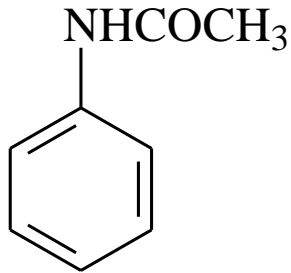
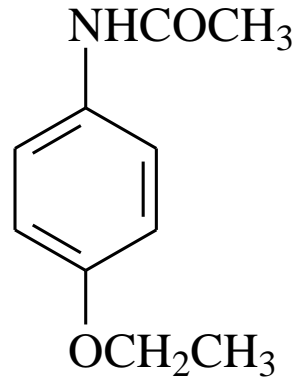


ΑΝΤΙΠΥΡΕΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ

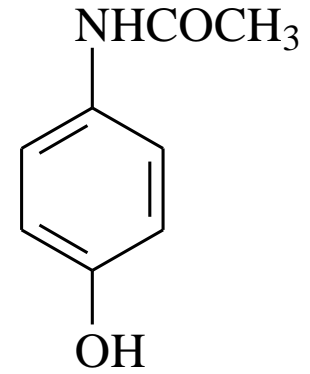
Ακετανιλίδια με π-OH, ή π-αλκοξυ- υποκαταστάτη



acetanilide



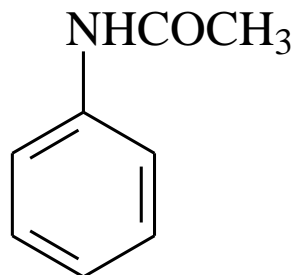
phenacetin



acetaminophen

Ουδέτερα (σχεδόν) φάρμακα - δεν αναστέλλουν τις κυκλοξυγονάσες

Πώς ανακαλύφθηκαν?



acetanilide

Antifebrin

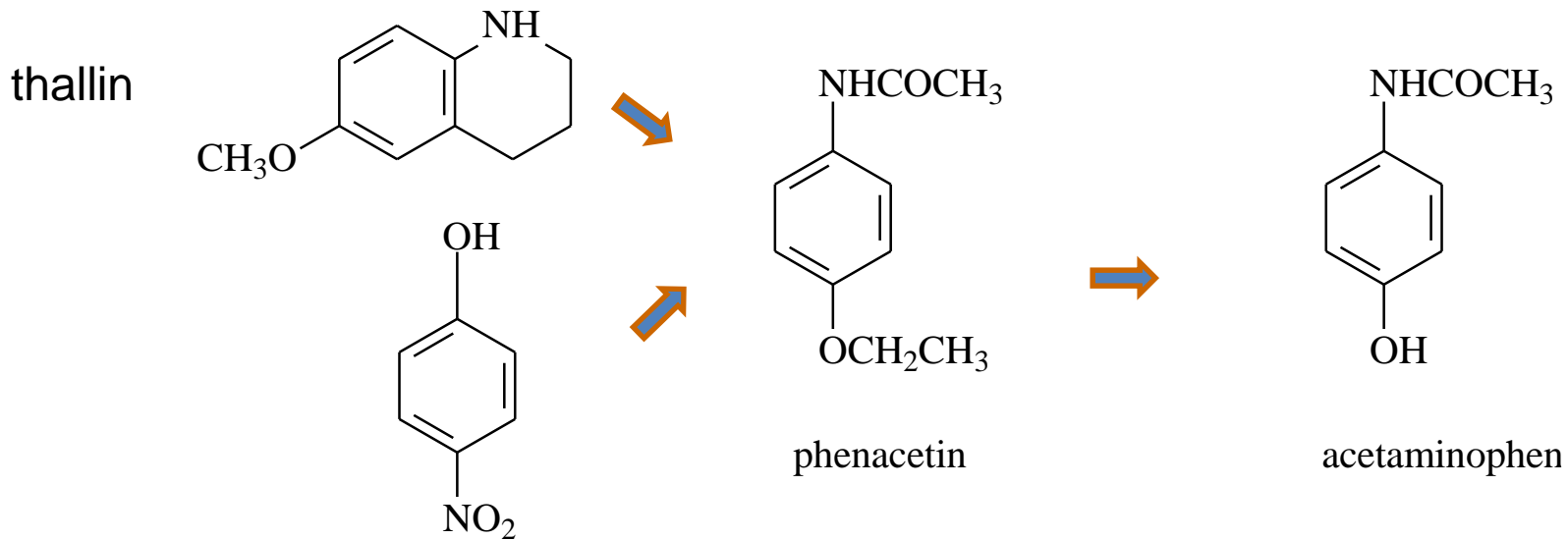
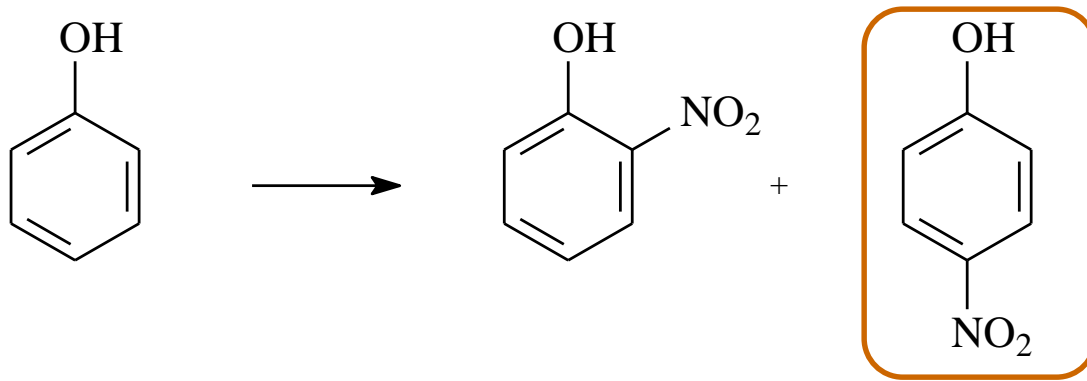
Μεθαιμοσφαιριναιμία

Ίκτερος

αρρυθμίες



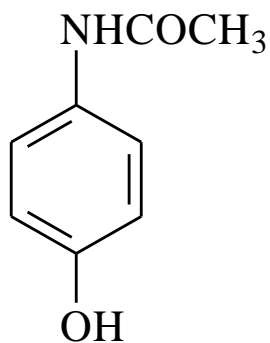
Οι Herp & Cahn χορηγούν (κατά λάθος) ακετανιλίδιο αντί για ναφθαλένιο σε ασθενή με παρασίτωση και πυρετό και ανακαλύπτουν την αντιπυρετική του δράση



A major drug! Αιτία ίδρυσης του φαρμακευτικού τμήματος της Bayer (1913)

Ο μη τοξικός, δραστικός μεταβολίτης της ηπατοτοξικής φαινακετίνης

νεφροτοξικό



acetaminophen

Στερείται αντιφλεγμονώδους (& αντισυγκολλητικής) δράσης
Αναστολέας της COX-3? μείωση PGE2 στο ΚΝΣ

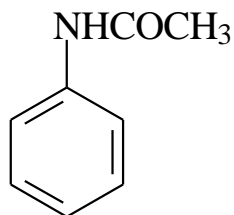
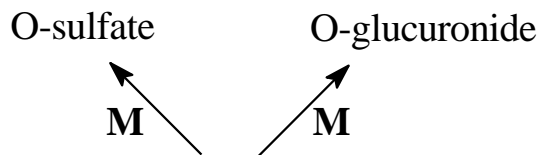
Μη εκτεταμένη 18-25% πρωτεϊνική σύνδεση

Σταθερό σε υδατικά διαλύματα (+προπυλενογλυκόλη)

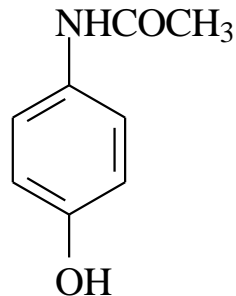
Διαθέσιμο σε ποικίλες φαρμακοτεχνικές μορφές

Συνιστώμενη δοσολογία μέχρι 325 mg/ 4-6 ώρες

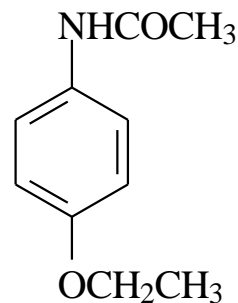
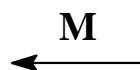
Δόσεις >2.6 g / ημέρα (4g max / ημέρα)
να αποφεύγεται η μακρόχρονη θεραπεία



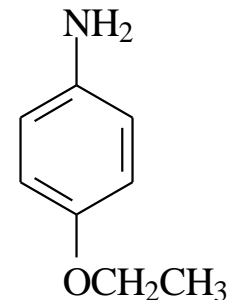
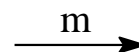
acetanilide



acetaminophen



phenacetin



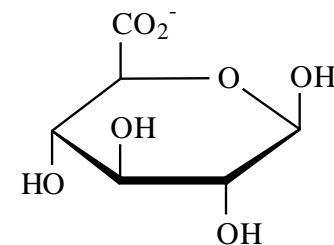
toxicity



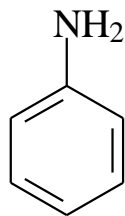
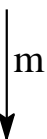
Παρενέργειες συνδεόμενες με μεταβολισμό:
 μεθαιμοσφαιριναιμία, αναιμία, **νεφροτοξικότητα**,
ηπατοτοξικότητα, ίκτερος

Μεταβολίζεται κυρίως με σχηματισμό γλυκουρονιδίου (ενήλικες) ή θειϊκού εστέρα (παιδιά) στο υδροξύλιο, που αποβάλλονται στα ούρα.

Ο σχηματισμός (σε μικρό ποσοστό, από τα CYP2E1 και CYP3A4) *N*-υδροξαμιδίου αποτελεί το rate-limiting step της διαδικασίας ανάπτυξης ηπατοτοξικότητας.

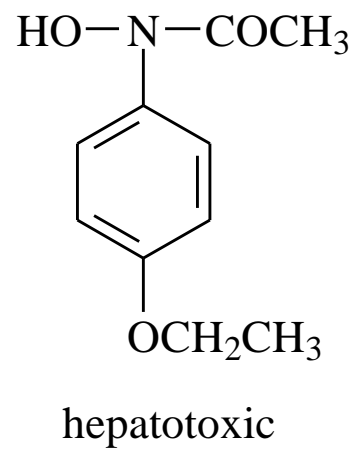
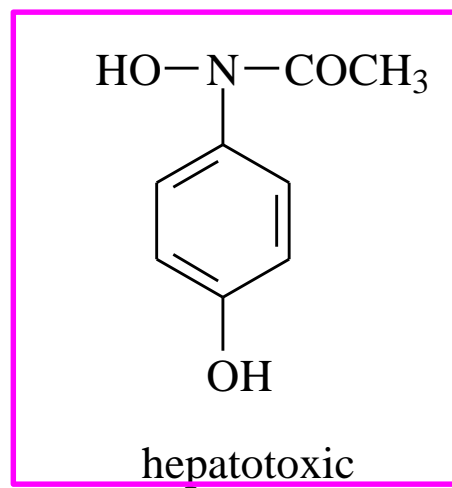
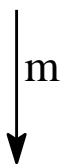
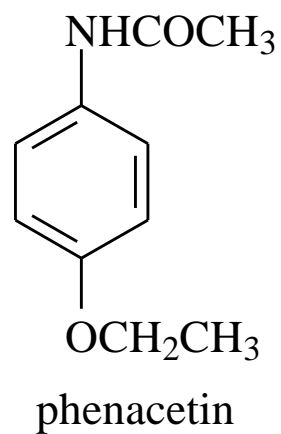
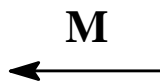
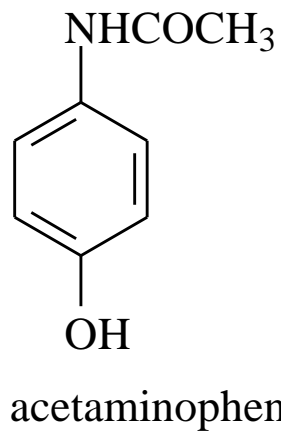


glucuronate

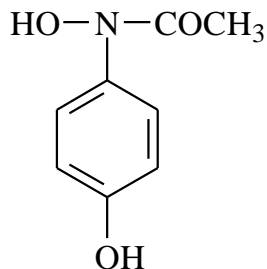


toxicity



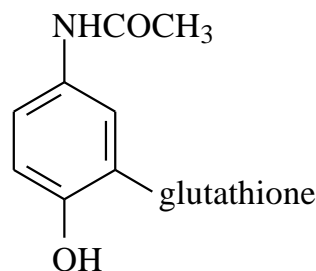


Η τοξική κινονιμίνη συζεύγνυται με ηπατική γλουταθειόνη και αποβάλλεται από τους νεφρούς

