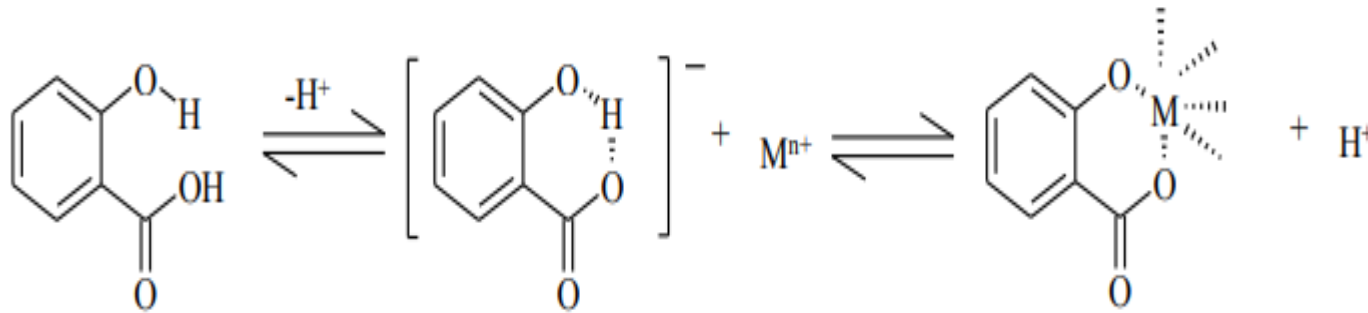
Sulfinpirazon metaboliše u odgovarajuće sulfidne ili sulfonil metabolite
Potencira antikoagulantno dejstvo varfarina

Analgoantipiretici

Salicilna kiselina i derivati

- Mehanizam: inhibicija biosinteze prostaglandina
- Analgetički i antipiretički efekat-inhibicija ciklooksigenaze (sprečava sintezu proinflamatornog PGE2 u hipotalamusnom delu CNS koji reguliše tt
- Kiseline (pKa=3,5)
- Apsorpcija u želucu i tankom crijevu (zavisi od pH sredine)
- Istovremena primjena antacida ili puferskih jedinjenja smanjuje bioraspoloživost i brzinu početka dejstva ovih jedinjenja. Prisustvo hrane u želucu takođe usporava apsorpciju
- Najčešći neželjeni efekti su oštećenja gastrointestinalnog trakta, inhibicija agregacije trombocita, Rejov sindrom

