

ŠIBKI ANALGETIKI

Analgetiki so učinkovine, ki v terapevtskih dozah blažijo bolečino ne da bi povzročali stanje narkoze. Bolečina bodisi spremlja bolezenska stanja (ulkus, rak) ali pa je posledica zunanjih kemijskih, toplotnih, električnih ali mehanskih učinkov. Vsem vzrokom je skupna bodisi poškodba tkiva ali motnja normalnega metabolizma. Pri tem pride do sproščanja mediatorjev bolečine (vodikovi ioni ($\text{pH} < 6$), kalijevi kationi ($c > 20 \text{ mmol}$), histamin ($c > 10^{-8} \text{ g/L}$), serotonin, bradikinin, substanca P, prostaglandini), ki stimulirajo receptorje za bolečino. V primeru močnih in dolgotrajnejših bolečin enkefalinergični sistem v CZS zmanjša zavedanje oziroma dojemanje bolečine.

Analgetike delimo na:

a) analgetike narkotike (analgetiki prve vrste, centralno delujoči analgetiki)

To so močni analgetiki, ki jih rabimo za lajšanje hudih bolečin predvsem notranjega izvora (visceralna bolečina). Sem spadajo morfin, njegovi derivati in sintezni močni analgetiki.

b) nenarkotične analgetike (analgetiki druge vrste).

Ti imajo šibkejši učinek, rabimo jih za lajšanje blažjih bolečin: zobobol, mišična bolečina. Mnogi analgetiki druge vrste imajo še antipiretično delovanje. Zato jih imenujemo tudi analgetiki-antipiretiki.

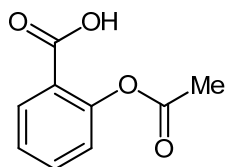
Razvrščamo jih v naslednje kemijske skupine (Slika 1):

- salicilati (acetilsalicilna kislina),
- derivati anilina oz. *p*-aminofenola (paracetamol, fenacetin),
- derivati pirazolona (metamizol, fenilbutazon),
- derivati aril ali heteroaril očetne ali propionske kisline (ibuprofen, indometacin),
- derivati antranilne kisline (meklofenamat),
- koksibi in
- ostali.

Anilinski analgetiki

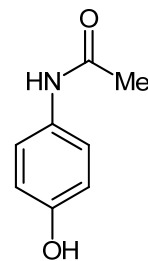
Že konec 19. stoletja so uporabljali acetanilid kot analgetik-antipiretik. Zaradi methemoglobinemije, ki jo ta spojina povzroča, so ga opustili in nadomestili s fenacetinom. Ugotovili so, da se v telesu metabolizira do paracetamola, ki je delujoča učinkovina. Anilinski analgetiki-antipiretiki nimajo antiflogističnega delovanja za razliko od salicilatov. Mehanizem delovanja: zaviranje prostaglandin sintetaze v možganih.

SALICILATI



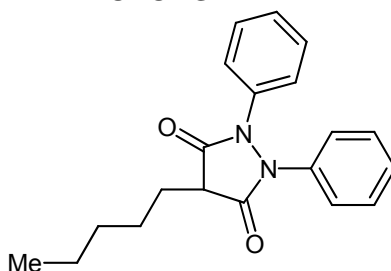
acetilsalicilna kislina

ANILINSKI DERIVATI



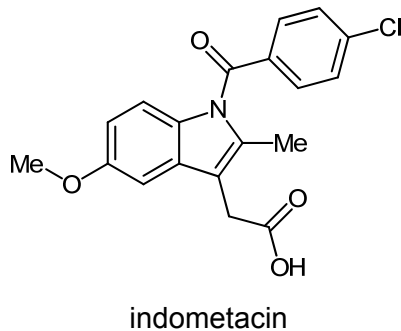
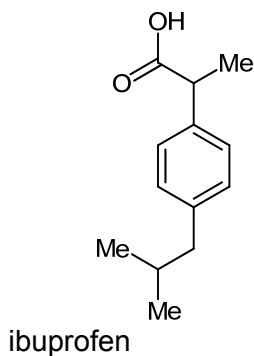
paracetamol

