



Интегрисане академске студије фармације

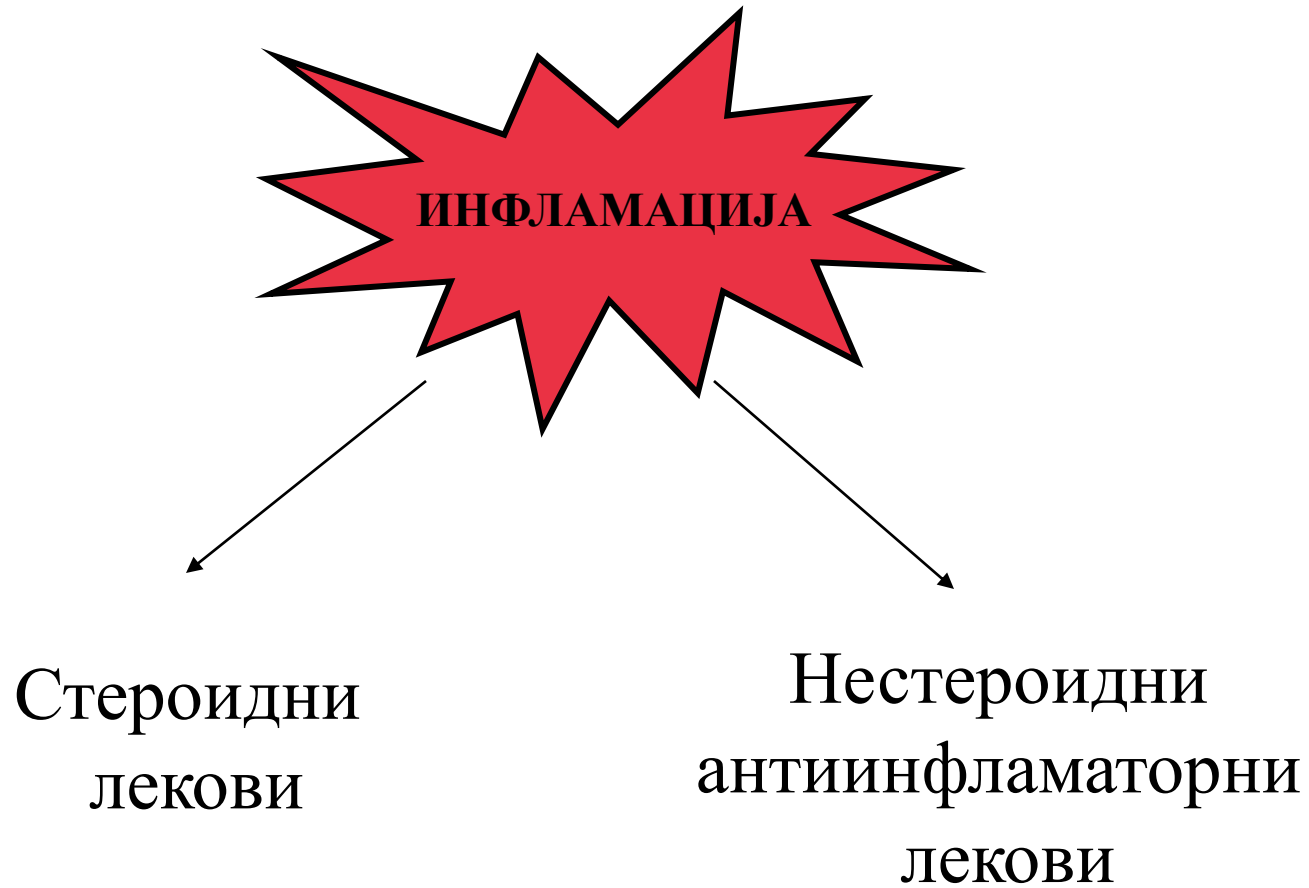
В20 Фармацеутска хемија 2

9. Аналгоантипиретици. Антиреуматици различитих структура

наставник:

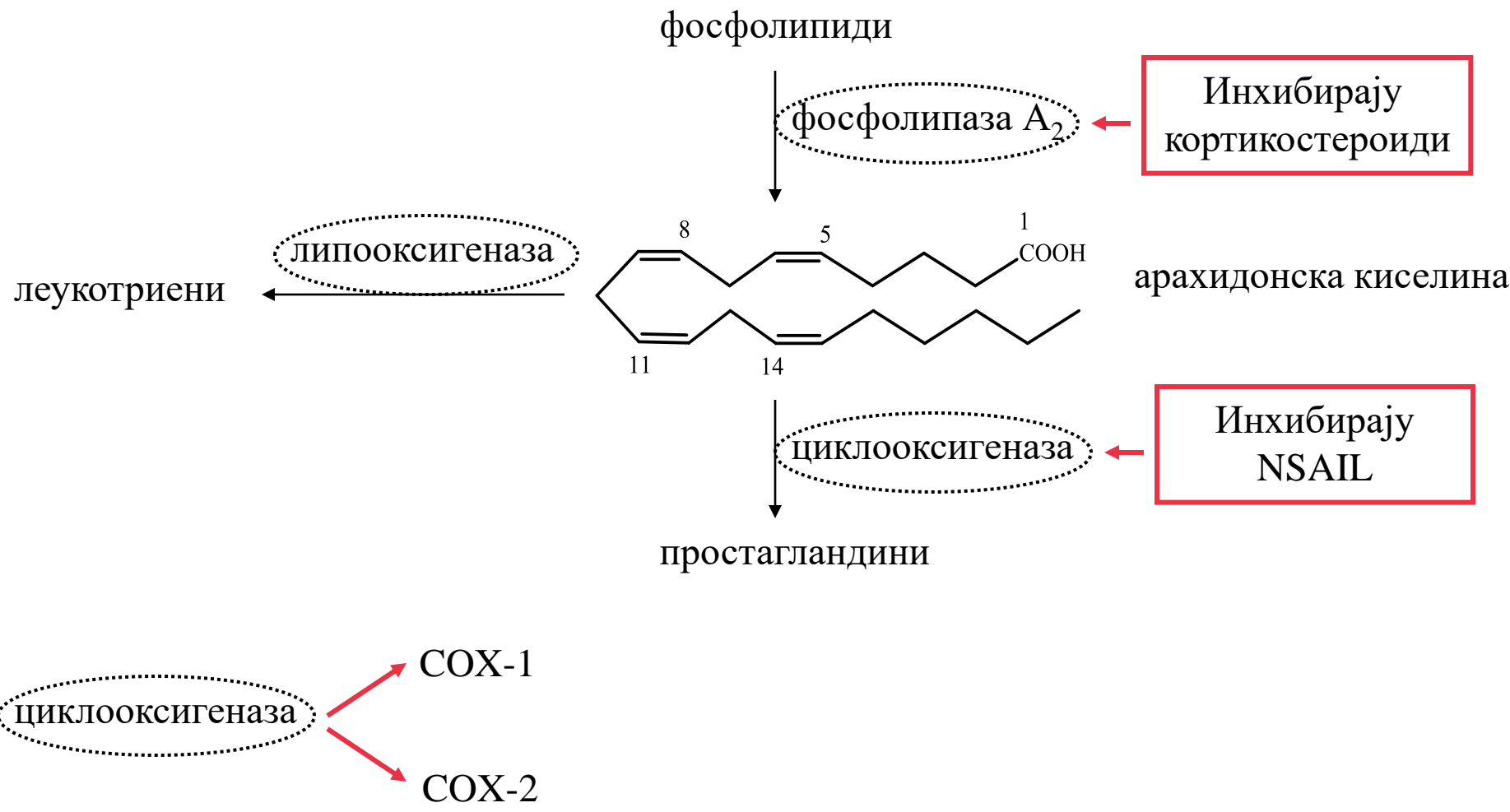
доц. др Марина Мијајловић

Да се подсетимо...



Да се подсетимо...

Конверзија арахидонске киселине



Аналгоантипиретици

- Слабији од опиоидних аналгетика.
- Делују као антипиретици и антиреуматици.
- Не доводе до еуфорије и навикавања.