Salicilna kiselina



. Građenje helatnih kompleksa salicilne kiseline

Aktivnost salicilata potiče od karboksilatnog anjona

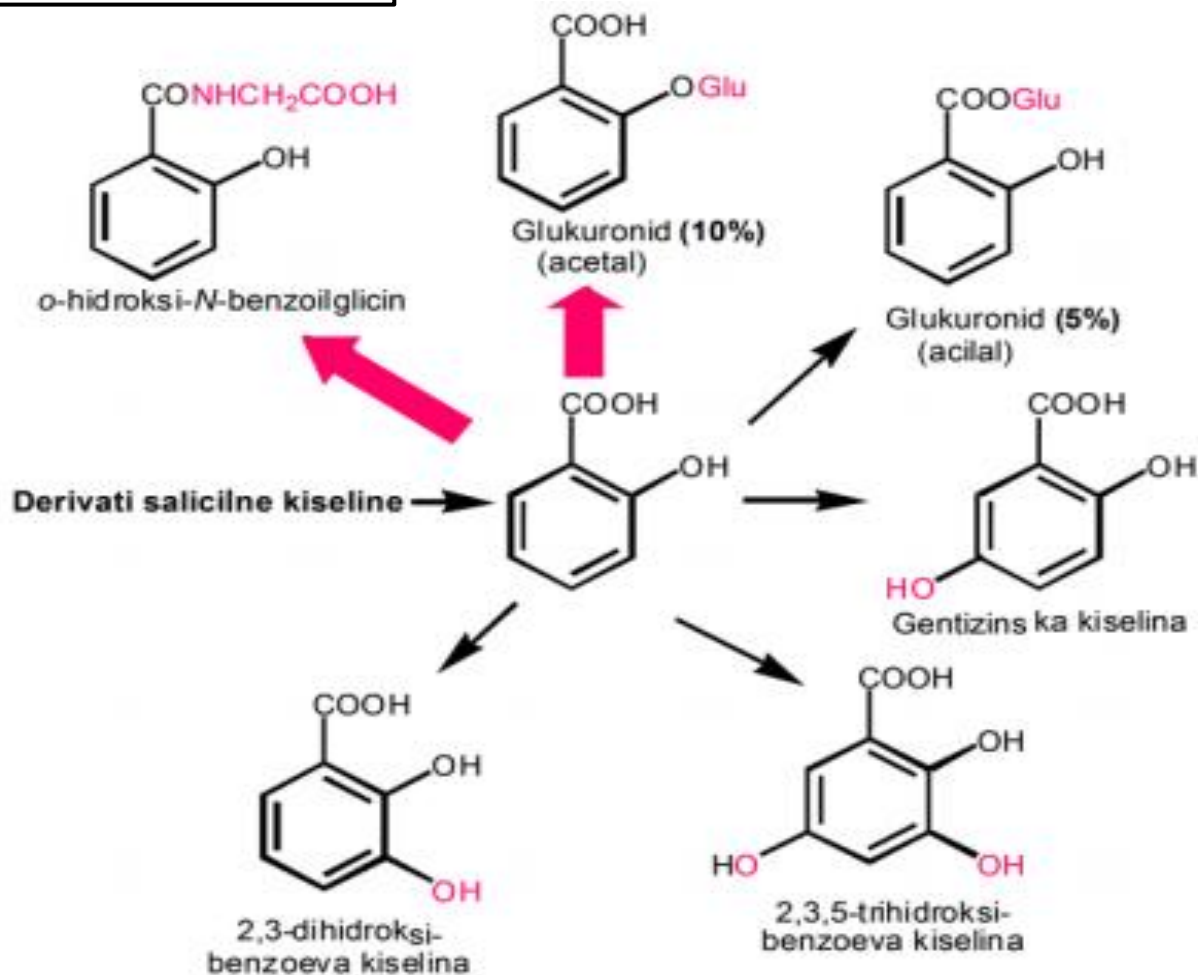
Supstitucija jedne karboksilne ili fenolne hidroksilne grupe može uticati na aktivnost i toksičnost

Uvođenje halogena u aromatični prsten povećava aktivnost ali i toksičnost

Supstitucija aromatičnim prstenom u položaju 5 salicilne kiseline povećava se antiinflamatornu aktivnost (npr. diflunisal)

Analgetik, antipiretik, blagi antiseptik, antireumatik, keratolitik

Salicilurna kiselina (80%)



Manje toksična
antireumatik

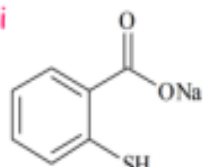
Metabolizam salicilne kiseline i derivata

Derivati salicilne kiseline mogu se podeliti u dvije grupe:

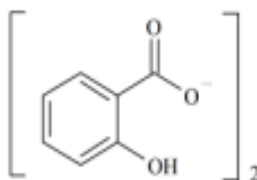
- derivate dobijene promjenama na karboksilnoj grupi
- derivate dobijene promjenama na fenolnoj grupi