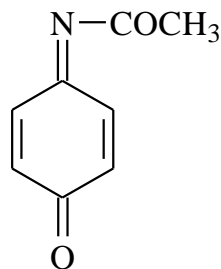


hepatotoxic

...σε μεγάλη δοσολογία η γλουταθειόνη εξαντλείται και αλκυλιώνονται πρωτεΐνες των ιστών: ηπατική νέκρωση + νεφρική ανεπάρκεια, υπογλυκαιμικό κώμα

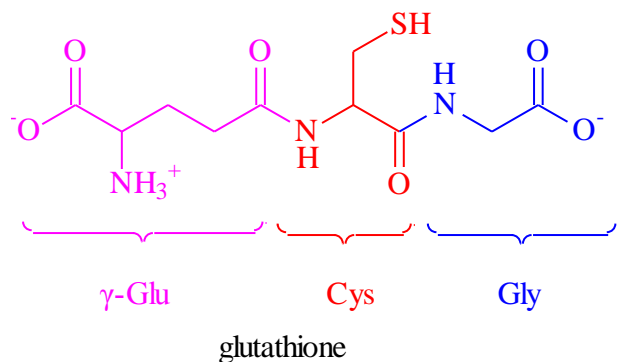
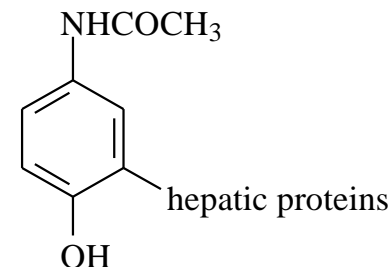


glutathione

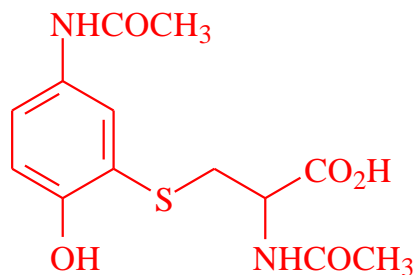


toxic

hepatic proteins

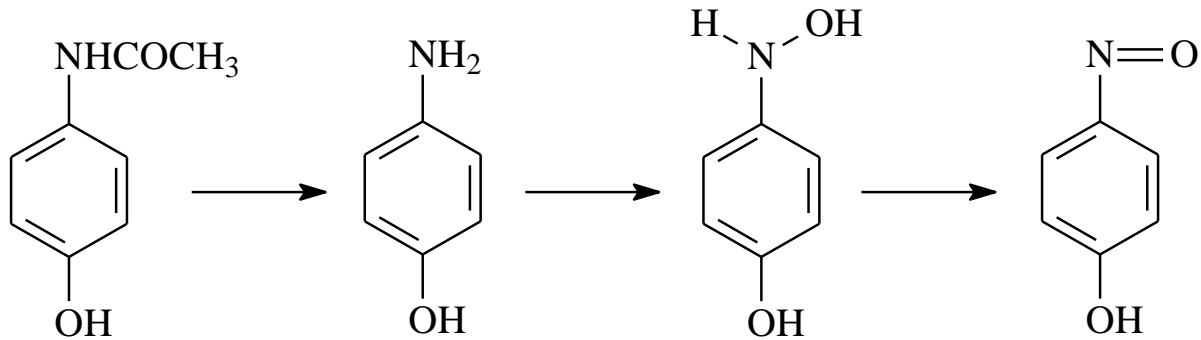


N-acetylcysteine

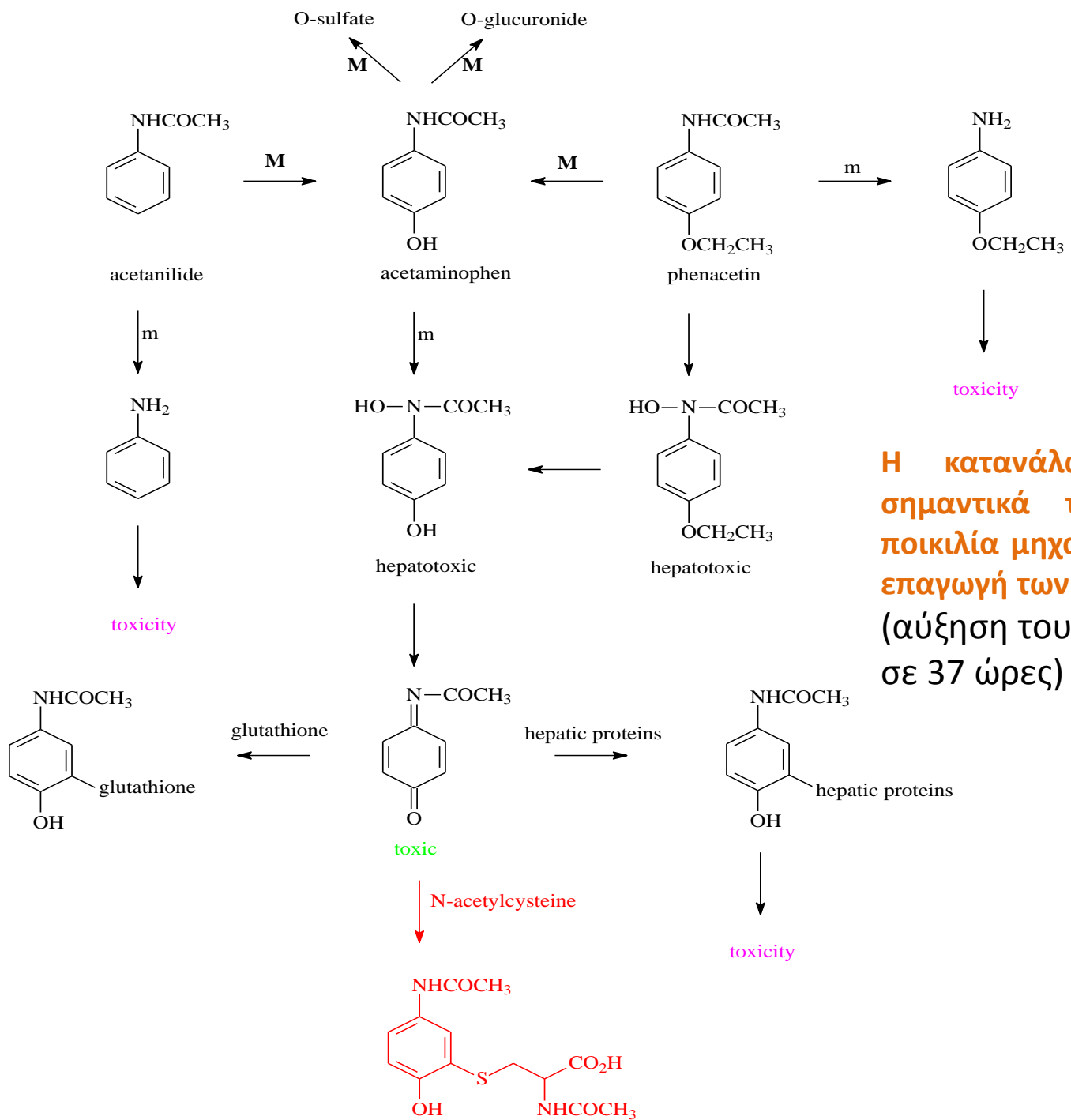


Αντίδοτο: N-ακετυλοκυστεΐνη

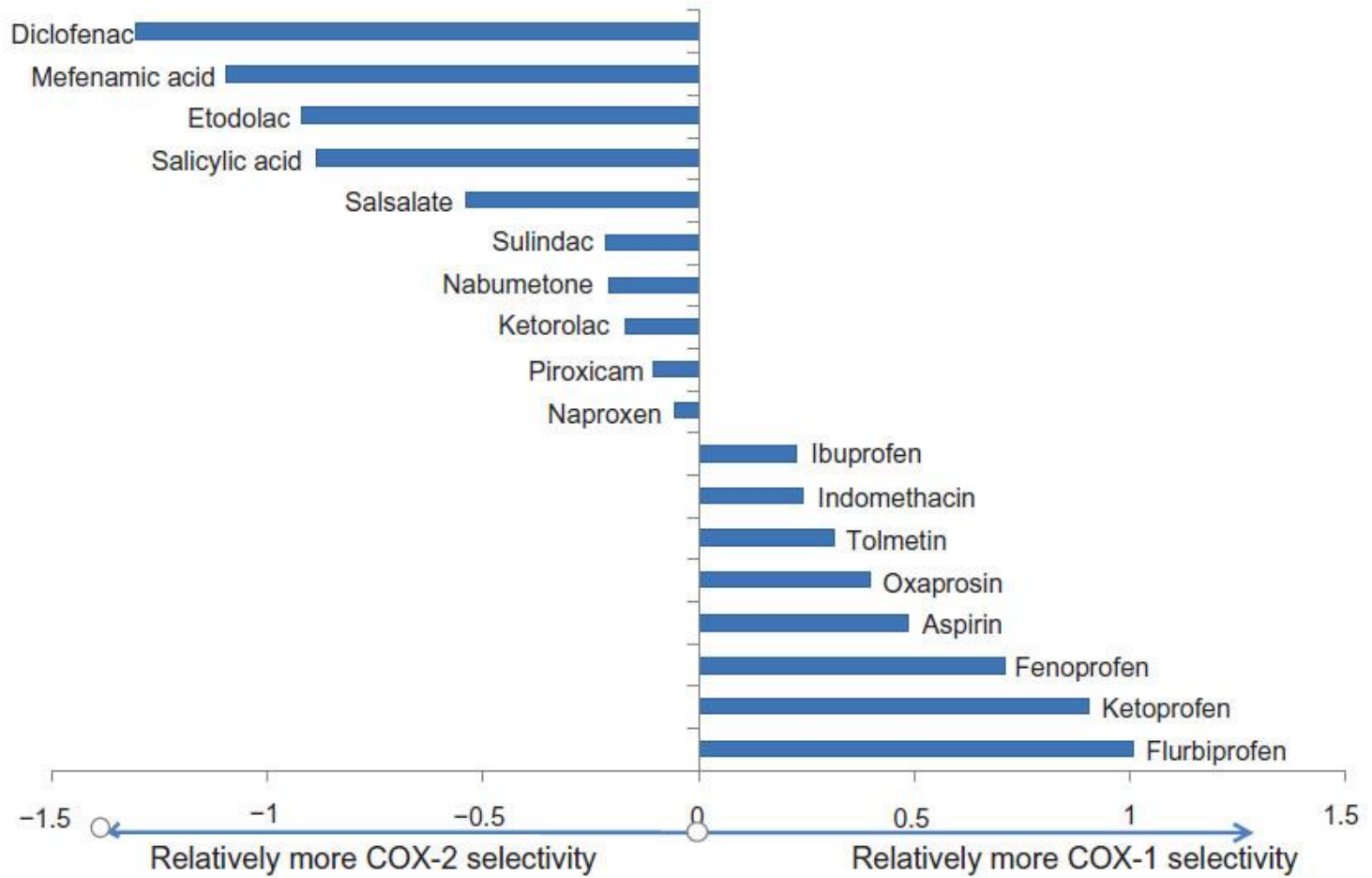
Μη τοξικό προϊόν σύζευξης αποβαλλόμενο στα ούρα