- 1. Салицилна киселина и деривати**
- 2. Деривати ацетанилида**
- 3. Деривати 1,2-дихидро-3*H*-пиразол-3-она**
- 4. Деривати пиразолидин-3,5-диона**

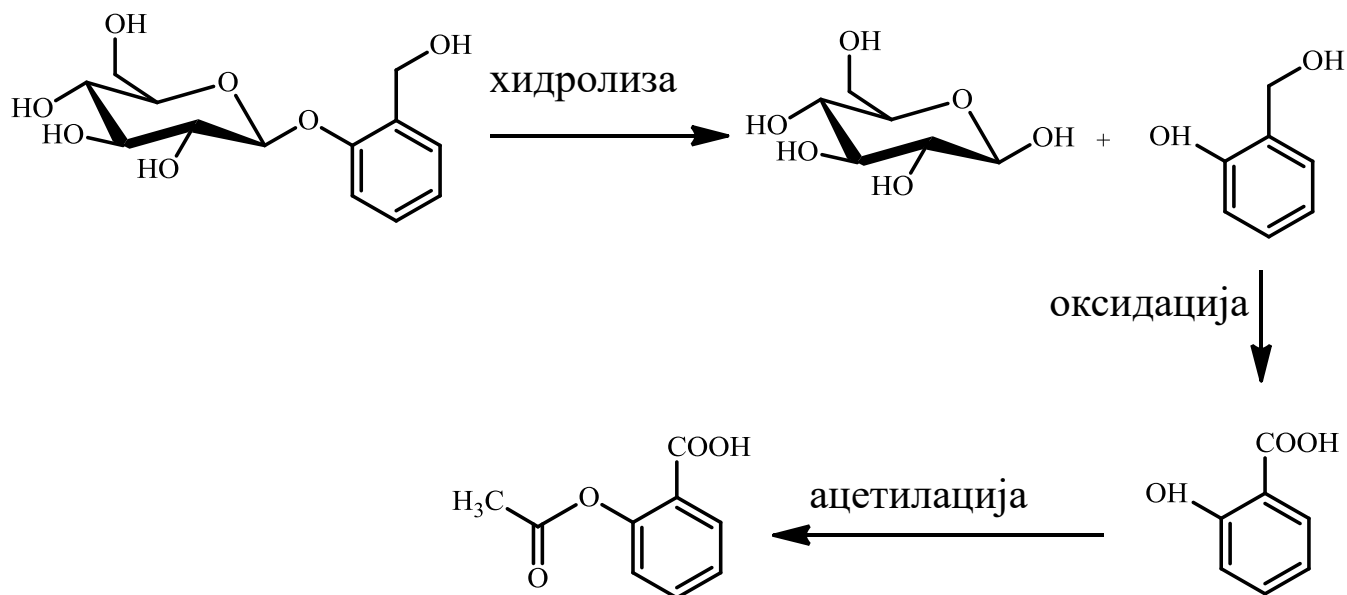
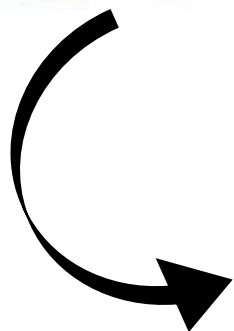
1. Салицилна киселина и деривати



1828. год. **салицин**

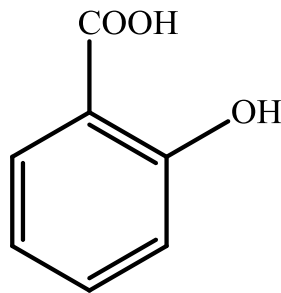
1875. год. **натријум салицилат**

1899. год. **ацетилсалицилна киселина**

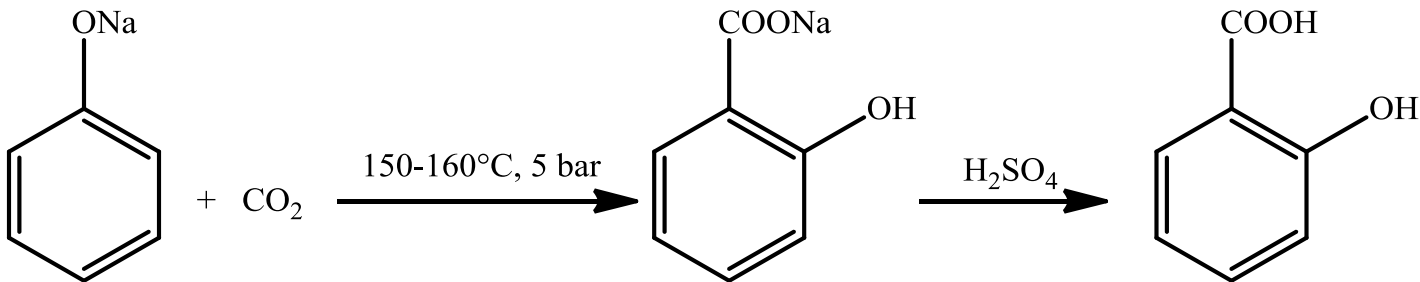


1. Салицилна киселина и деривати

- Салицилна киселина = 2-хидроксибензоева киселина

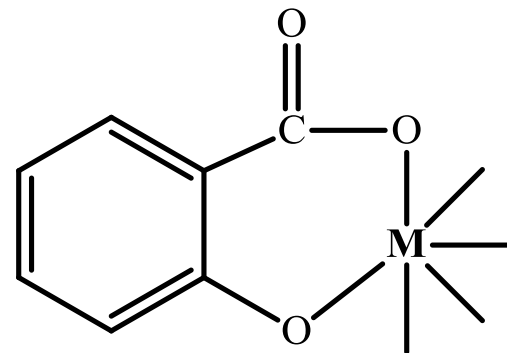
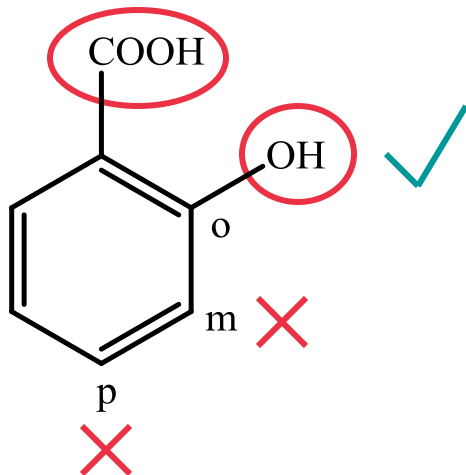