Promene na karboksilnoj grupi

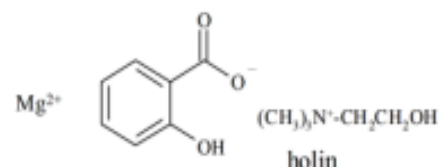
sol



Na-tiosalicilat

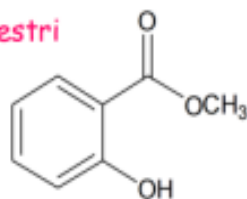


Mg-salicilat

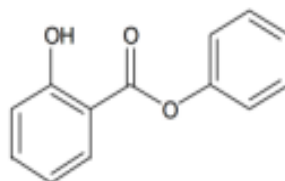


Holin-salicilat

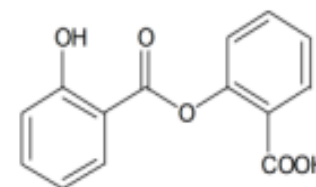
estri



Metilsalicilat

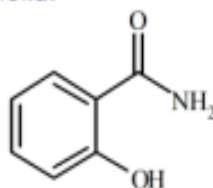


Salol

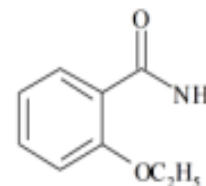


Salsalat

amidi

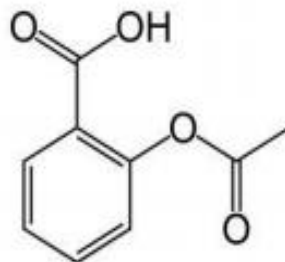


Salicilamid



Etenzamid (2-etoksibenzamid)

Promene na fenolnoj grupi

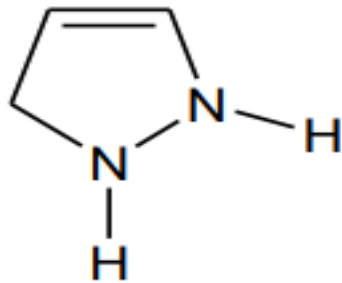


Struktura Aspirina (acetilsalicilna kiselina, 2-acetoksi bezoeva kiselina)

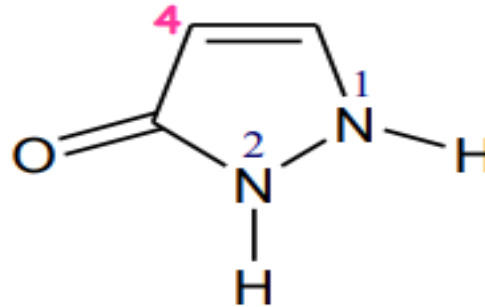
- Aspirin djeluje analgetički, antipiretički i antiinflamatorno
- Analgetski efekat je posledica blokade stvaranja impulsa bola na periferiji, kao i centralnog dejstva, vjerovatno na nivou hipotalamusa
- Antipiretički efekat nastaje dejstvom aspirina na centar za termoregulaciju u hipotalamusu, što dovodi 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

- U malim dozama (od 75 do 100 mg) aspirin pokazuje antiagregacijsko dejstvo i od svih NSAID pokazuje najveću selektivnost prema COX-1, naročito COX-1 koji je prisutan u trombocitima
- Nakon per os primjene aspirin se resorbuje u želucu, oko 50% unijete doze podliježe hidrolizi prije nego što dođe do cirkulacije. Hidrolizom aspirina nastaje salicilna kisleina, aktivni metabolit
- Aspirin se danas koristi kao analgetik, antipiretik i antireumatik u obliku praška, kapsula, supozitorija ili tableta
- ND: gorušica, nauzeja, pa i povraćanje, može izazvati i krvarenje iz GIT. Kod adolescenata korišćenje salicilata može dovesti do pojave Rejevog sindroma, zbog čega je upotreba salicilata ograničena kod djece.
- Sve soli aspirina, osim aluminijumovih ili kalcijumovih su nestabilne