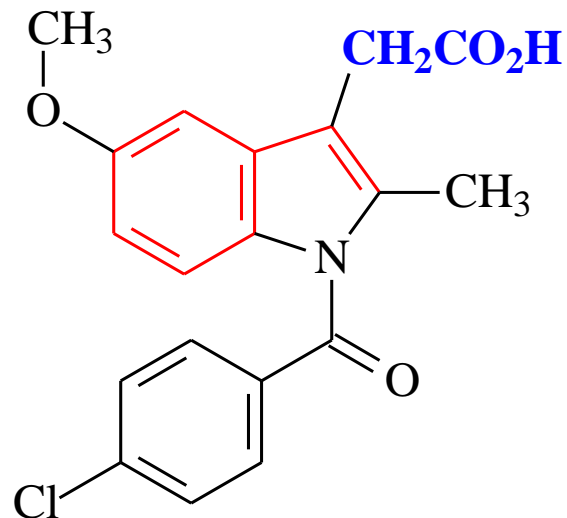
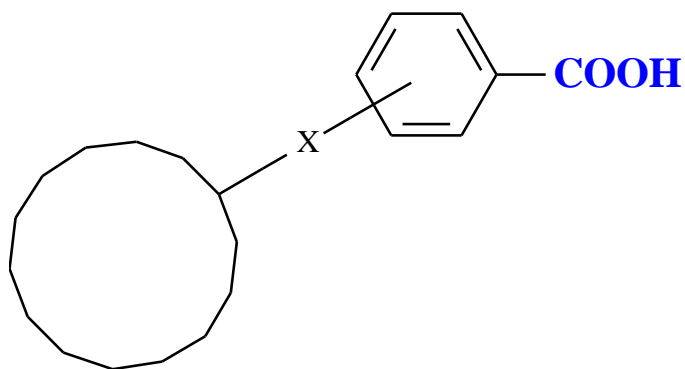
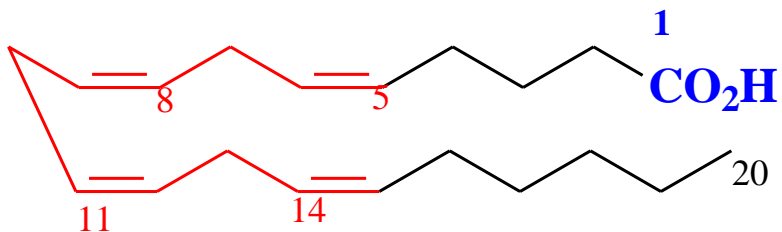


Υδρόλυση του αμιδίου και N-οξείδωση παράγουν επίσης τοξικούς μεταβολίτες (μεθαιμοσφαιριναιμία, αιμολυτική αναιμία)



Η κατανάλωση αλκοόλ ενισχύει σημαντικά την τοξική δράση με ποικιλία μηχανισμών - κυρίως με την επαγωγή των CYP2E1 (αύξηση του χρόνου ημιζωής από 7 σε 37 ώρες)





ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ

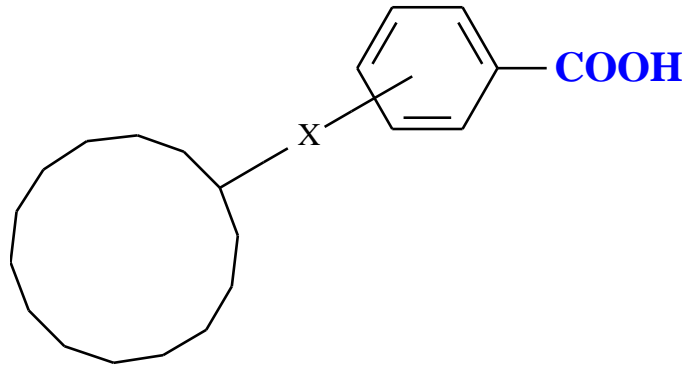
Μεταξύ των επαγωγέων της φλεγμονής (ισταμίνη, PAF, κυτοκίνες, NO) σημαντικό ρόλο παίζουν τα **εικοσανοειδή**. Τα παλαιότερα ΜΣΑΦ αναστέλλουν ισχυρότερα την COX-1.

Χαρακτηρίζονται από την παρουσία **όξινης ομάδας επί επίπεδου αρωματικού συστήματος** – μπορεί να υπάρχει **πολικός συνδέτης** και **δεύτερο αρωματικό σύστημα, που διευθετείται σε διαφορετικό επίπεδο**.

- Οι **COX** είναι ομοδιμερή ένζυμα, η δέσμευση αναστολέα στο ενεργό κέντρο του ενός πρωτομερούς εμποδίζει τη δέσμευση στο άλλο πρωτομερές.

Γιατί τα δύο αρωματικά συστήματα πρέπει να βρίσκονται σε διαφορετικό επίπεδο?

Τα αμινοξέα του ενεργού κέντρου της COX-1, με τα οποία αλληλεπιδρά το αραχιδονικό οξύ δεν βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο, όπως φαίνεται στη τρισδιάστατη απεικόνιση.



Ισχυρά οξέα, pKa: 3-5, ιοντισμένα στο φυσιολογικό pH

Ισχυρή σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (αλληλεπιδράσεις)

Λιποφιλία: διαφέρει, εξαρτώμενη από τον λιπόφιλο χαρακτήρα του αρυλίου και την παρουσία, ή μη, λιπόφιλων υποκαταστατών

Μεταβολισμός με γλυκουρονίωση / νεφρική απομάκρυνση

Αναλγητική δράση

- **Αναστολή παραγωγής προσταγλανδινών φλεγμαίνουσας περιοχής** (πχ ενδοαρθρικά) που συμμετέχουν στο αίσθημα του πόνου (μειώνουν τον ουδό των nociceptors, αυξάνουν την διέγερση των νωτιαίων νεύρων, ενισχύουν τη δράση των ενδογενών παραγόντων του πόνου, πχ βραδυκίνη)
- **Αναστολή διαστολής εγκεφαλικών αγγείων** προκαλούμενης από προσταγλανδίνες

Αντιπυρετική δράση

- **Αναστολή της παραγωγής της PGE₂**, που επιδρά επί του υποθαλαμικού θερμορρυθμιστικού κέντρου
- **Αναστολή της αύξησης της ένδειξης αναφοράς του θερμορρυθμιστικού κέντρου**

Αν και το αποτέλεσμα μπορεί να είναι θεαματικό, το αίτιο μάλλον παραμένει



Η θεραπεία των χρόνιων φλεγμονών απαιτεί μακρόχρονη χορήγηση δόσεων μεγαλύτερων από τις χρησιμοποιούμενες για αναλγησία και αντιπύρεση



Η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών αυξάνεται

Για την επιλογή φαρμάκου λαμβάνεται σοβαρά υπόψη:

η αντοχή του ασθενούς στις **ανεπιθύμητες ενέργειες**
το **κόστος** της θεραπείας

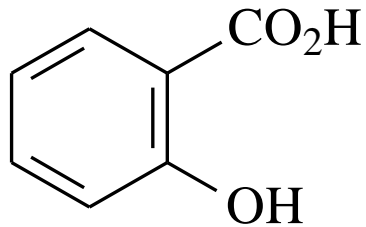
Σημαντικότερες / συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες

- ✓ **Γαστρικό επιθήλιο:** (αναστολή προστατευτικών PG) => **δυσπεψία, γαστρίτιδα, γαστρική αιμορραγία, έλκος.** Συνεισφέρει + η ερεθιστική δράση των όξινων ΜΣΑΦ επί του βλεννογόνου.
- ✓ **Καρδιαγγειακό:** η αναστολή σύνθεσης του **TXA2** στα αιμοπετάλια μπορεί να προκαλέσει **σοβαρές αιμορραγίες** σε επιδεκτικούς ασθενείς (με ηπατική βλάβη, υποθρομβιναιμία, έλλειψη βιταμίνης K, αιμοφιλία κλπ). Η αναστολή της **PGI2** (COX-2 εκλεκτικά ΜΣΑΦ) αυξάνει την πιθανότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων.
- ✓ **ΚΝΣ:** (ενεργοποιητές) **ζάλη, σύγχυση, εμβοή**
- ✓ **Αναπνευστικό:** (ερεθισμός κέντρου) => **αναπνευστική αλκάλωση** πχ από μεγάλες δόσεις σαλικυλικών
- ✓ **Νεφροί:** (κατακράτηση ύδατος/ ηλεκτρολυτών) **οίδημα**, νεφρική ανεπάρκεια
- ✓ **Μήτρα:** επιμήκυνση εγκυμοσύνης / **αναστολή τοκετού**

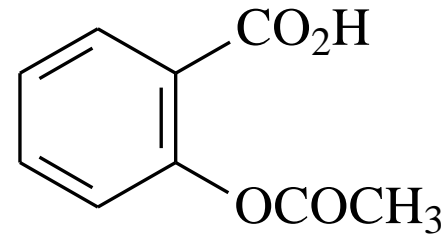
Παράγωγα σαλικυλικού οξέος



Salix alba



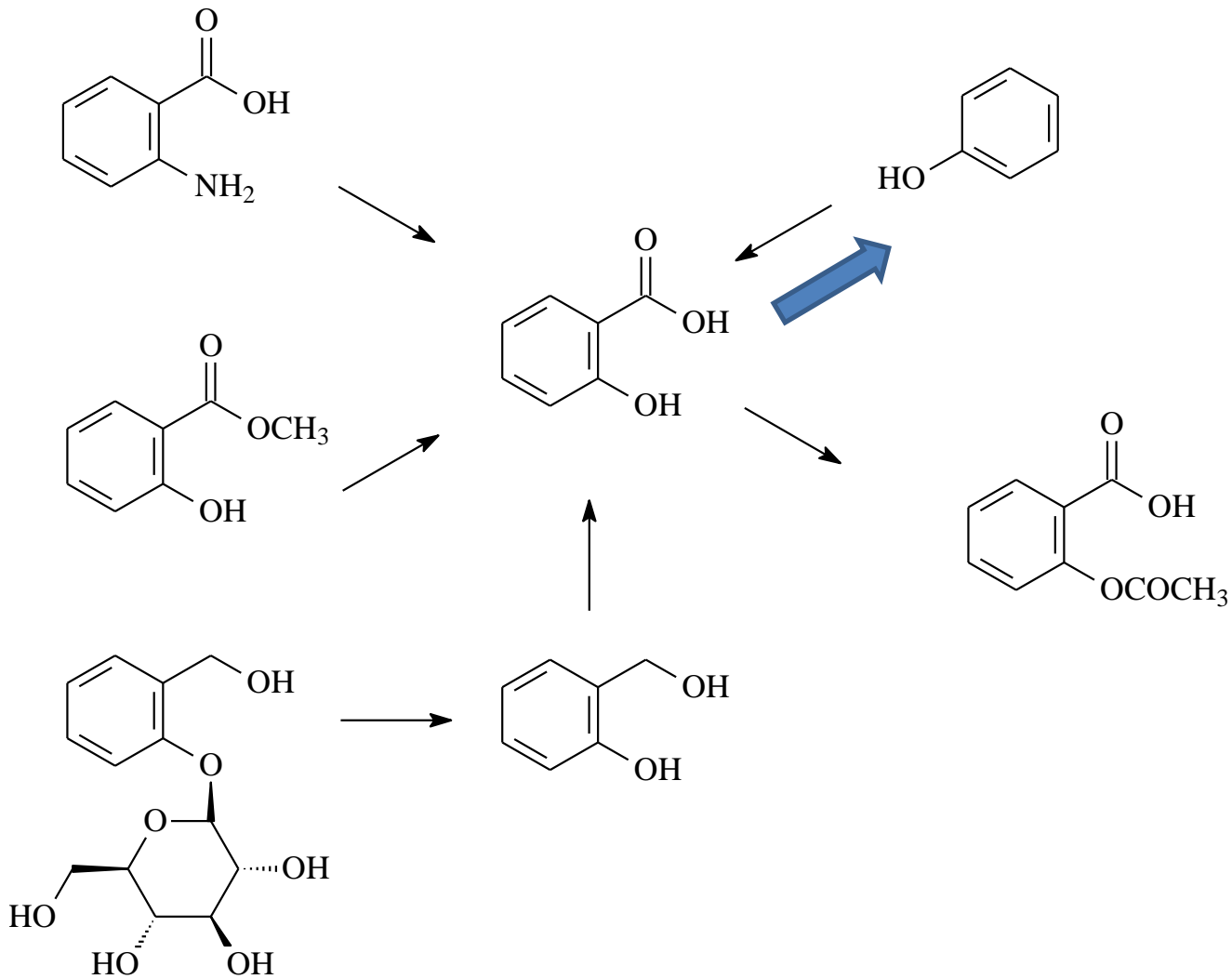
salicylic acid



acetylsalicylic acid

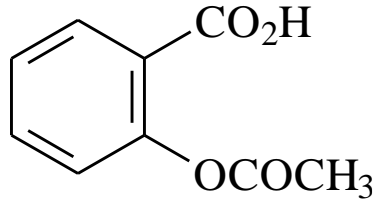
Τα σαλικυλικά «ανακαλύφθηκαν» το 1838, όμως η ακετυλίωση του φαινολικού υδροξυλίου, που έγινε στο τέλος του 19^{ου} αιώνα, ενίσχυσε σημαντικά την θεραπευτική αξία τους

Η ασπιρίνη υδρολύεται παρουσία υγρασίας ή σε αλκαλικό περιβάλλον



Το 1860 ο Kolbe συνέθεσε σε μεγάλη κλίμακα και με μικρό κόστος το σαλικυλικό οξύ με καρβοξυλίωση της φαινόλης → aspirin (acetyl + spiric acid)