- Колбеова синтеза салицилне киселине



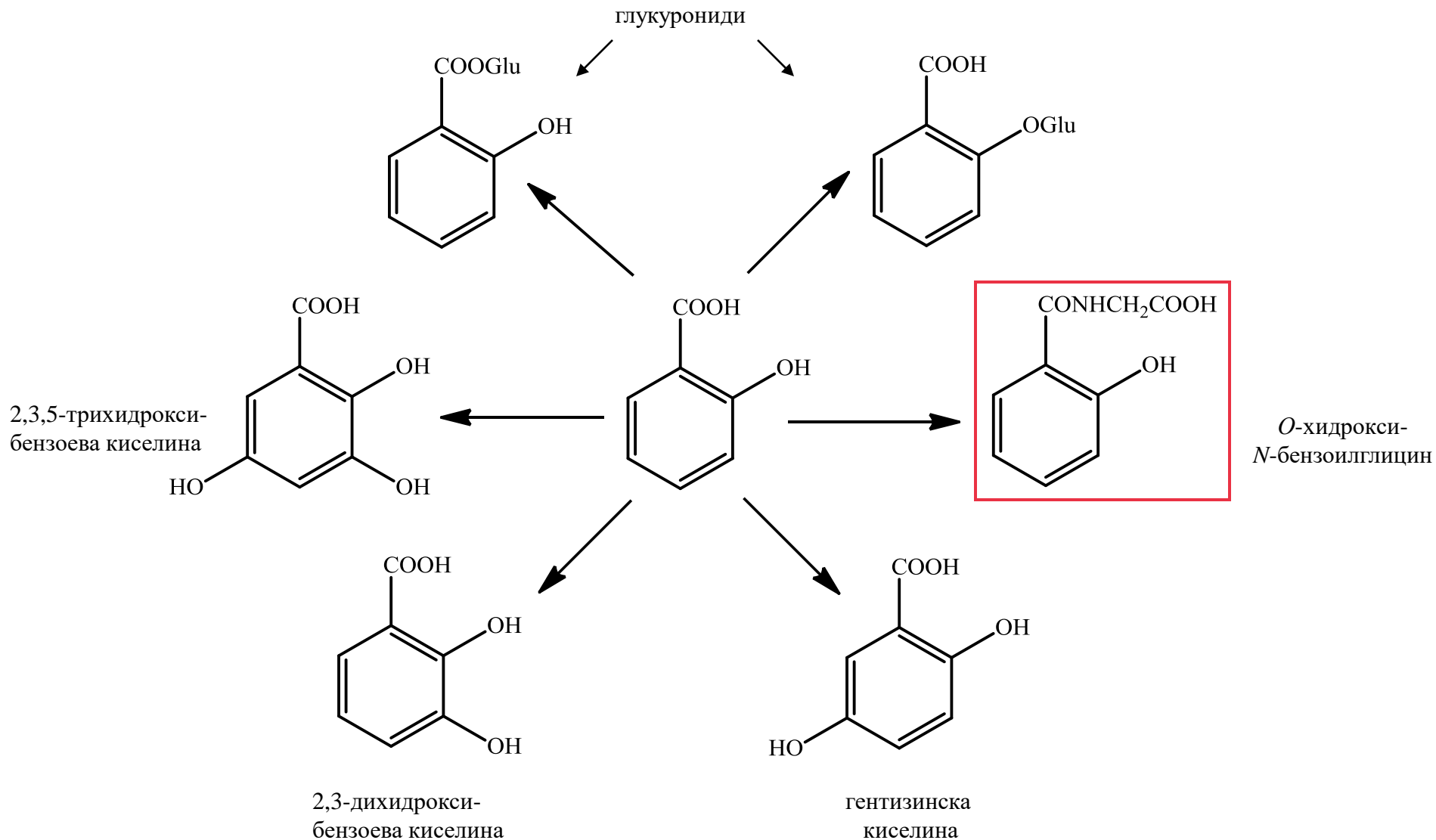
1. Салицилна киселина и деривати

- Смањењем киселости карбоксилне групе задржава се аналгетичко дејство, али се губи антиинфламаторно.
- Увођење халогена у ароматичан прстен повећава активност али и токсичност.
- Салицилна киселина се може понашати као бидентатни лиганд, тако да показује хелатне особине.



1. Салицилна киселина и деривати

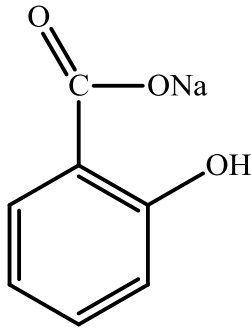
Метаболизам салицилне киселине



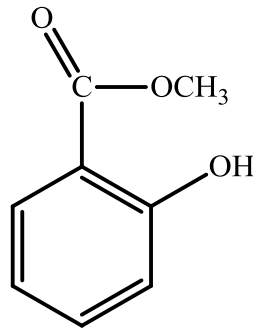
1. Салицилна киселина и деривати

Антисептик, антиреуматик, кератолитик, али је напуштена због токсичних ефеката.

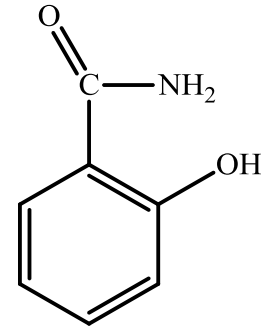
1. Деривати салицилне киселине добијени променом на карбоксилној групи



натријум-салицилат
(со)



метилсалицилат
(естар)



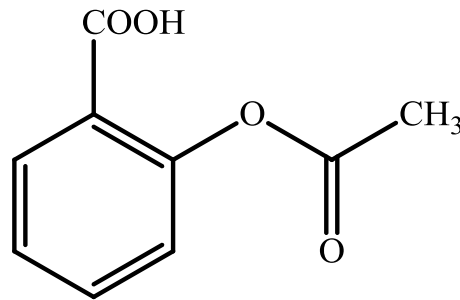
салициламид
(амид)

Имају слабије дејство од аспирина и користе се код преосетљивости на аспирин. Користе се такође и као састојци рубефацијенаса, посебно метилсалицилат.

1. Салицилна киселина и деривати

2. Деривати салицилне киселине добијени променом на фенолној групи

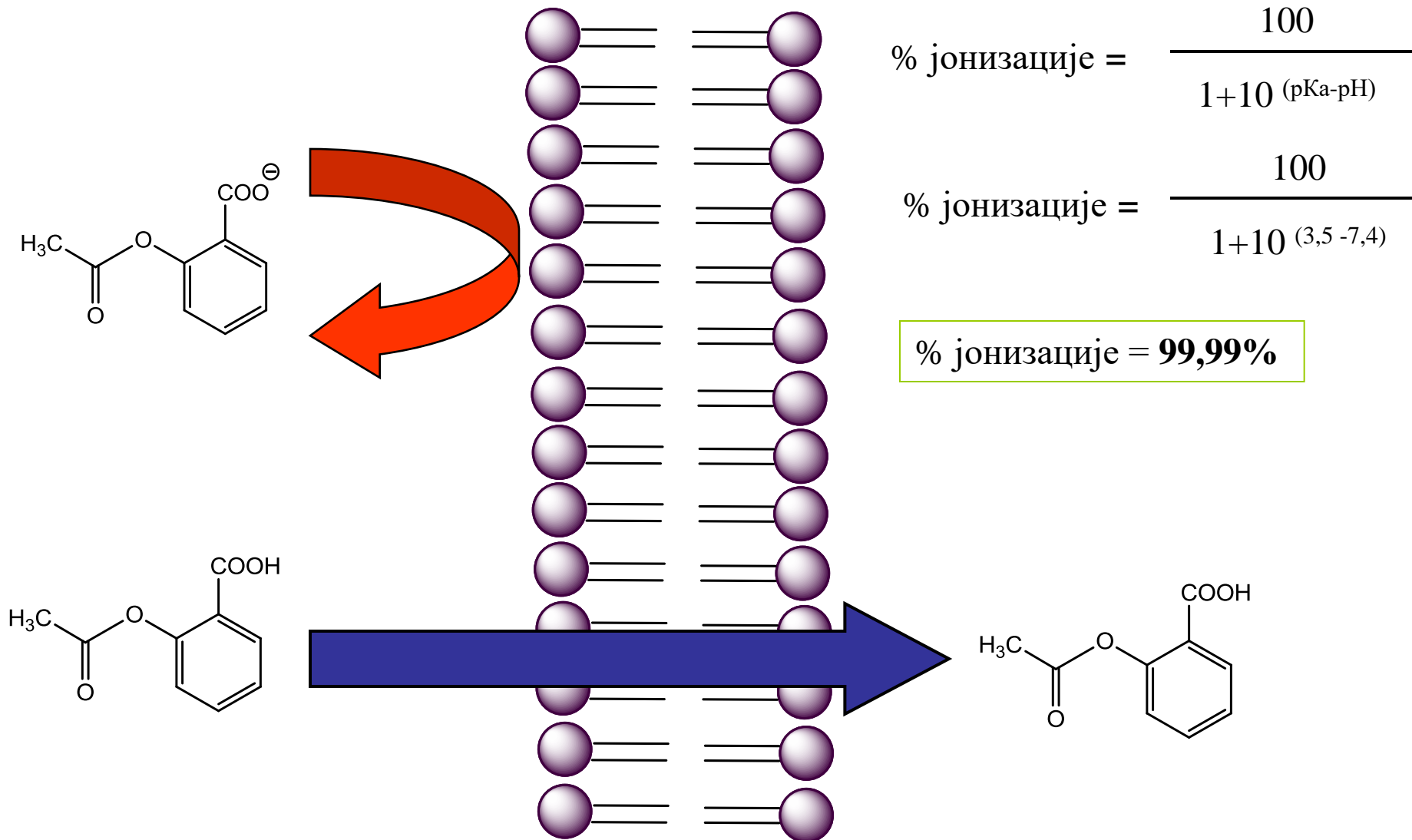
- Најважнији дериват салицилне киселине је аспирин (ацетилсалицилна киселина). Добија се ацетиловањем салицилне киселине ацетилхлоридом или анхидридом сирћетне киселине.



Ацетилсалицилна киселина

- Мање токсичан од салицилне киселине и салицилата.
- Антипиретик, антиреуматик и аналгетик.
- Пуферовањем аспирина постиже се боља подношљивост у гастроинтестиналном тракту (*Andol*[®], *Midol*[®], *Anbol*[®]).

$pK_a = 3,5$



1. Салицилна киселина и деривати

- Аспирин се најчешће даје *per os*, а комбинације са аминокиселинама могу и парентерално.
- Спречава агрегацију тромбоцита тако што инхибира синтезу тромбоксана који стимулише агрегацију тромбоцита и такође ирверзибилно инаktivира ензиме циклооксигеназе.