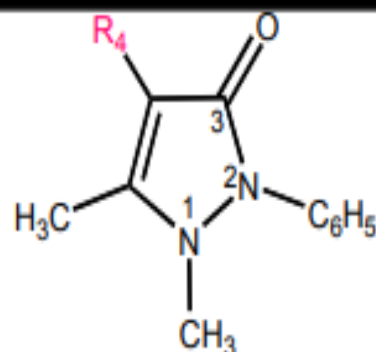
DERIVATI 1,2-DIHIDRO-3H-PIRAZOL-3-ONA



3-pirazolin

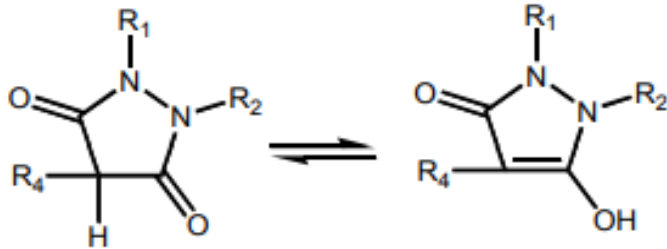


1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on



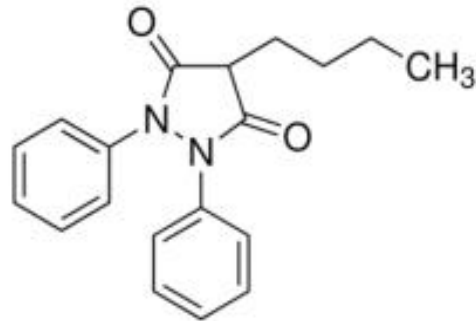
Naziv	R ₄	Hemijska nomenklatura
Antipirin (Fenazon) <i>amfot.</i>	- H	1,2-dihidro-1,5-dimetil-2-fenil-3H-pirazol-3-on
Aminopirin (Aminofenazon)	-N(CH ₃) ₂	4-(dimetilamino)-1,2-dihidro-1,5-dimetil-2-fenil-3H-pirazol-3-on
Ramifenazon	-NH-CH(CH ₃) ₂	1,2-dihidro-1,5-dimetil-4-[(1-metiletil)amino]-2-fenil-3H-pirazol-3-on
Propifenazon	-CH(CH ₃) ₂	1,2-dihidro-1,5-dimetil-4-[(1-metil)etil]-2-fenil-3H-pirazol-3-on
Amizol	-NH-CH ₂ -SO ₃ Na	[(2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-1H-pirazol-4-il)metilamino]metansulfonat- Na
Metamizol (Analgin) ↓ tel T	-N-CH ₂ -SO ₃ Na CH ₃	[(2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-1H-pirazol-4-il)dimetilamino]metansulfonat-Na

DERIVATI PIRAZOLIDIN-3,5-DIONA

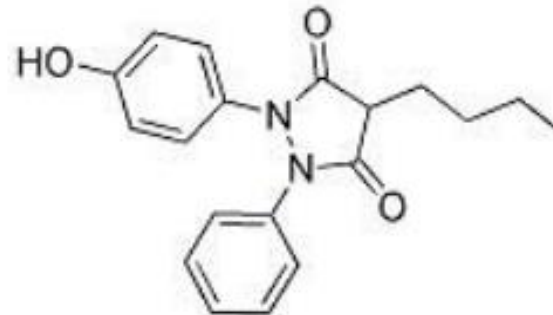


kisela jedinjenja-antiinflamatorna aktivnost

Keto-enolna tautomerija trisupstituisanih derivata 3,5-pirazolidindiona



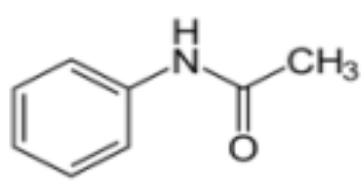
Fenilbutazon



Oksifenbutazon

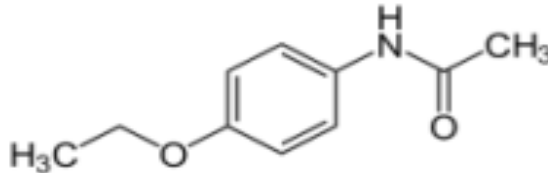
DERIVATI ANILINA I 4-AMINOFENOLA

Analgetičko i antipiretičko dejstvo, ali ne pokazuju antiinflamatorne i antireumatske efekte



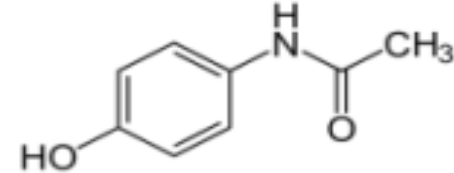
N-fenilacetamid

Acetanilid (1887 g)



Fenacetin

(Nefrotoksičan)



Paracetamol (*para*-acetilaminofenol)