Αντιπυρετική, αναλγητική, αντιφλεγμονώδης δράση COX-1 εκλεκτική



Θεραπευτικές ενδείξεις

- ✓ μέτριο αναλγητικό / αντιπυρετικό
- ✓ Αντιφλεγμονώδες (αρθρίτιδα, οστεοαρθρίτιδα)
- ✓
- ✓ αντιθρομβωτικό

- ✓ ουρικοαπεκρτικό
- ✓ προστατευτικό (καρκίνος παχέος εντέρου, Alzheimer)
- ✓ Παράγωγα του 5-αμινοσαλικυλικού οξέος (**mezalamine, sulfasalazine**) χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της νόσου του Crohn

Η χορηγούμενη δοσολογία διαφέρει σημαντικά

- ως αναλγητικό (325-650 mg/4 ώρες)
- κατά της αρθρίτιδας και αρθρικών παθήσεων (3.2-6 g/ημέρα)

Προφυλακτική θεραπεία

- μείωση του κινδύνου ισχαιμίας σε άνδρες (1.3 g/ημέρα)
- προφυλακτικό έναντι κινδύνου θρομβοεμβολικού επεισοδίου (40-70 mg/ημέρα, συνήθως 30 mg/ημέρα)*

**Τα αιμοπετάλια δεν συνθέτουν πρωτεΐνες, επομένως δεν αναγεννάται η PGH_2 , και επιτυγχάνεται πλήρης «αναστολή» του TXA_2*

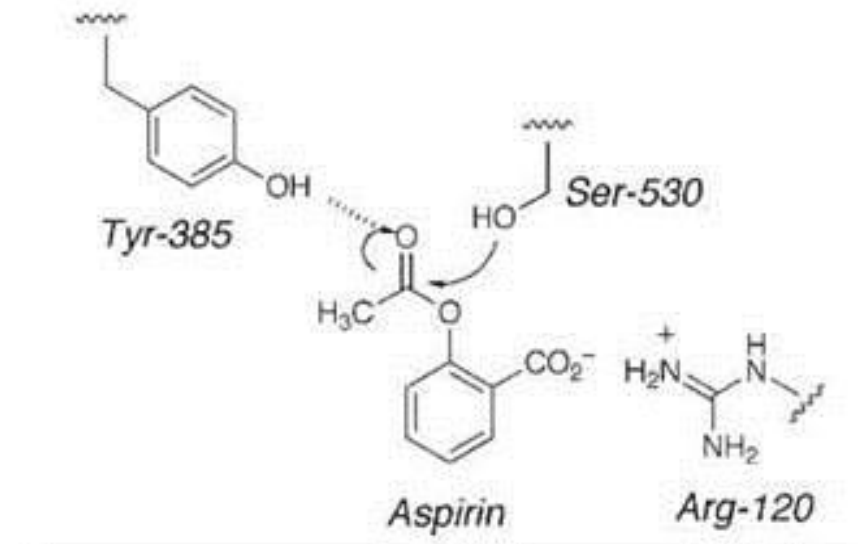
Έχει παρατηρηθεί «αντοχή» στην ασπιρίνη, δηλ σταδιακή μείωση της αποτελεσματικότητας της (γενετική αιτία, κάπνισμα κ.α. λόγοι)

Η θεραπευτική δράση της ασπιρίνης και ορισμένες τοξικές της παρενέργειες σχετίζονται με τη συμμετοχή της σε αντιδράσεις τρανσακετυλίωσης in vivo

Η ασπιρίνη ακετυλιώνει τη Ser-530 της COX-1 και (λιγότερο) τη Ser-516 της COX-2

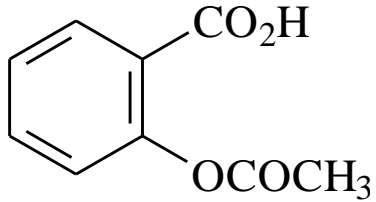
Ακετυλίωση πρωτεϊνών και πεπτιδίων της κυκλοφορίας

πιθανά ευθύνονται για αντιδράσεις υπερευαισθησίας



- **Σημαντικές παρενέργειες από το γαστρεντερικό** (δυσπεψία, πόνος, έλκη) – αναλγησία. Η ερεθιστική δράση στο γαστρικό βλεννογόνο οφείλεται στην αναστολή της **COX-1**
- **Αιμορραγικά φαινόμενα:** διακοπή της λήψης πριν από χειρουργικές επεμβάσεις
- **Νεφροτοξικότητα**
- **Σύνδρομο Reye:** αποφυγή χορήγησης σε παιδιά <16 ετών, κυρίως όταν συνυπάρχουν ιώσεις





pKa: 3.5

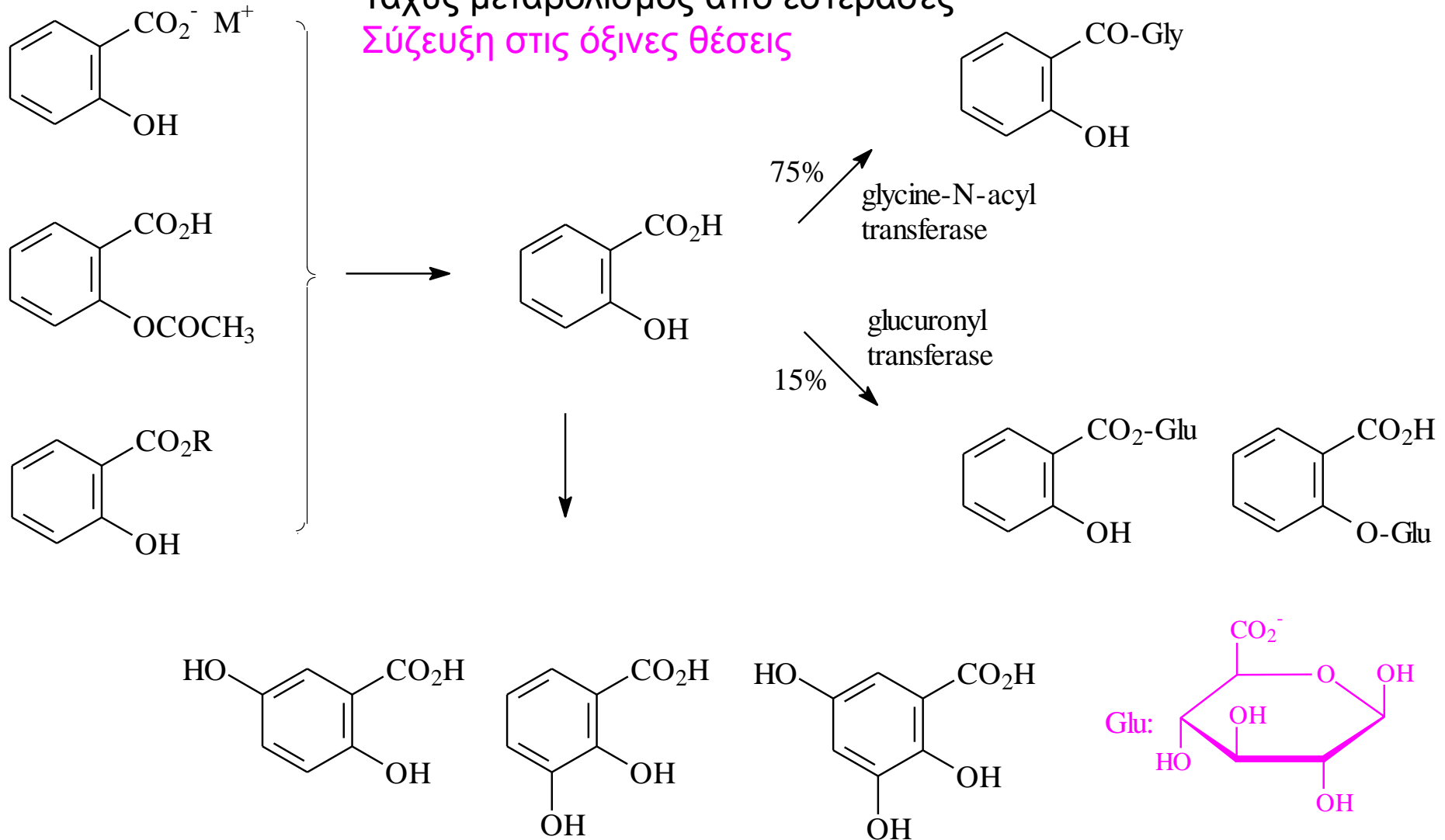
Ταχεία απορρόφηση των σαλικυλικών

- **Συμβαίνει κυρίως στο λεπτό έντερο** (απορροφώνται και ως ανιόντα), λιγότερο στο στομάχι, που είναι ως επί το πλείστον αδιάστατα
- **Οι εστέρες απορροφώνται βραδύτερα**, ενώ ο ρόλος των φαρμακοτεχνικών χαρακτηριστικών του δισκίου είναι σημαντικός για την φ/κ

- **Ισχυρή και εκτεταμένη πρωτεϊνική σύνδεση** στο πλάσμα (50-80%) ευνοείται λόγω αρωματικού συστήματος και καρβοξυλικού ανιόντος
- **Κίνδυνος αλληλεπιδράσεων (εκτόπιση)** με συγχορηγούμενα ανιονικά φάρμακα, που συνδέονται με αλβουμίνη

Gly: $-NHCH_2CO_2H$

Ταχύς μεταβολισμός από εστεράσες
Σύζευξη στις όξινες θέσεις

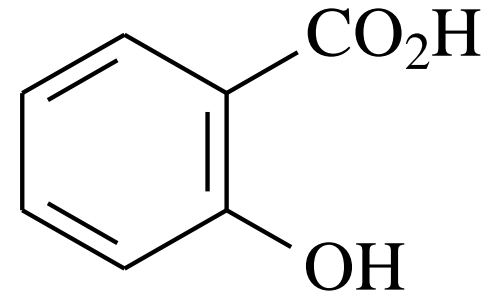


Μικρό ποσοστό (<1%) αρωματικής υδροξυλίωσης (Genticic acid)

Η ουρική απέκκριση των σαλικυλικών εξαρτάται σημαντικά από το pH των ούρων

Αύξηση του pH (5 → 8), μειώνει την επαναπορρόφηση (αφορά μόνο το αδιάστατο μόριο) από τα νεφρικά σωληνάκια => αύξηση του εκκρινόμενου σαλικυλικού ανιόντος (3% → 80% της δόσης)

Η χορήγηση υψηλών δόσεων ασπιρίνης (θεραπεία αρθρίτιδας, πρώτες μέρες πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου) πενταπλασιάζει τον χρόνο ημιζωής, λόγω κορεσμού των μεταβολικών ενζύμων

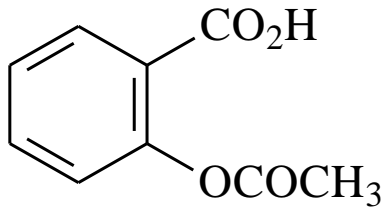


pka: 3.5

Αντιμετώπιση δηλητηρίασης με σαλικυλικά:

- Έκπλυση στομάχου/έμεση
- Αποκατάσταση οξεοβασικής ισορροπίας
- Αποκατάσταση απώλειας υγρών/ηλεκτρολυτών
- **Αλκαλοποίηση των ούρων (NaHCO_3)**
- Εξαναγκαστική διούρηση/αιμοδιάλυση

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα



acetylsalicylic acid

Από του στόματος αντιπηκτικά (ρύθμιση δοσολογίας)

Methotrexate (ενίσχυση τοξικότητας)

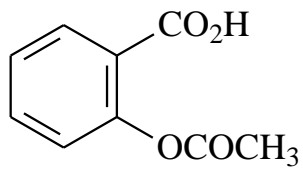
Υπογλυκαιμικά σουλφοναμίδια (σοβαρή υπογλυκαιμία)

Συγχορήγηση υψηλών δόσεων σαλικυλικών με ουρικοαπεκκριτικά φάρμακα

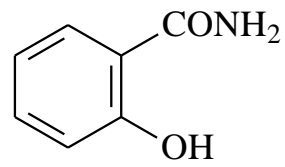
Ανταγωνιστές αλδοστερόνης (ανεπαρκής διουρητική δράση)

Κορτικοστεροειδή (ελαττώνουν τα επίπεδα σαλικυλικών)