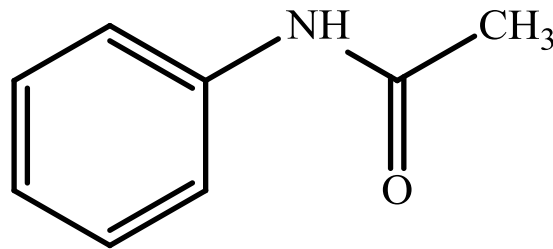
Нежељена дејства аспирина:

- ❖ Ерозивни гастритис
- ❖ Погоршање функције бубрега
- ❖ Код деце може изазвати Рејов синдром
- ❖ Погоршање астме
- ❖ Крварење

Не узимати са алкохолом!!!

2. Деривати ацетанилида

- Испољавају аналгетичко и антипиретичко али не и антиинфлматорно и антиреуматско дејство. Најзначајнији лекови из ове групе су: ацетанилид, фенацетин и парацетамол (ацетаминофен).

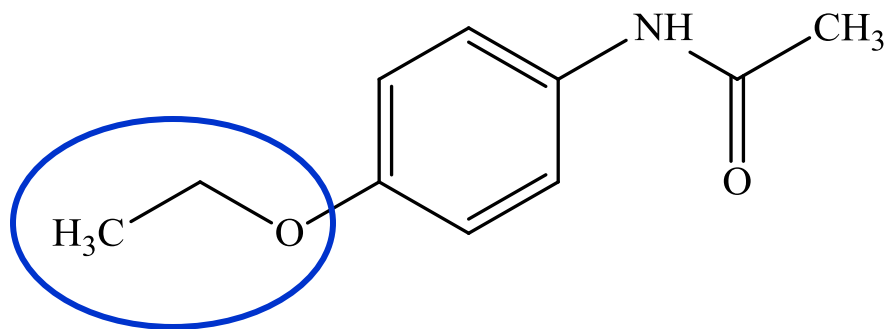


Ацетанилид

- Најстарији антипиретик, данас напуштен због токсичности. Утврђено је да изазива метхемоглобинемију, посебно у великим дозама.

2. Деривати ацетанилида

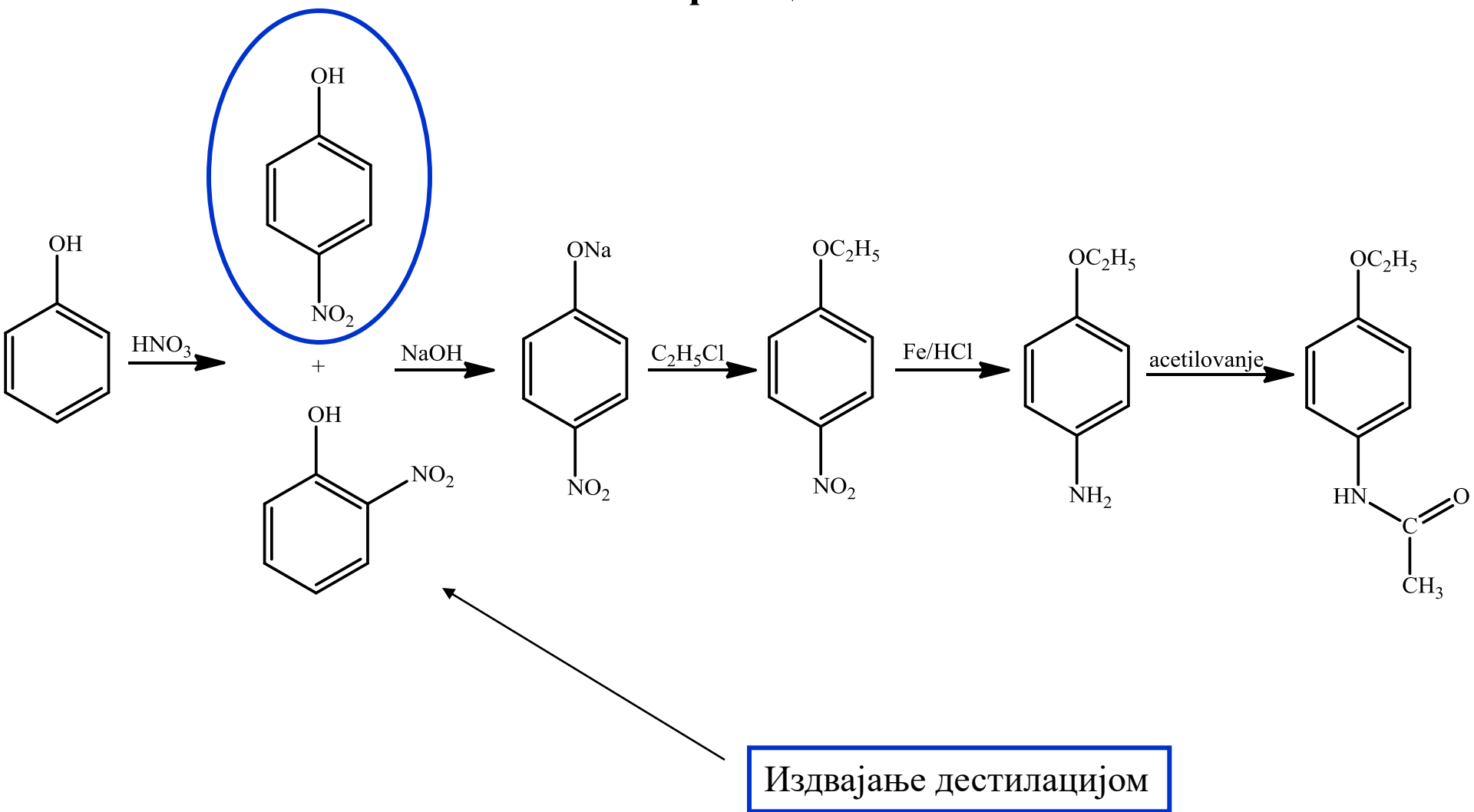
- Аналгетик и антипиретик али без антиинфламаторних особина!
- Фенацетин у великим дозама изазива благу еуфорију
- **злоупотреба !!!**



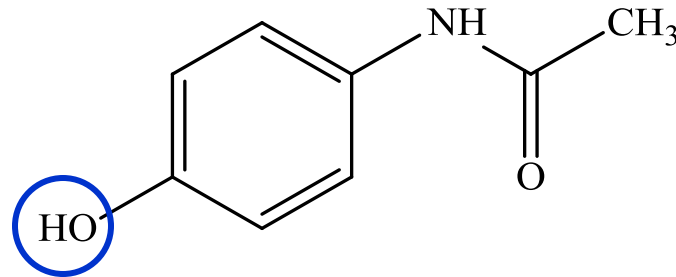
Фенацетин

2. Деривати ацетанилида

Синтеза фенацетина



2. Деривати ацетанилида



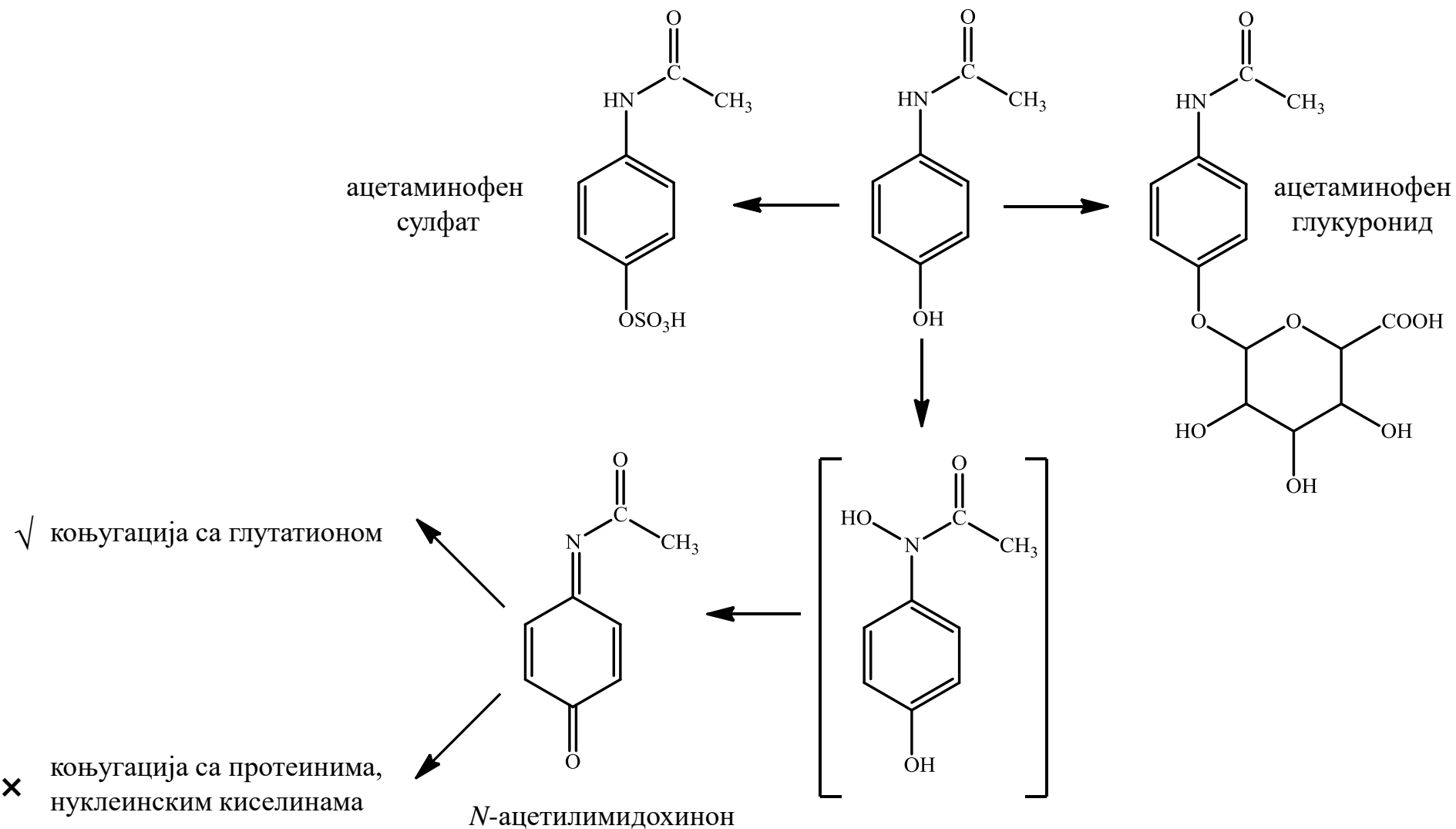
Парацетамол
(ацетаминофен)