PIRAZOLONSKI DERIVATI

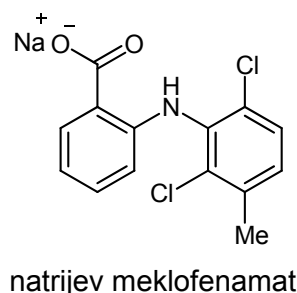
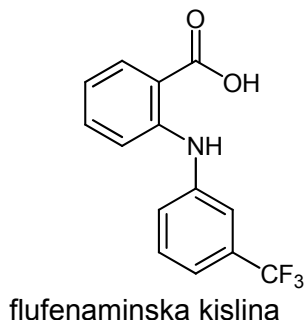


fenilbutazon

DERIVATI ARIL / HETEROARIL-OCETNE ALI PROPIONSKE KISLINE



DERIVATI ANTRANILNE KISLINE



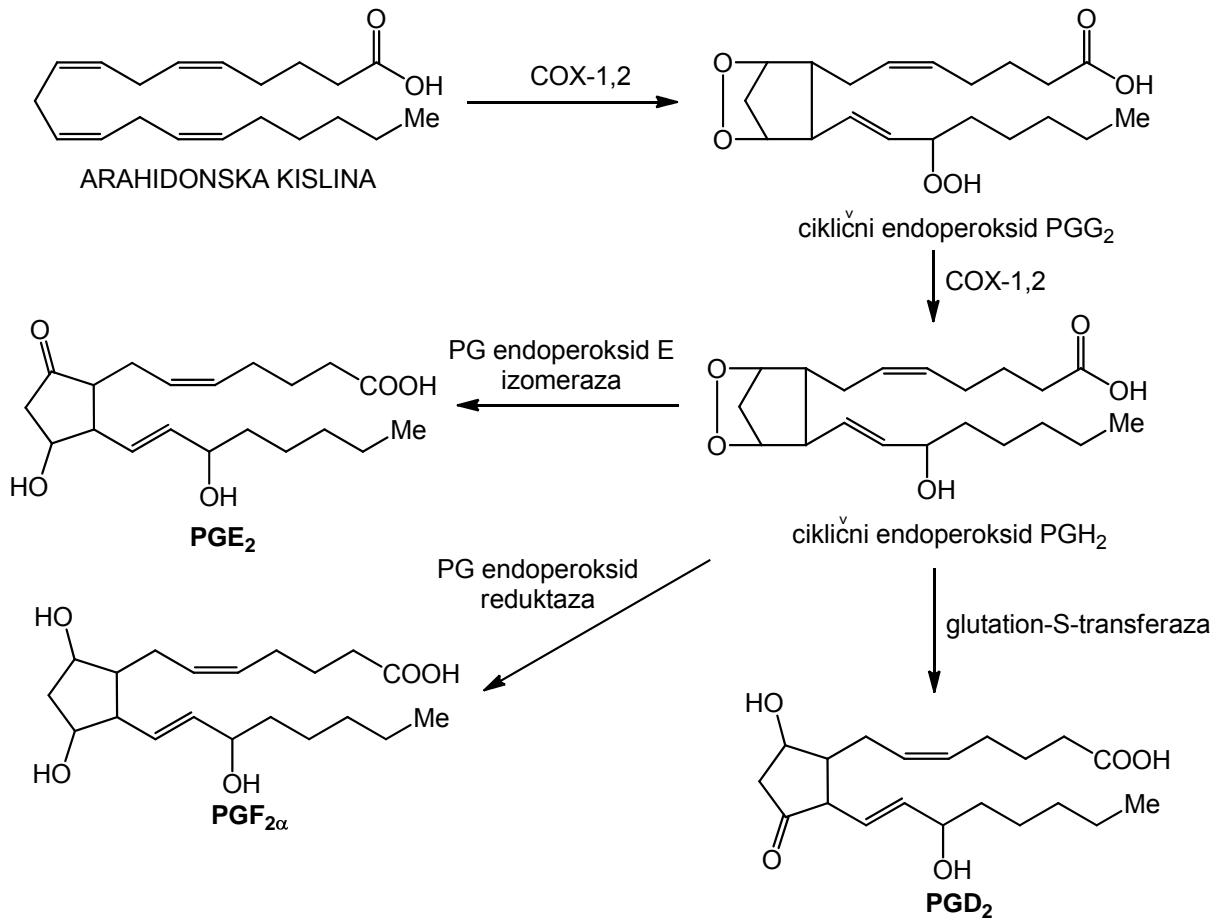
Slika 1. Kemijske strukture analgetikov-antipiretikov z nekaterimi značilnimi predstavniki