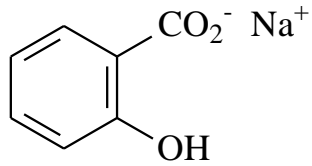
Αντιδράσεις υπερευαισθησίας



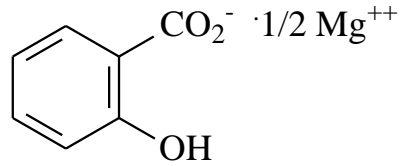
acetylsalicylic acid



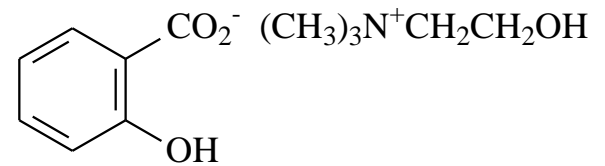
salicylamide



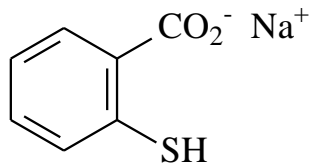
sodium salicylate



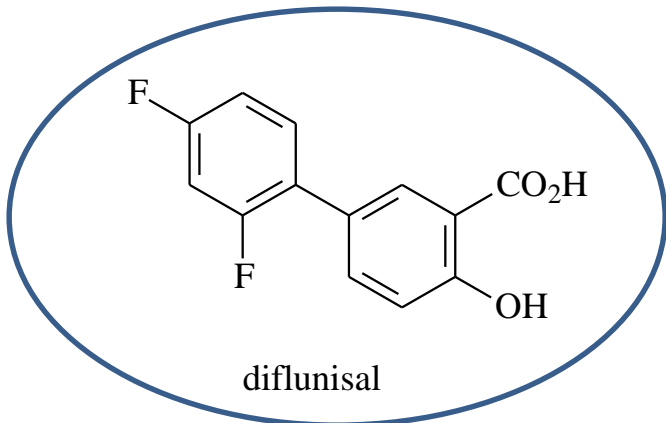
magnesium salicylate



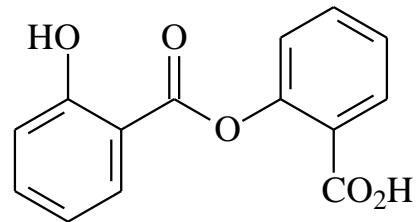
choline salicylate



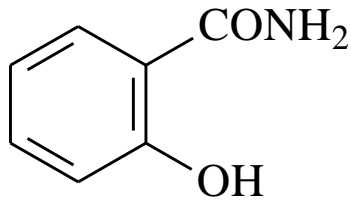
sodium thiosalicylate



diflunisal



salsalate



salicylamide

Σημαντικά μειωμένη οξύτητα έναντι των υπόλοιπων σαλικυλικών

Χαμηλή υδατοδιαλυτότητα

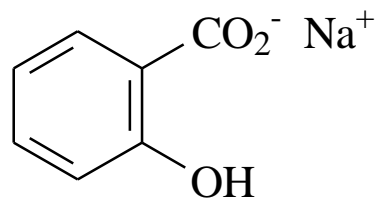
Απορροφάται από το γαστρεντερικό σύστημα και μεταβολίζεται ταχέως

Δεν προκαλεί γαστρικό ερεθισμό (χρήση σε άτομα με υπερευαισθησία στην ασπιρίνη)

Εύκολη διέλευση στο ΚΝΣ

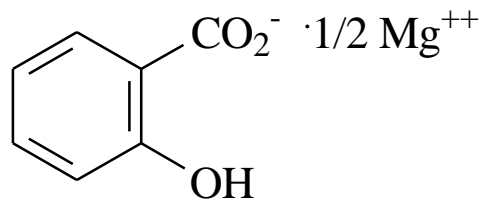
- Διαθέτει ικανοποιητική αναλγητική/αντιπυρετική αλλά όχι αντιφλεγμονώδη δράση
- Περιορισμένη χρήση ως αναλγητικό (325-650 mg/ημέρα)

Σαλικυλικά άλατα: λιγότερο ερεθιστικά για το γαστρεντερικό σύστημα, τα υδατικά τους διαλύματα είναι σταθερά



sodium salicylate

50% της δραστηρότητας της ασπιρίνης
Χρήσιμο σε ασθενείς με υπερευαισθησία
Δεν επηρεάζει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων



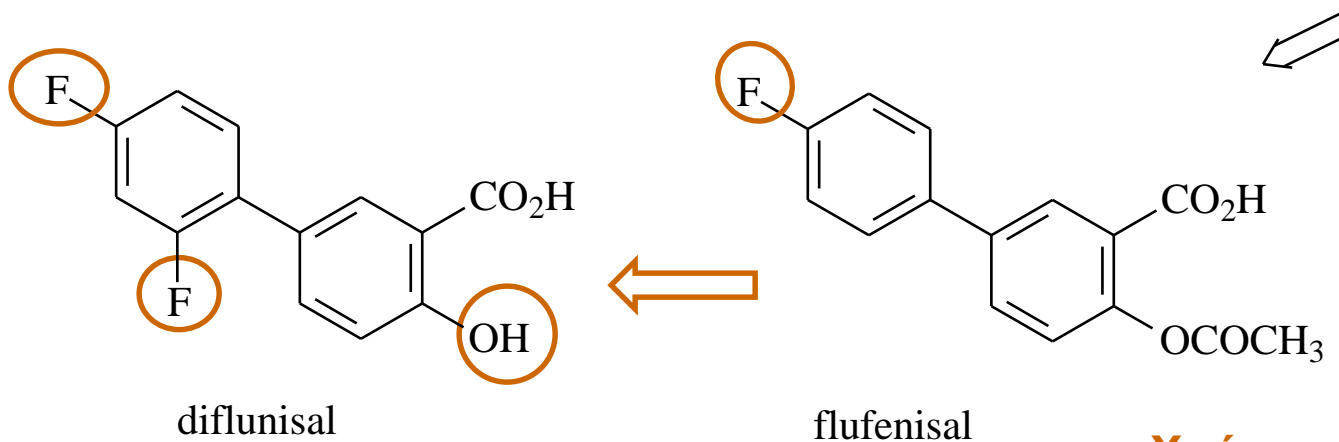
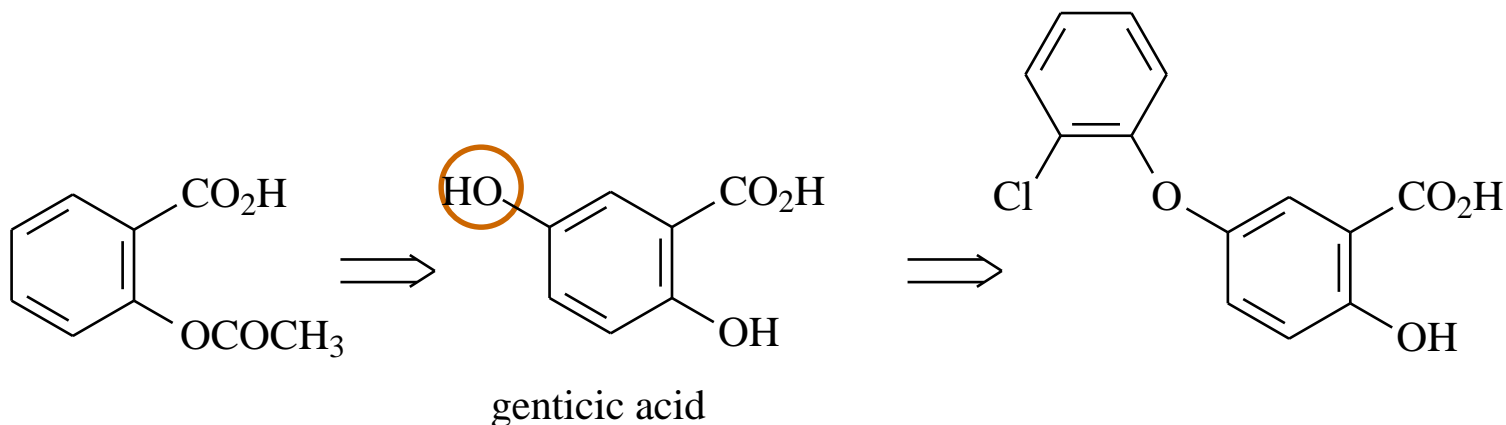
magnesium salicylate

Προσοχή στη χορήγηση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Υπάρχει καλύτερη ασπιρίνη???

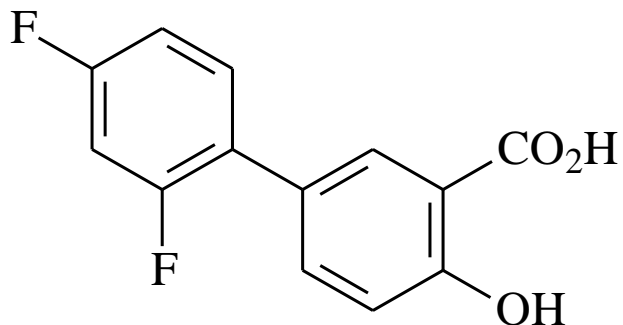
- ισχυρότερη αναλγητική δράση (genticic acid)
- λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες
- μεγαλύτερο $t_{1/2}$

50 X σαλικυλικό



- αντιστρεπτή αναστολή
- ισχυρότερη δράση
- φ/κ

Χρόνια τοξικότητα



diflunisal



Δραστικό στον μυϊκό πόνο και στον πόνο ρευματοειδούς αρθρίτιδας / οστεοαρθρίτιδας (9 x αντιφλ. Aspirin)

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΦΘΟΡΙΩΝ: Το 2-F ευνοεί τη διευθέτηση των αρωματικών συστημάτων σε διαφορετικό επίπεδο, το 4-F για μεταβολική σταθερότητα

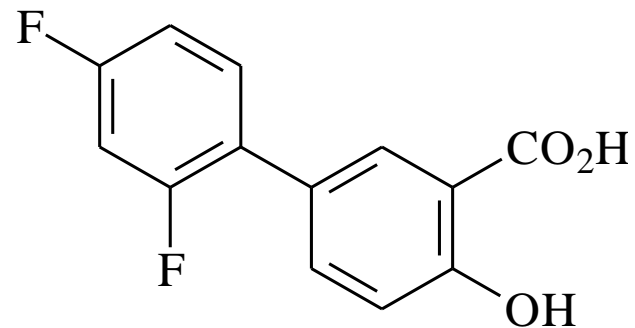
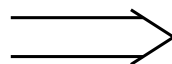
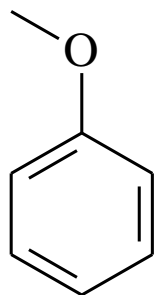
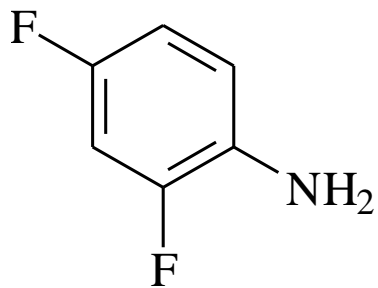
Διαλυτό μόνο σε αλκαλικά υδατικά διαλύματα και οργανικούς διαλύτες

Αιθεροποιείται ή εστεροποιείται προς γλυκουρονίδια (-COOH και -OH)

Λιγότερες (90%) παρενέργειες από γαστρεντερικό

Ανταγωνιστικός αντιστρεπτός αναστολέας της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών

Δεν επηρεάζει την συγκόλληση των αιμοπεταλίων

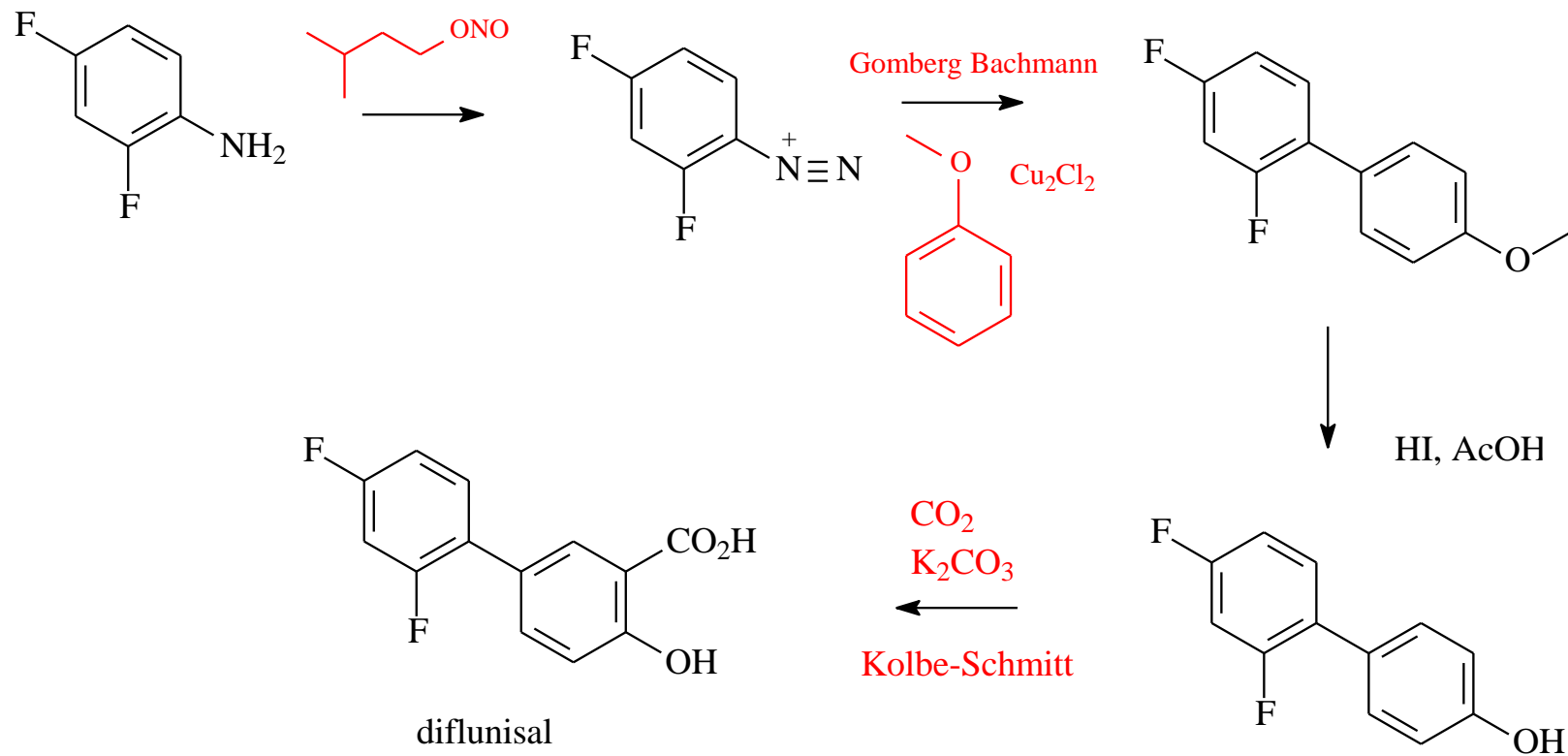


diflunisal

5-(2,4-διφθοροφαινυλο)σαλικυλικό οξύ

Gomberg- Bachmann

Kolbe -Schmitt

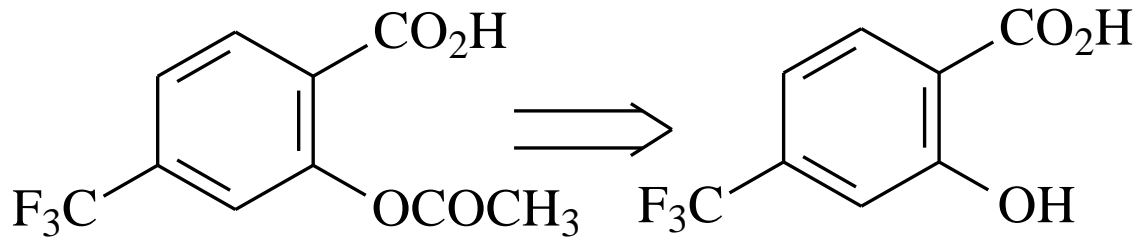


Ο ρόλος των φθορίων στο diflunisal

o-F: η μη ομοεπίπεδη διάταξη των δύο αρωματικών συστημάτων, που ευνοεί τη σύνδεση στο ενεργό κέντρο του ενζύμου

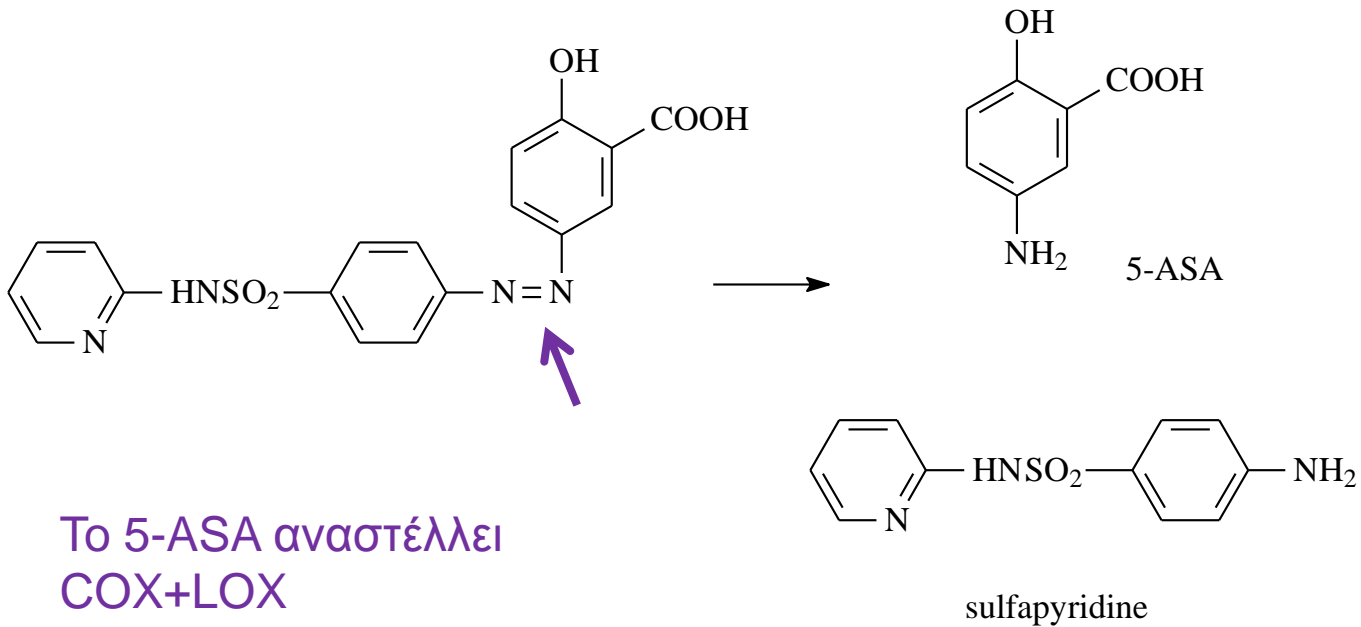
π-F: η μεταβολική σταθεροποίηση του φαρμάκου

Triflusal: ένα παράγωγο σπιρίνης με ενδιαφέρουσα αντιπηκτική δράση



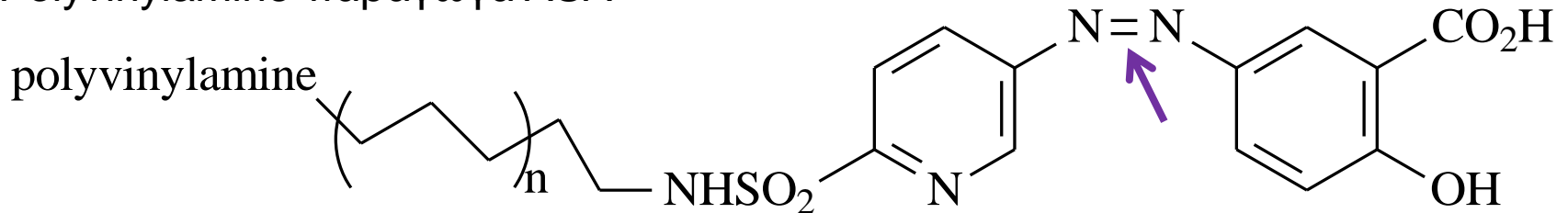
Παρουσιάζει ίδια αποτελεσματικότητα με την ασπιρίνη στην πρόληψη θρομβοεμβολικού επεισοδίου με σημαντικά μικρότερο κίνδυνο αιμορραγίας – χρήση ακόμη και στην επισκληρίδιο αναισθησία.

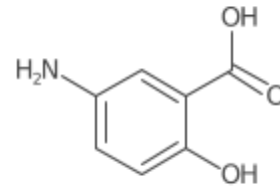
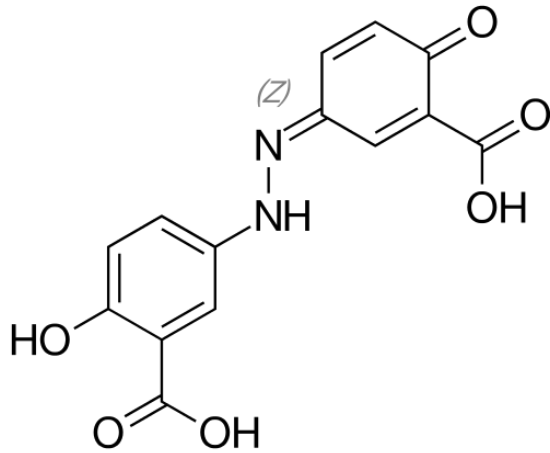
- Αναστέλλει ασθενέστερα από την ασπιρίνη, αλλά εκλεκτικά την **COX-1 των αιμοπεταλίων**.
- **Αυξάνει τα επίπεδα του NO στα ουδετερόφιλα.**
- Μεταβολίζεται σύντομα προς 2-υδροξυ-4-τριφθορομεθυλοβενζοϊκό οξύ (ο κύριος μεταβολίτης, με μεγάλη $t_{1/2}$), που δρα ως **αναστολέας της PDE3** (διαφορά από το σαλικυλικό οξύ), αυξάνοντας τα επίπεδα του c-AMP, τη διακίνηση ασβεστίου και επομένως τον σχηματισμό θρόμβου.



Η sulfasalazine αδιάλυτη στο νερό, δεν απορροφάται από το λεπτό έντερο. Διασπάται από βακτηριακές αζω-αναγωγάσες προς: σουλφοναμίδιο (τοξικό, κυρίως στους slow acetylators) + 5-ASA (αναστολέας COX+LOX)

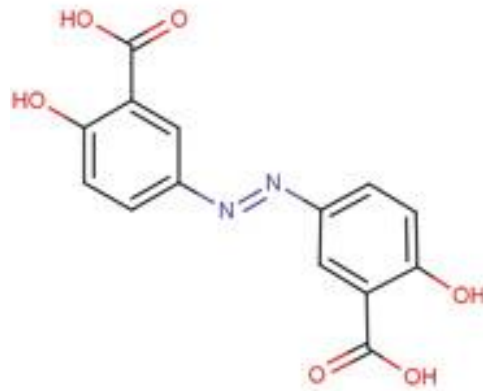
Polyvinylamine παράγωγα ASA





Mesalazine
(Γαληνός)

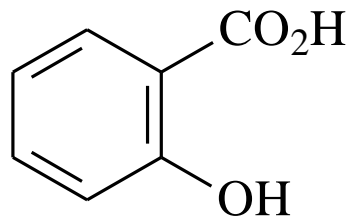
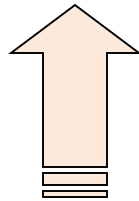
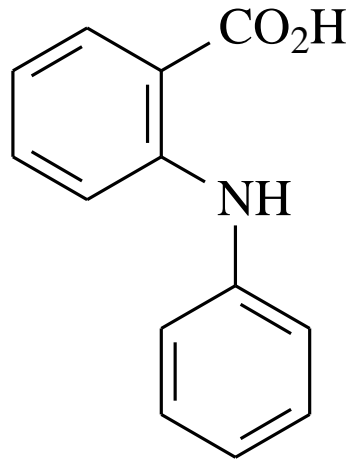
Olsalazine, ipsalazine balsalazide, mesalazine: παράγωγα 5-αμινοσαλικυλικού οξέος που ασκούν τοπική αντιφλεγμονώδη δράση στο παχύ έντερο