- Парацетамол се више употребљава од фенацетина јер делује као фенацетин а не изазива еуфорију и навикавање.
- Парацетамол има улогу у инхибицији синтезе простагландина у централном нервном систему, као и блокади и стварању болних импулса и смањења осетљивости рецептора за бол.
- Користи се код благих до умерених болова, посебно код особа код којих је контраиндикована примена нестероидних антиинфламаторних лекова.
- Примена парацетамола у трудноћи и лактацији је безбедна!

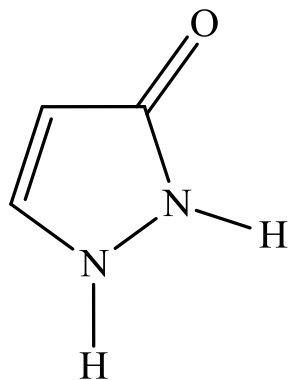
Не узимати са алкохолом!!!

2. Деривати ацетанилида

Метаболизам парацетамола

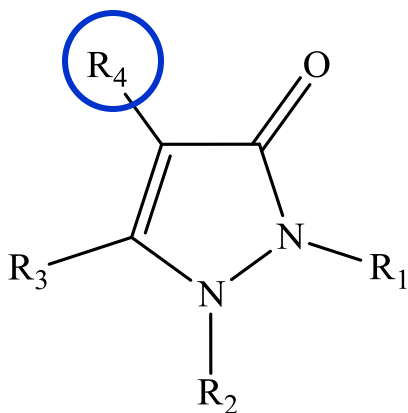


3. Деривати 1,2-дихидро-3H-пиразол-3-она



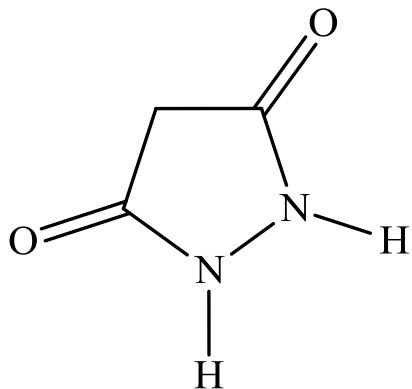
1,2-дихидро-3H-пиразол-3-он

- У циљу добијања бољих антипиретика вршене су промене на различитим положајима у молекулу.
- Утврђено је да је за дејство од великог значаја супституција у положајима N1 и N2 јер су несупституисани деривати сасвим слабо активни или неактивни.



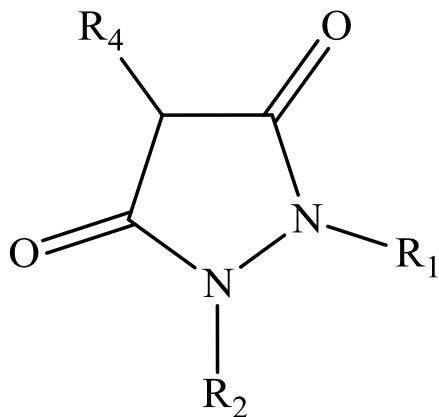
Назив	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Антипирин	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-H
Аминопирин	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂
Пропифеназон	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂

4. Деривати пиразолидин-3,5-диона

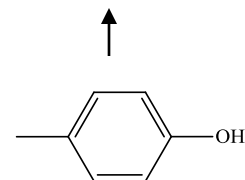


пиразолидин-3,5-дион

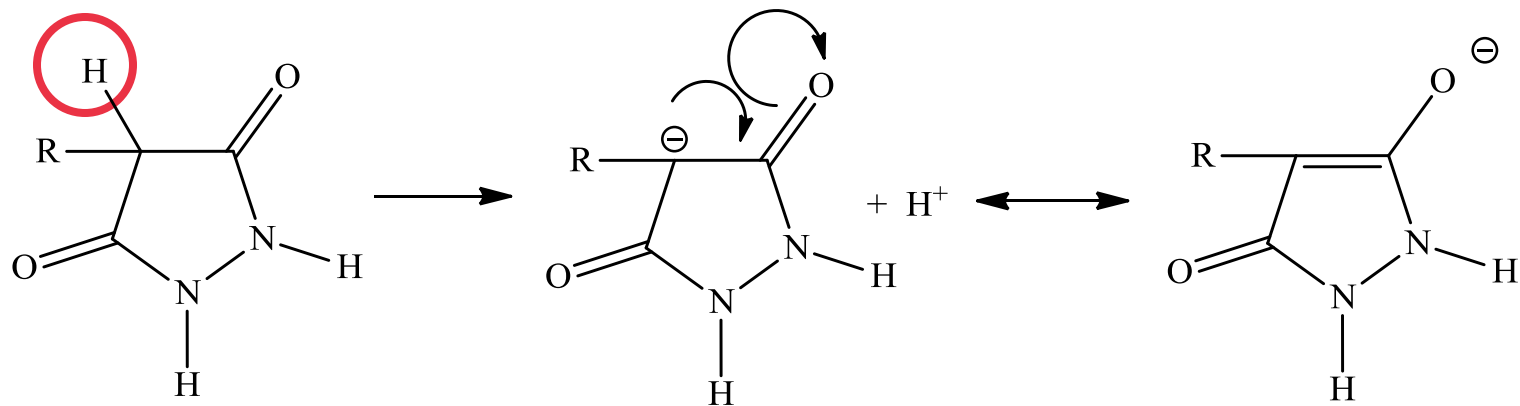
- Фенилбутазон је врло јак антифлогистик, па се користи у лечењу реуматских обољења.
- Примењује се орално и парентерално.