Koksibi - selektivni inhibitorji COX-2

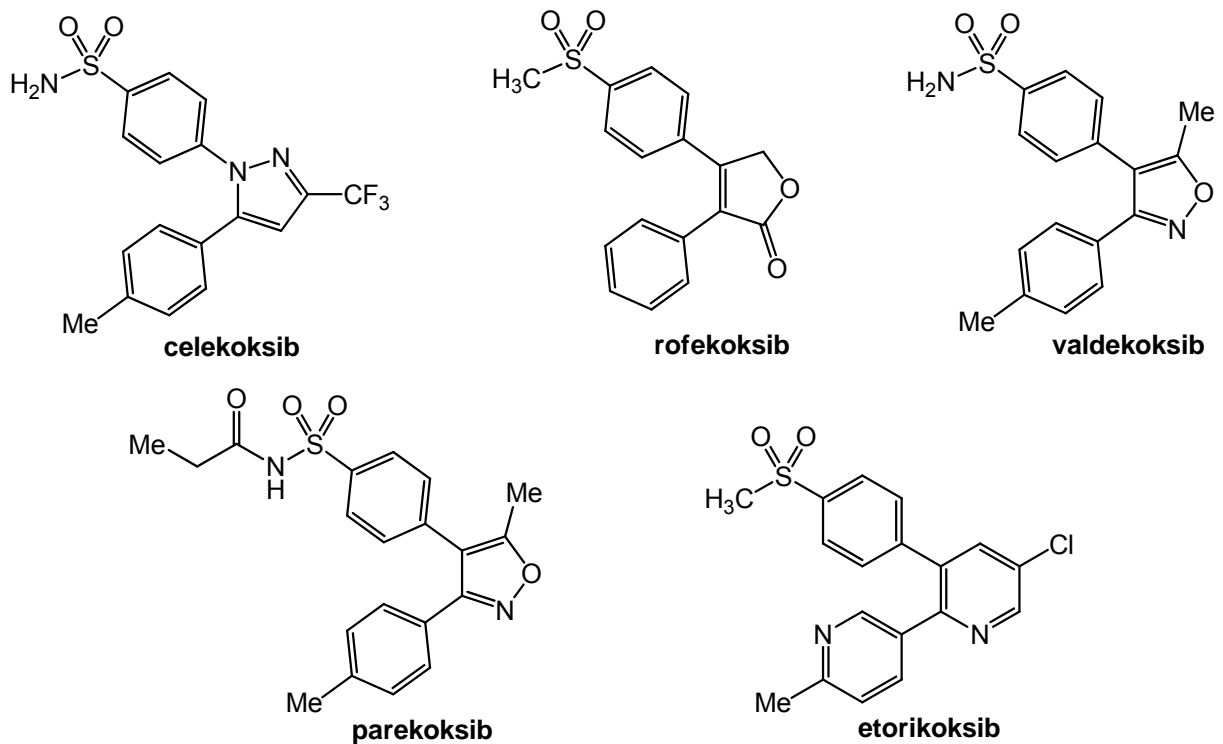
Inhibitorji COX-2 selektivno zavirajo delovanje izoforme ciklooksigenaze COX-2. Obe izoformi, COX-1 in COX-2 sodelujeta pri sintezi prostaglandinov iz arahidonske kisline. Ob prisotnosti hema in kisika oksidirata arahidonsko kislino do cikličnega endoperoksida PGG₂ ter nato slednjega cepita s peroksidazno aktivnostjo do cikličnega endoperoksida PGH₂, ki je prekursor za različne prostaglandine; PGD₂, PGE₂, PGF_{2α} (Slika 2).