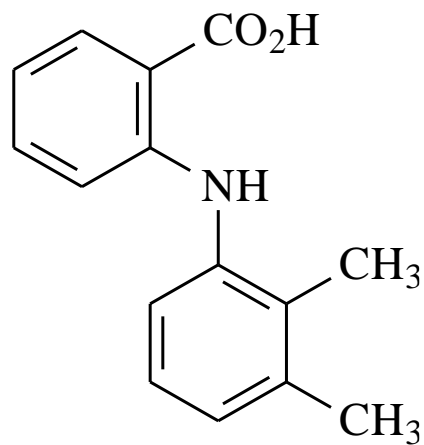
Olsalazine

κ.α. μορφές χορήγησης 5-ASA στη θεραπεία ελκώδους κολίτιδας και μέτριας βαρύτητας νόσου του Crohn

N-ΑΡΥΛΟΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΑ ΟΞΕΑ

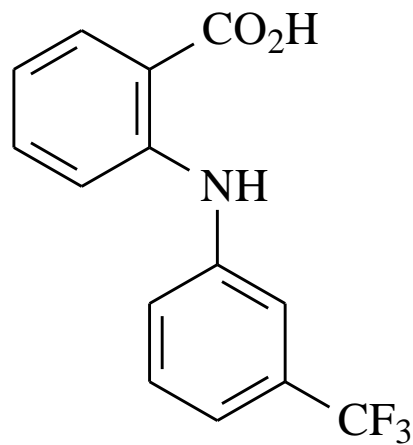


salicylic acid



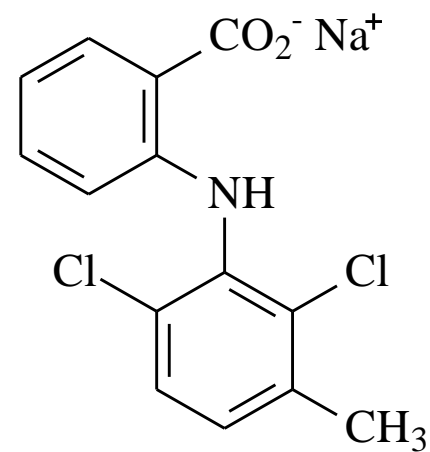
mefenamic acid

Αναλγητικό με μέτρια
αντιφλεγμονώδη δράση



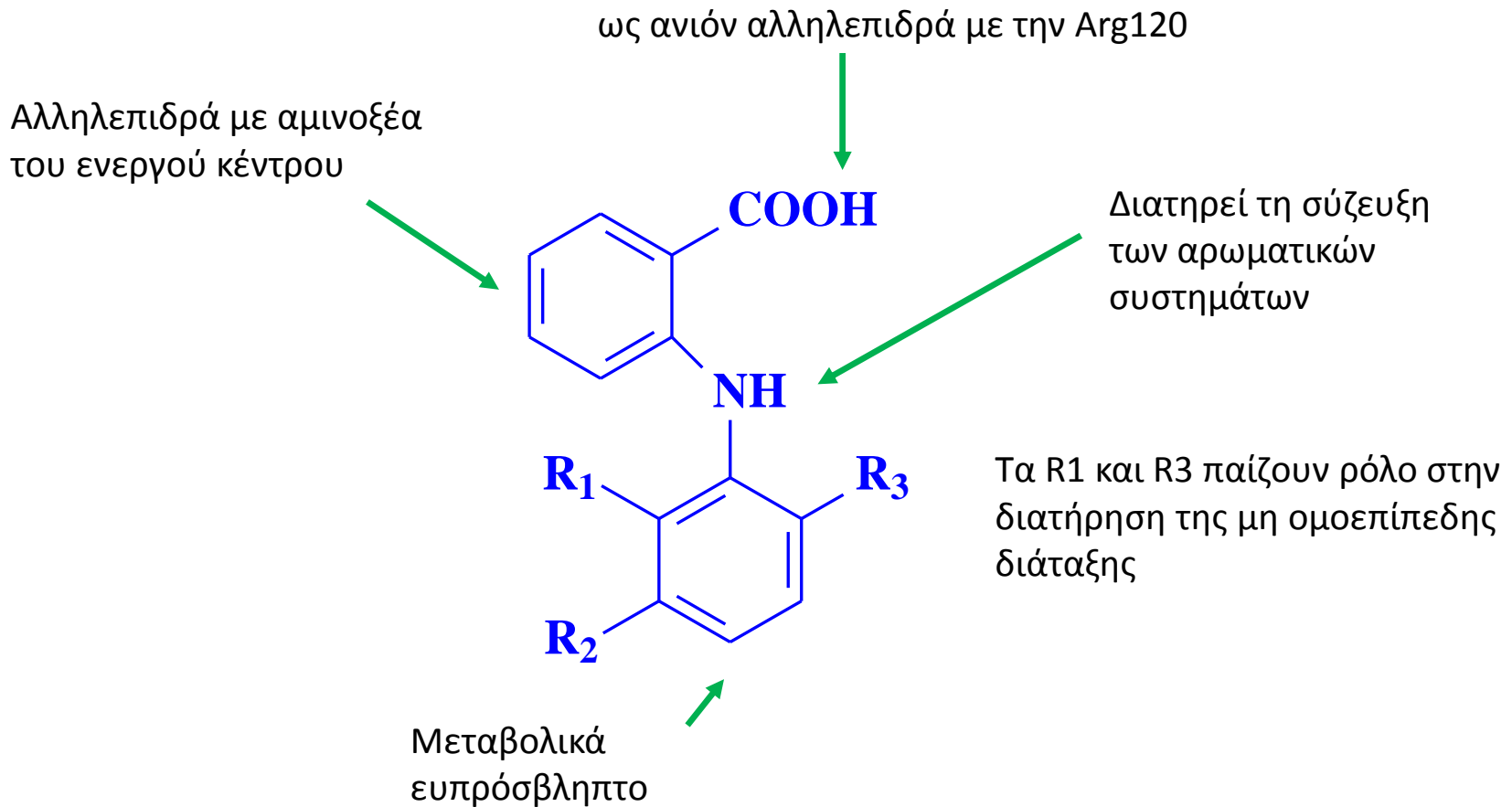
flufenamic acid

Σχετικά καλύτερο
αντιφλεγμονώδες



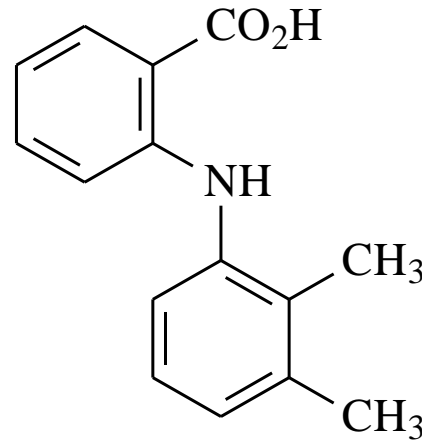
sodium meclofenamate

Αντιφλεγμονώδες &
αναλγητικό



Το 2,3,6-τρισυποκατεστημένο meclofenamic acid είναι δραστικότερο από το 2,6-δισυποκατεστημένο mefenamic acid , γεγονός που αποδίδεται:

- Στην αύξηση της λιποφιλίας (δύο χλώρια)
- Στην αύξηση της οξύτητας (ισχυροποιεί τον δεσμό με την Arg120).
- Στην επαγωγή της μη ομοεπίπεδης διάταξης των δύο δακτυλίων.



pp1: 2-4h
pKa= 4
ppb: 78.5%

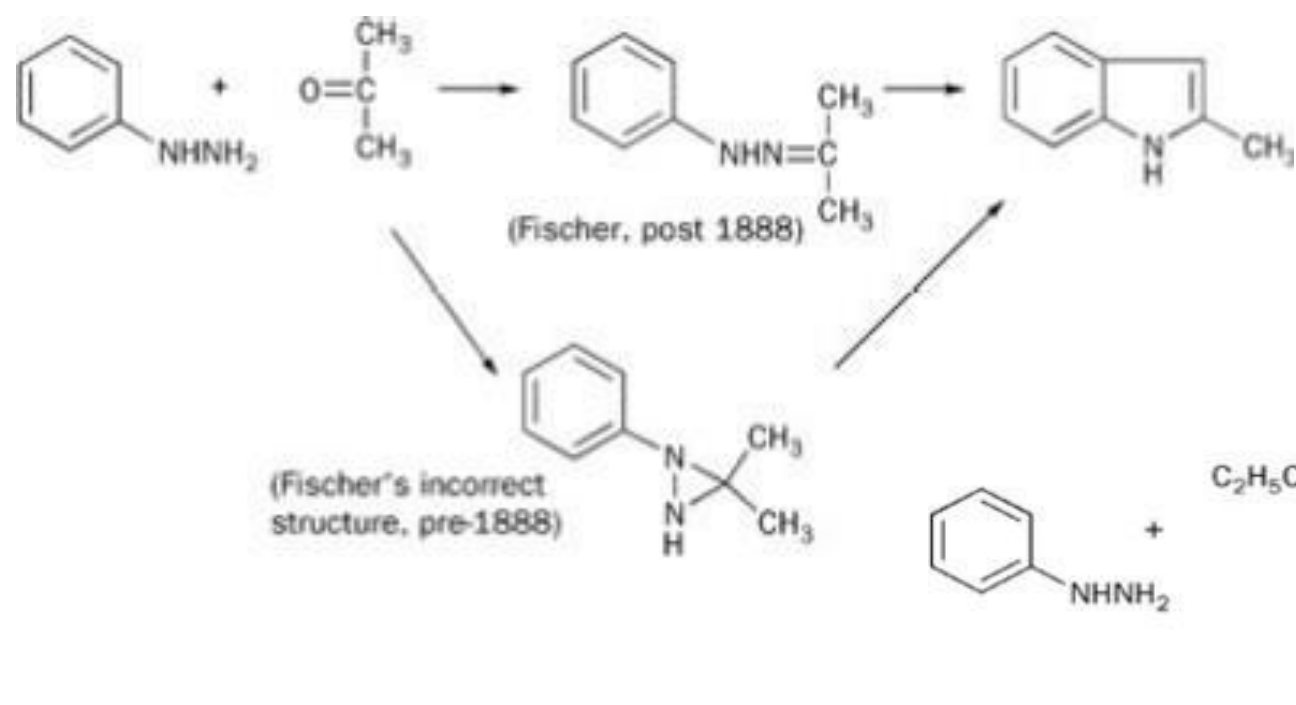
mefenamic acid

Είναι το μόνο φαιναμικό οξύ που προκαλεί **κεντρική & περιφερική αναλγησία**

Διαλύεται μόνο σε αλκαλικό pH

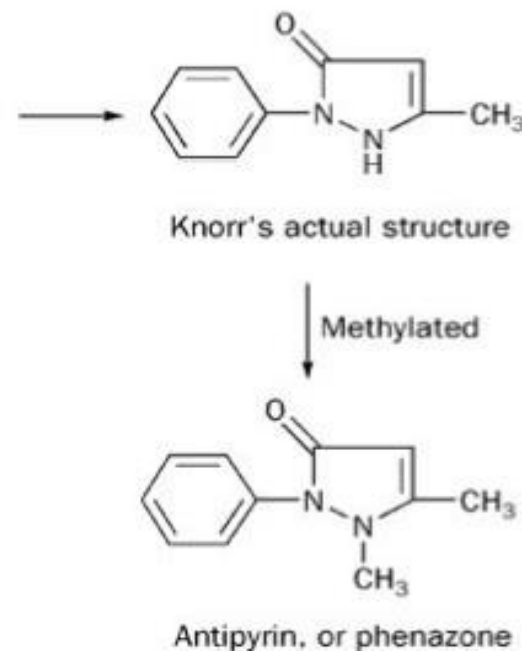
Χορηγείται **ως ήπιο αναλγητικό (γρήγορη απορρόφηση)** για βραχεία διαστήματα και σε δυσμηνόρροια (250 mg/6 ώρες). Σχετικά **εκλεκτικό για την COX2**

Το δραστικότερο sodium meclofenamate χρησιμοποιείται σε οστεοαρθρίτιδα και ρευματοειδή αρθρίτιδα.



3-πυραζολόνες & 3,5-πυραζολιδινοδιόνες

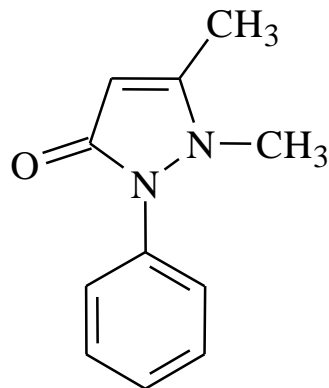
Ανακαλύφθηκαν στο πλαίσιο των προσπαθειών σύνθεσης αναλόγων της κινίνης.