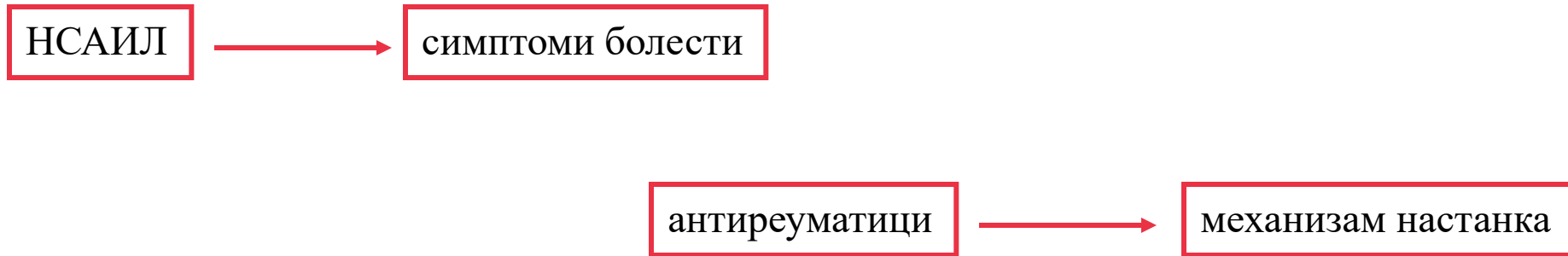
Назив	R ₁	R ₂	R ₄
Фенилбутазон	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	-C ₄ H _{9(n)}
Фенопиразон	-H	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅
Оксифенбутазон	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₄ OH	-C ₄ H _{9(n)}



4. Деривати піразолідин-3,5-діона



Терапија реуматоидног артритиса



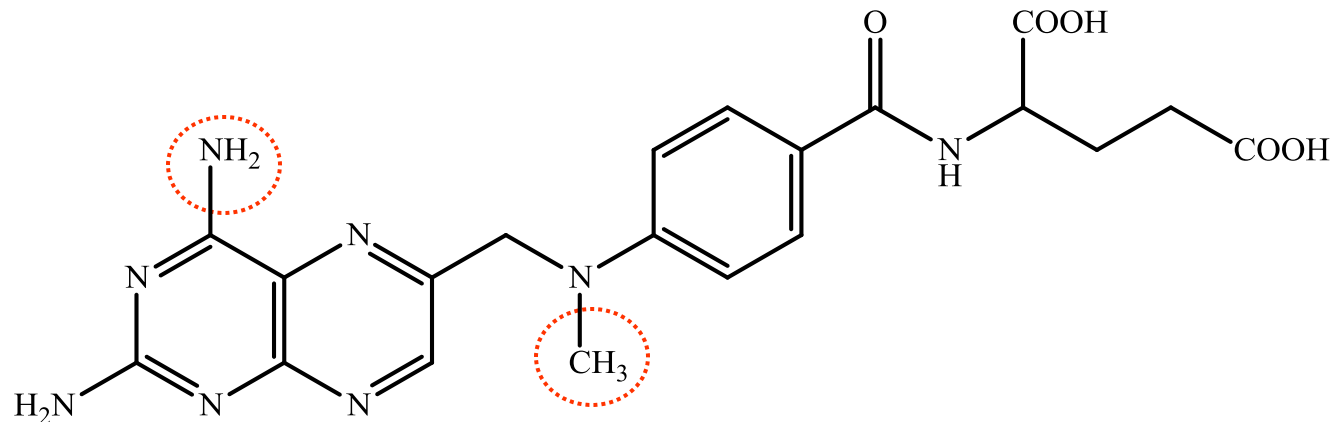
- Реуматоидни артритис је хронична упала зглобова, непознатог узрока, промењивог тока и трајања, од које болује око 0,5% људи. Чешћа је код жена него код мушкараца.
- Испољава се болом, отоком, укоченошћу и постепеним оштећењем функције зглобова.
- Реуматоидни артритис је болест у којој појачана активност имунског система подстиче и одржава хронично запаљење, што доводи до оштећења зглобова и других ткива, органа и система.

Антиреуматици различитих структура

1. Метотрексат
2. Сулфасалазин
3. Хлорохин и хидроксихлорохин
4. Једињења злата
5. Пенициламин
6. Азатиоприн
7. Лефлуномид

1. Метотрексат

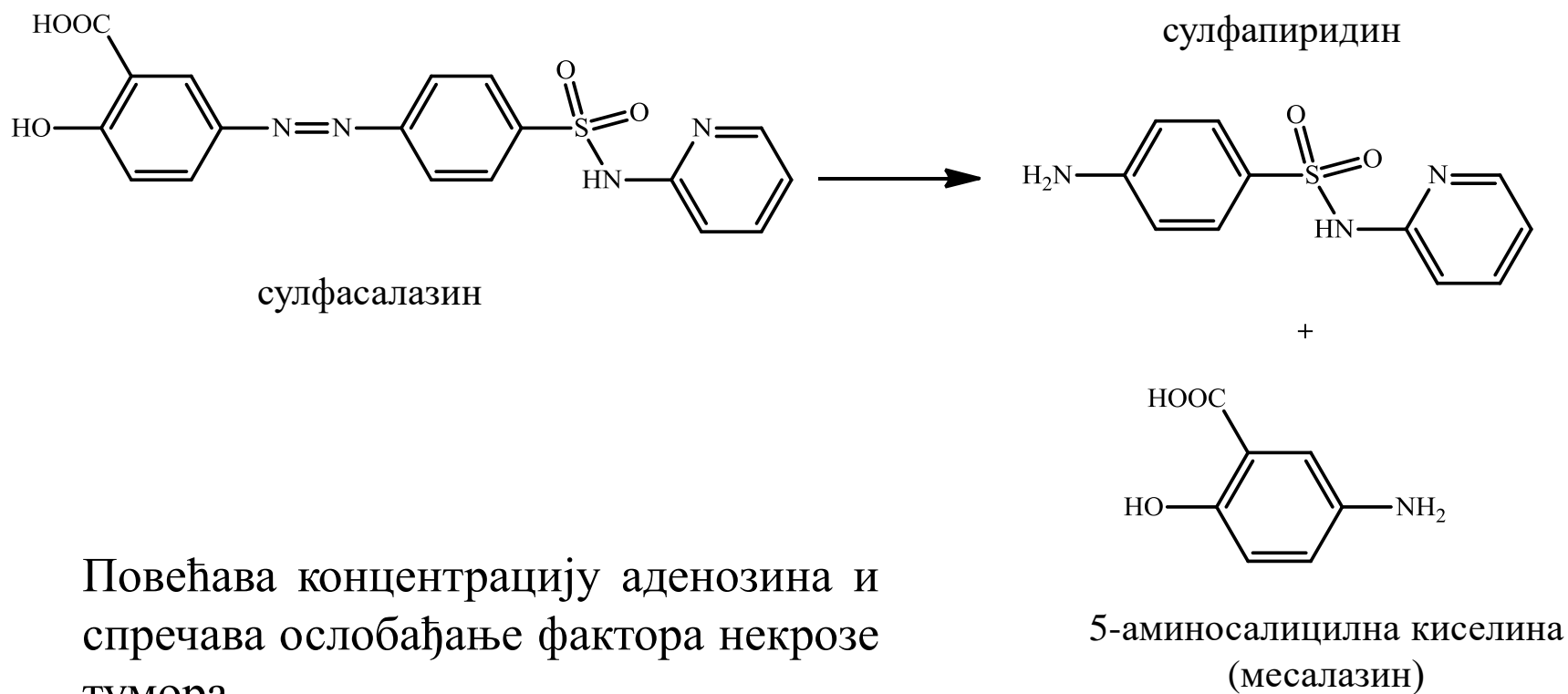
Антиметаболит фолне киселине



Метотрексат је инхибитор ензима **дихидрофолат-редуктазе** који разграђује аденозин, због тога се аденозин акумулира и преко својих рецептора инхибира синтезу проинфламаторних цитокина.

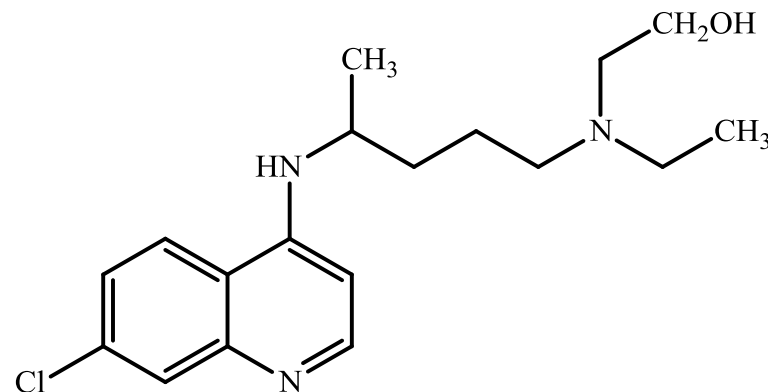
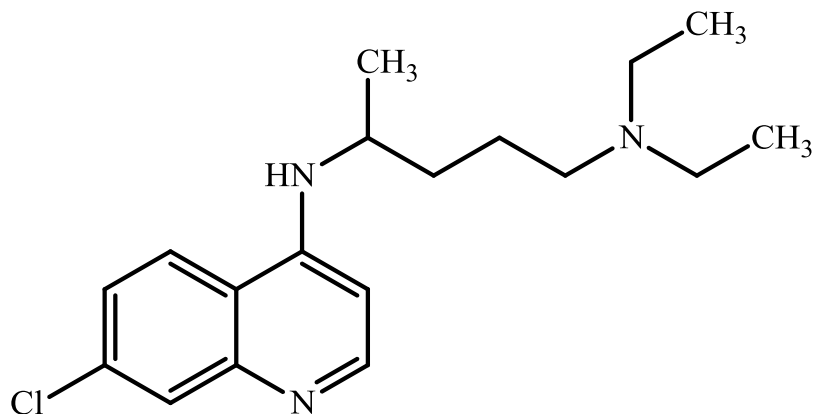
Даје се *per os* или као натријумова со, парентерално. Акутно нежељено дејство је оштећење бубрежних тубула.