COX-1 je konstitutiven encim ter ohranja normalno funkcijo številnih tkiv. S sintezo prostaglandinov COX-1 spodbuja izločanje sluzi v želodčni sluznici, kar preprečuje njene poškodbe v močno kislem želodčnem mediju. Ekspresijo COX-2 encima inducirajo vnetni citokini v žilnih endotelijskih in gladkih mišičnih celicah, fibroblastih ter dejavniki strjevanja krvi v trombocitih. Tako povečano aktivnost COX-2 povečujejo z vnetnimi bolezenskimi stanji kot je osteoartritis, revmatoidni artritis, ankilozni spondilitis, akutna bolečina in dismenoreja. Z učinkovinami z zaviralnim delovanjem na COX encime ali nesteroidnimi protivnetnimi učinkovinami (NSAID = »Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) zdravijo omenjene vnetne procese. Tipični predstavniki NSAID so salicilati (acetilsalicilna kislina), arilalkanojske kisline (indometacin, sulindak, tolemtin, diklofenak, etodolak, nabumeton), aril- ter heteroarilpropionske kisline (ibuprofen, fenoprofen, ketoprofen, flurbiprofen, naproksen) in *N*-arilantranilne kisline (mefenaminska kislina, meklofenaminska kislina, piroksikam, meloksikam). Z izjemo etodolaka in meloksikama vse omenjene učinkovine delujejo razmeroma neselektivno zaviralno na COX-1 in COX-2. Zato zavirajo protektivno delovanje COX-1 na želodčno sluznico ter ob kronični uporabi lahko povzročajo njene razjede. Koksibi so novejša skupina NSAID učinkovin s selektivno zaviralnim delovanjem na COX-2 (Slika 3). Za razliko od večine NSAID delujejo selektivno zaviralno na COX-2, zato ne povzročajo razjed želodčne sluznice.

Farmacevtska kemija III
Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje



Slika 2. Biosintezna pot prostaglandinov iz arahidonske kisline.



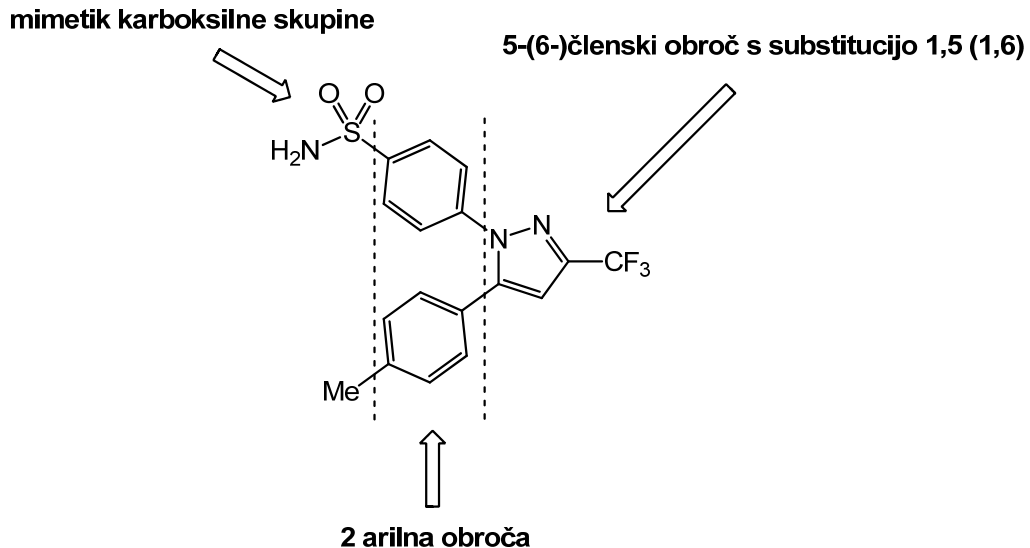
Slika 3. Kemijske strukture značilnih predstavnikov koksibov.

Farmacevtska kemija III

Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje

Povezava med strukturo in delovanjem

Koksibi so reverzibilni selektivni zaviralci COX-2. COX-2 ima za razliko od COX-1 malenkost večje aktivno mesto. Koksibi so večje molekule kakor večina NSAID, zato zaradi steričnih ovir ne ustrezajo COX-1 aktivnemu mestu, med tem ko lahko zasedejo COX-2 aktivno mesto. Za delovanje je ključna diarilna 1,5-substitucija nenasičenega ali delno nasičenega 5-členskega heteroobroča oziroma diarilna 1,6-substitucija 6-členskega aromatskega obroča. Pri vseh koksibih najdemo voluminozno sulfonamidno ali sulfonsko skupino, ki tvori interakcije s stransko verigo arginina v aktivnem mestu COX-2, hkrati pa predstavlja sterično oviro pri vezavi v COX-1 aktivno mesto.



LITERATURA:

1. Lemke, T. L.; Williams, D. A. Foye's principles of medicinal chemistry. 5. ed.; Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer; 2002, 984-988.
2. Reddy, A.R.; Sampath, A.; Goverdhan, G.; Yakambaram, B.; Mukkanti, K.; Reddy, P.P. An Improved and Scalable Process for Celecoxib: A Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor. *Organic Process Research & Development*, **2009**, *13*, 98-101.