Acetaminofen (*acetilaminofenol*)

methemoglobinemija

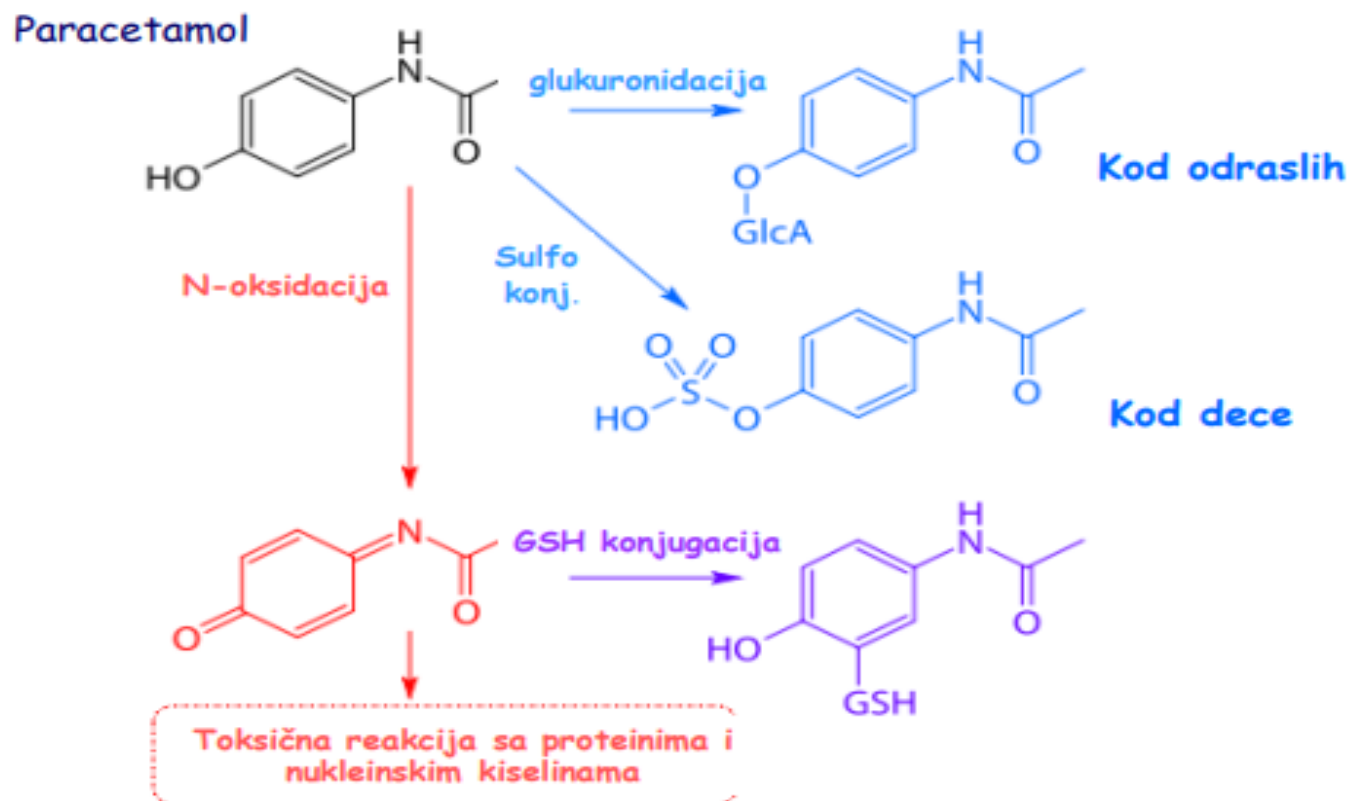
Eterifikacija fenolne grupe sa metil ili propil grupom daje derivate sa većim neželjenim efektima nego sa etil grupom