2. Сулфасалазин



Повећава концентрацију аденозина и спречава ослобађање фактора некрозе тумора.

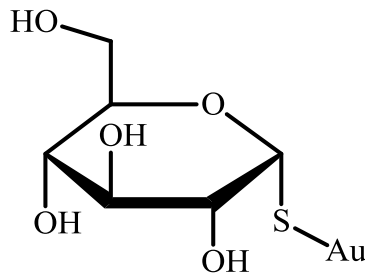
3. Хлорохин и хидроксихлорохин



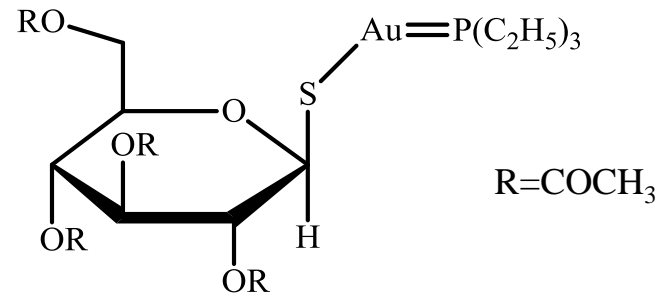
- Антималарици који супримирају одговор Т-лимфоцита
- Хидроксихлорохин - оксидациони производ хлорохина са мање израженом офталмолошком токсичношћу (користи се као антиинфламаторно средство).

4. Једињења злата

- Соли злата стабилизују мембрану лизозома и спречавају ослобађање ензима који оштећују хрскавицу па се користе у терапији реуматоидног артритиса.



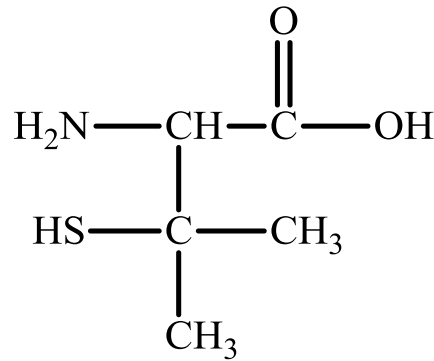
ауротиоглукоза



ауранофин

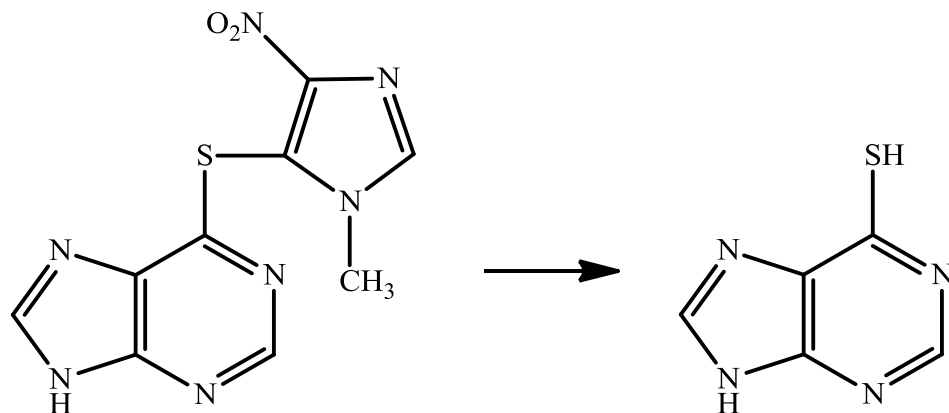
Ауранофин је једини препарат злата који се примењује орално. Подлеже биотрансформацији и ослобађа злато. Успорава и зауставља напредовање реуматоидног артритиса.

5. Пенициламин



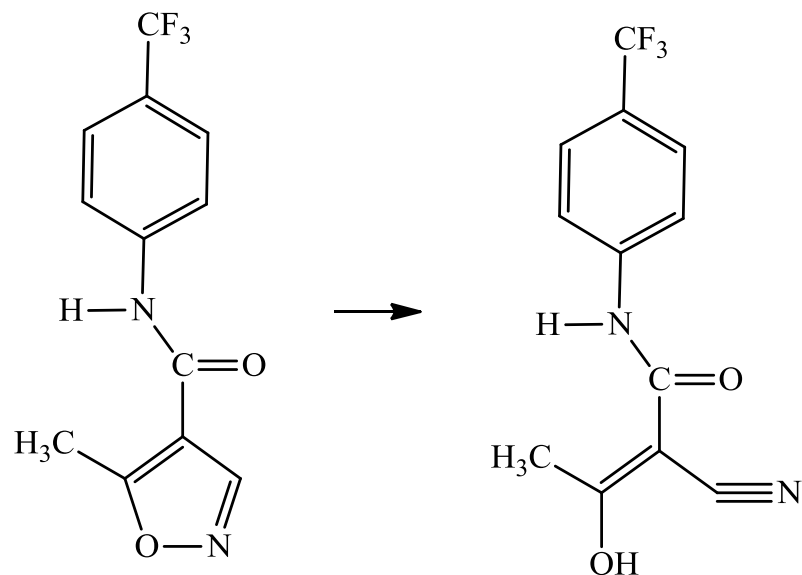
- Пенициламин је аналог аминокиселине цистеин.
- Везује се за рецепторе на мембрани лимфоцита и спречава развој инфламаторног процеса.
- Јако је токсичан.

6. Азатиоприн



- Прекурсор је меркаптопурина који се као лажни нуклеотид уграђује у ДНК и омета синтезу.

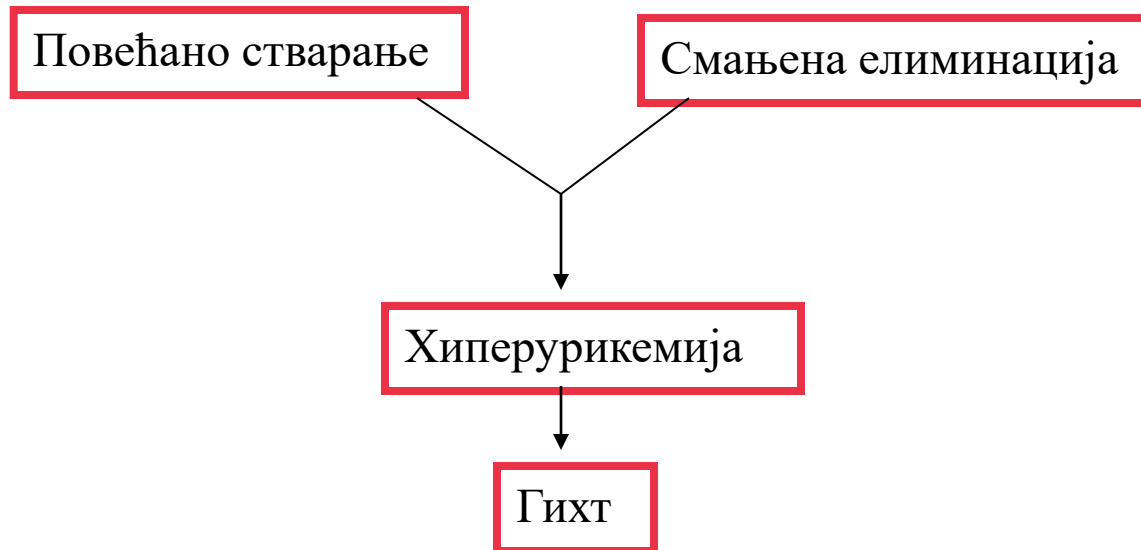
7. Лефлуномид



- То је *prodrug* који се у организму дејством P450 оксидазе преводи у активни метаболит. Овај метаболит инхибира пролиферацију Т-лимфоцита инхибицијом синтезе пиримидинских база.

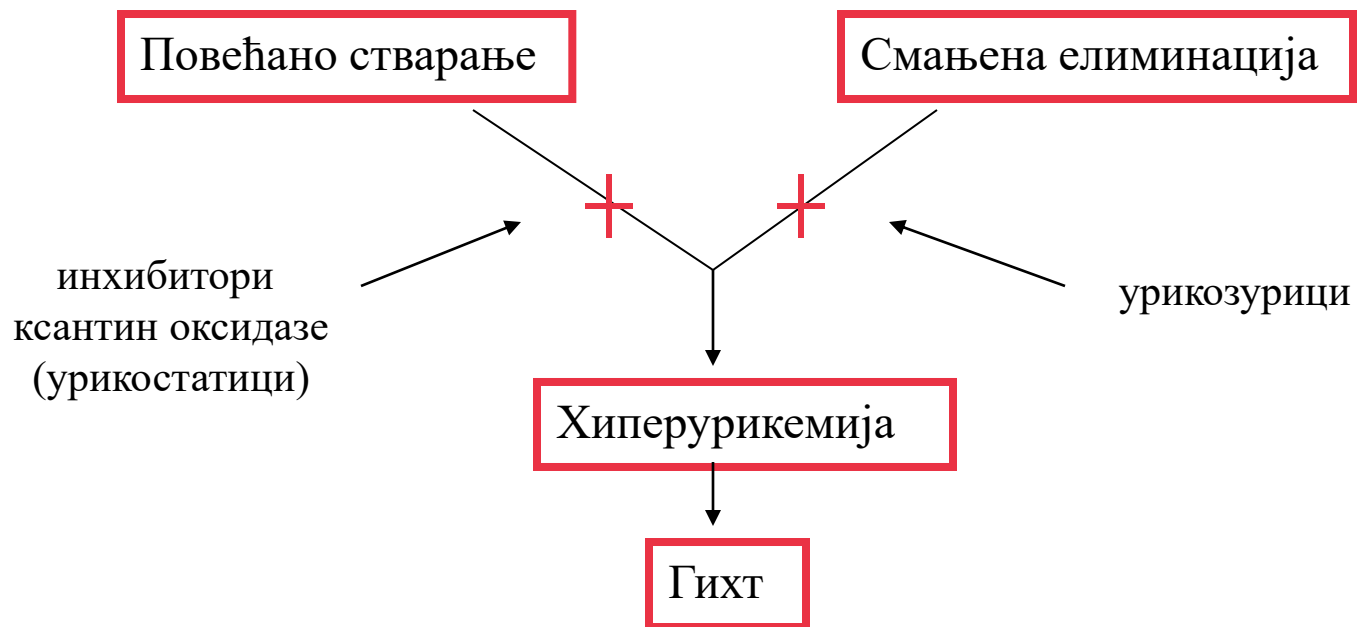
Терапија гихта

- Запаљенска реакција коју карактерише таложење кристала мокраћне киселине у зглобовима.
- „Болест краљева”

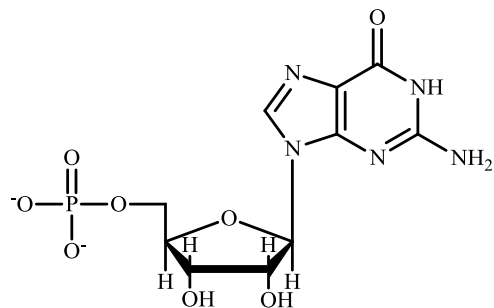


- Дефекти ензима који метаболишу мокраћну киселину
- Разарање ћелија услед радиотерапије
- Претерано уношење одређених намирница

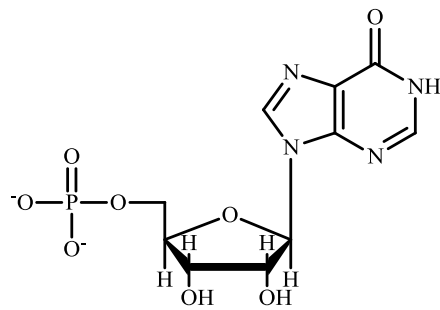
Терапија гихта



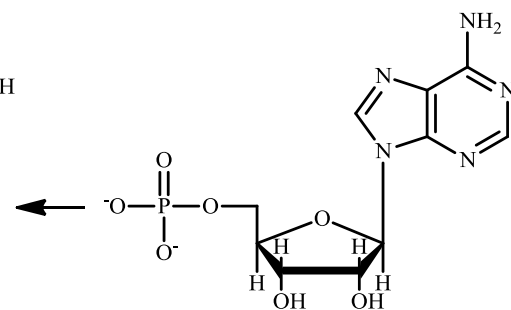
гуанозин-монофосфат



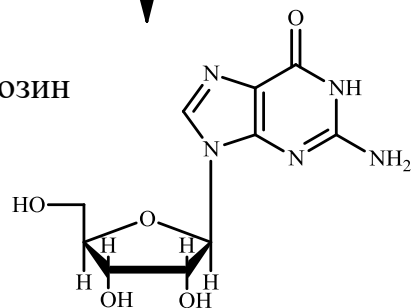
инозин-монофосфат



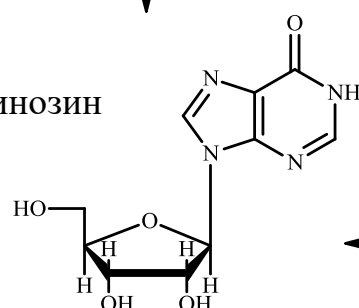
аденозин-монофосфат



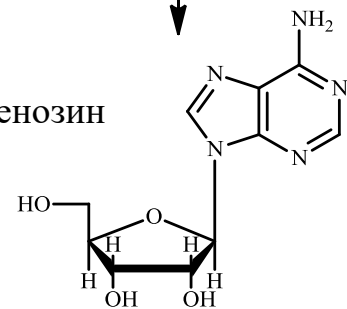
гуанозин



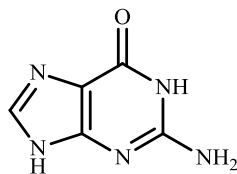
инозин



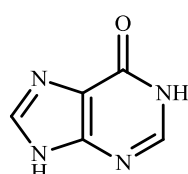
аденозин



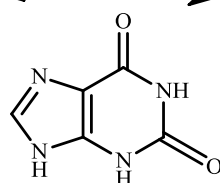
гуанин



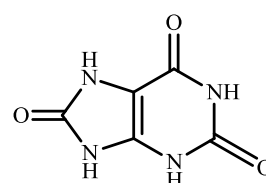
хипоксантин



ксантин оксидаза
(КО)



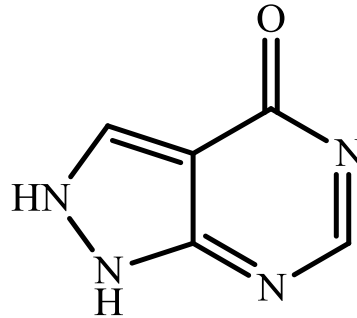
ксантин



мокраћна киселина

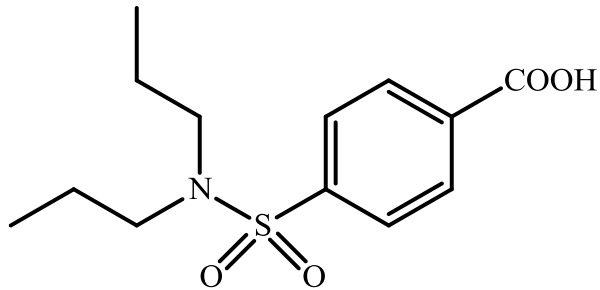
Урикостатици

Алопуринол

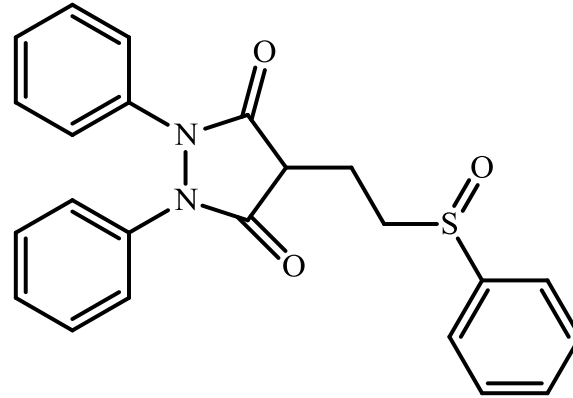


- Дериват је пиразолпиримидина.
- Компетитивно инхибира ксантин оксидазу па зато долази до нагомилавања хипоксантина који је растворљивији па се лако елиминише.
- Ксантин оксидаза метаболише и алопуринол тако да настали метаболити алопуринола такође инхибирају ксантин оксидазу.

Урикозурици



пробенецид



сулфинпиразон

- Везују се за анјонске транспортере у реналним проксималним тубулима бубрега и спречавају реапсорпцију мокраћне киселине.
- Користе се код пацијената са нормалном бубрежном функцијом.