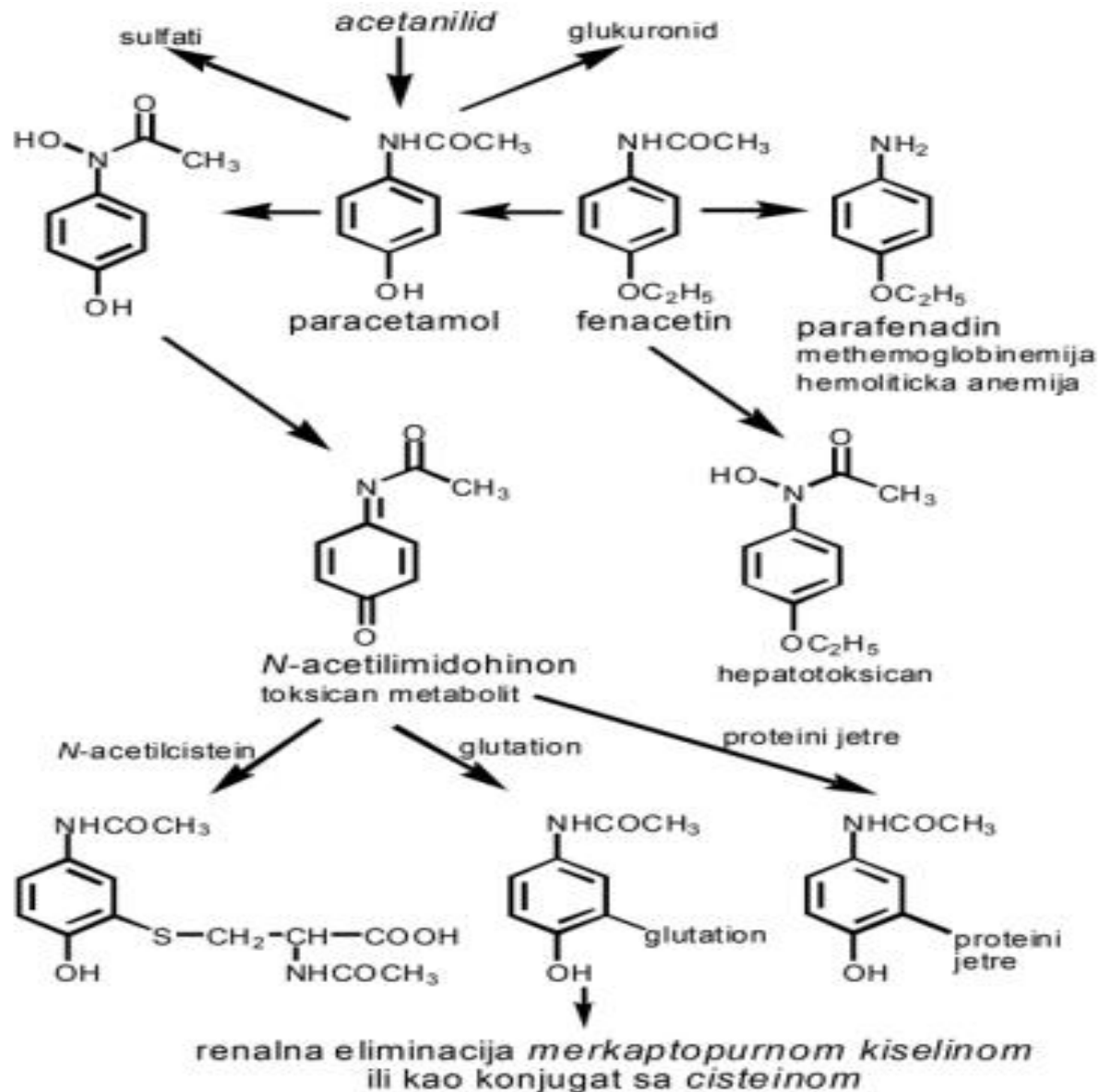
Supstituenti na atomu azota koji smanjuju baznost smanjuju aktivnost

Amidi aromatičnih kiselina (npr. N-fenilbenzamid) su manje aktivni ili neaktivni

Paracetamol

- Paracetamol je slaba kiselina ($pK_a = 9,51$). Koriste se: supozitorije, tablete, kapsule, granule i rastvori
- Toksičnost paracetamola se povećava ako se uzima sa alkoholom
- U slučaju trovanja kao antidot koristi se N-acetilcistein





Metabolizam paracetamola i fenacetina

Hvala na paznji

Dragana Markovic