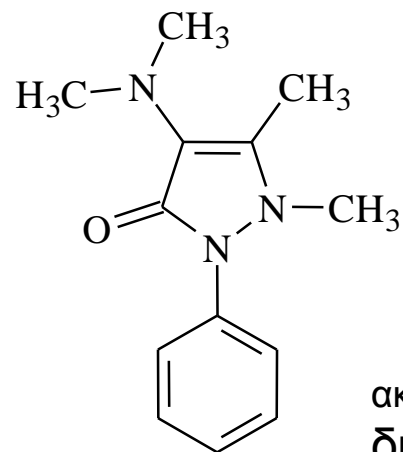
Ισχυρό αντιπυρετικό
 ακοκκιοκυταραιμία

3-πυραζολόνες & 3,5-πυραζολιδινοδιόνες

Σοβαρή
ακοκκιοκυτταραιμία



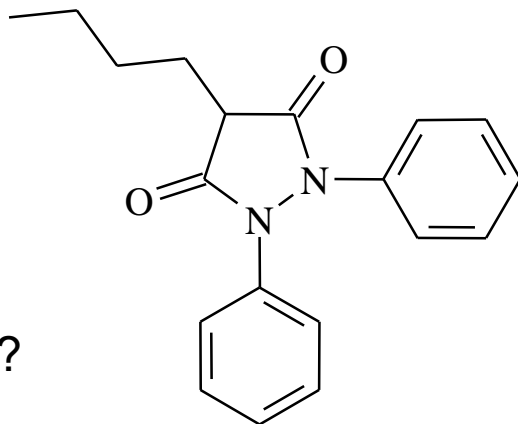
antipyrine



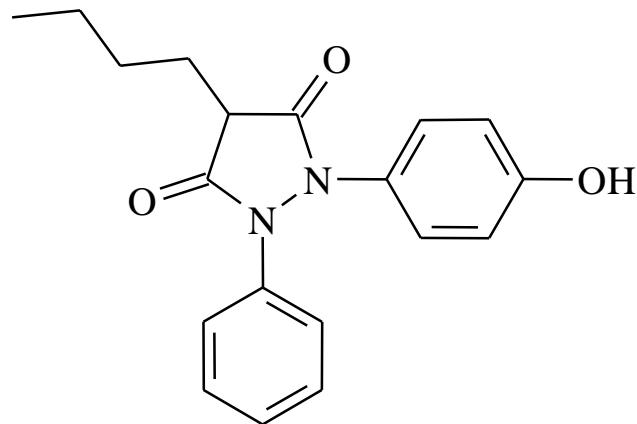
aminopyrine

ακοκκιοκυτταραιμία ↓
δυσδιάλυτη

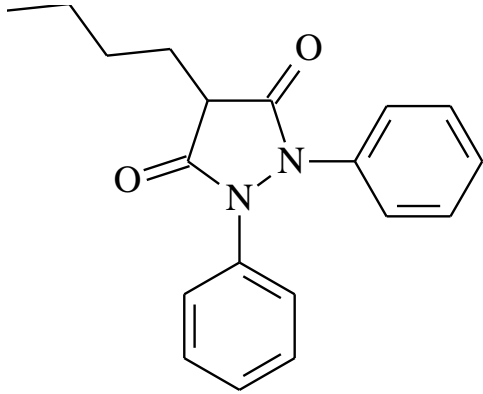
Άλας??



phenylbutazone



oxyphenbutazone



phenylbutazone

Αναστέλλει τη βιοσύνθεση προσταγλανδινών

Δράση

Αντιφλεγμονώδης

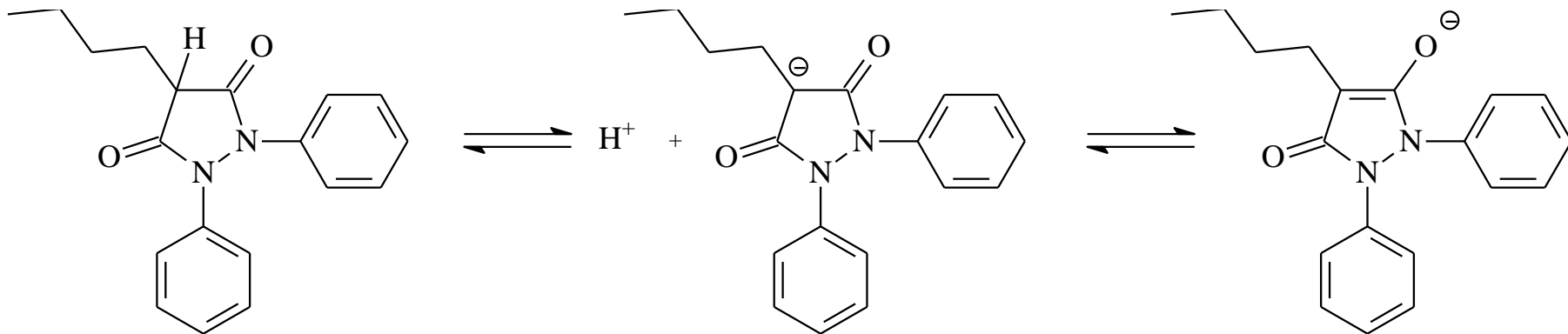
Αναλγητική (χαμηλότερη των σαλικυλικών, δεν συνιστάται στον άνθρωπο)

Ουρικοαπεκκριτική (σε υψηλές δόσεις, ~600 mg)

Προκαλεί κατακράτηση Na

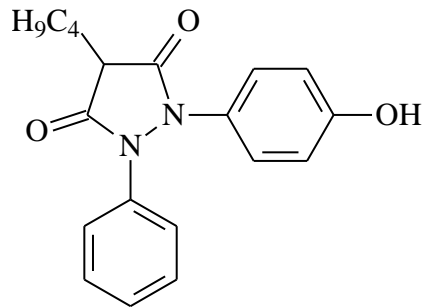
Ηπατοτοξική, κυρίως σε συνδυασμό με παρακεταμόλη

ΜΟΝΟ ως κτηνιατρικό φάρμακο

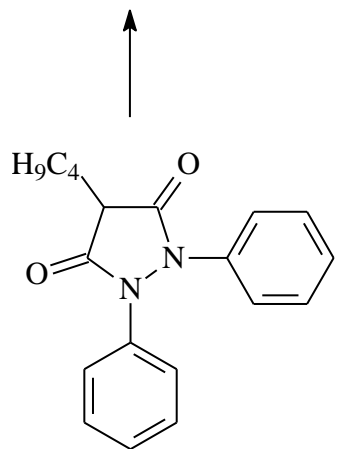
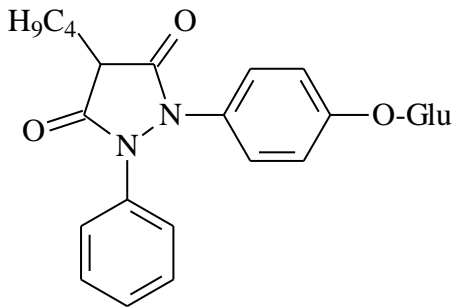
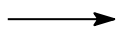


pKa:4.5

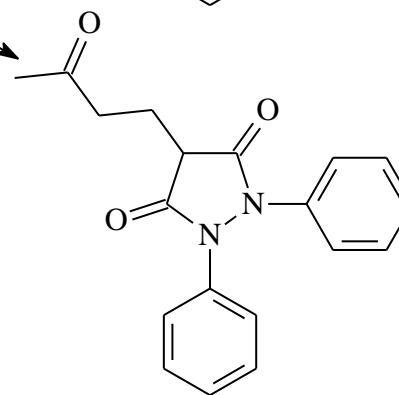
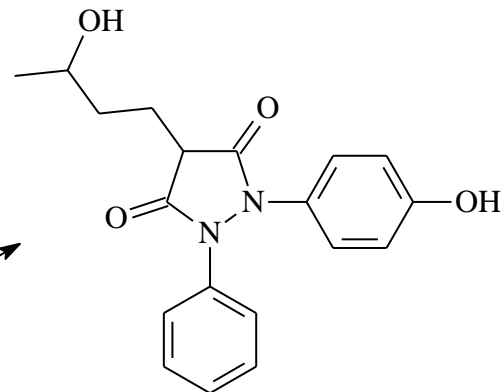
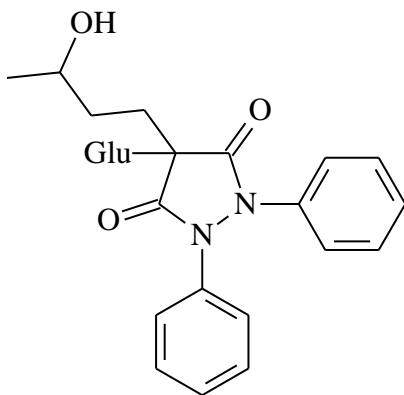
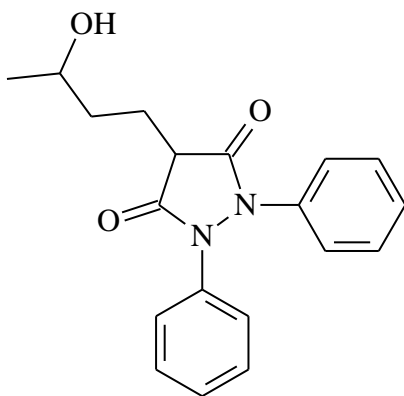
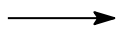
Εκμηδενίζεται η οξύτητα με την εισαγωγή δεύτερου 4-αλκυλίου



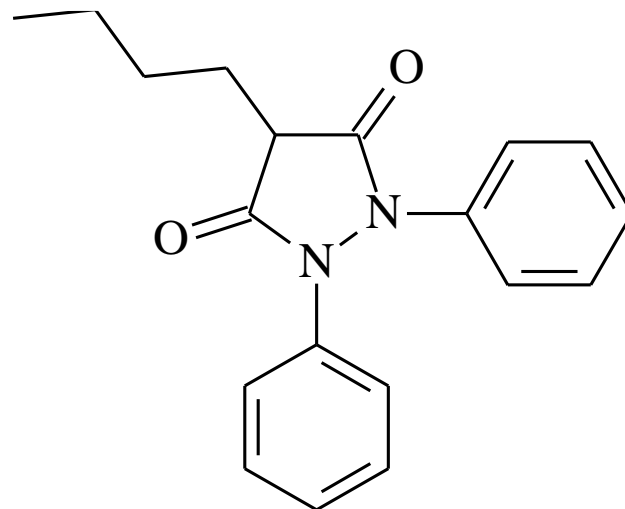
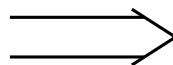
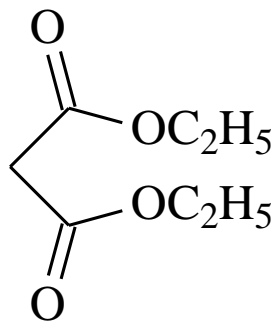
oxyphenbutazone



phenylbutazone



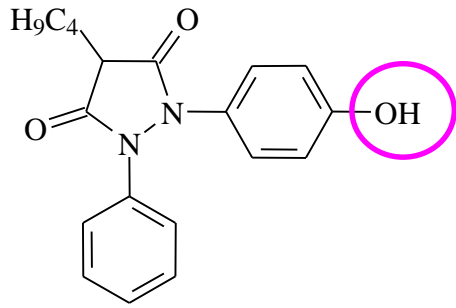
γ-υδροξυφαινυλοβουταζόνη:
ουρικοαπεκκριτική δράση



phenylbutazone

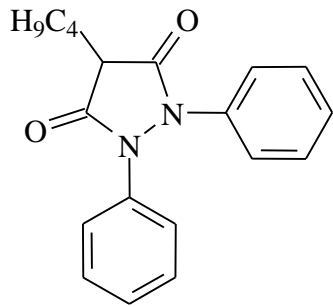
phenylbutazone

4-βουτυλο-1,2-διφαινυλοπυραζολιδινο-3,5-διόνη

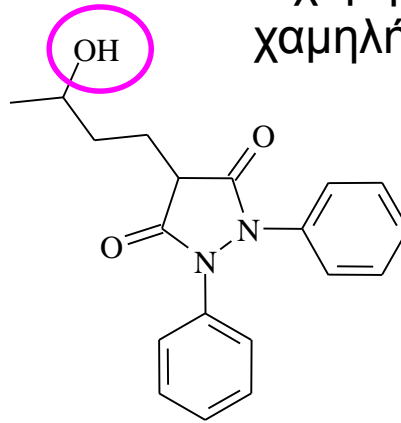


αντιφλεγμονώδης δράση παρόμοια του phenylbutazone

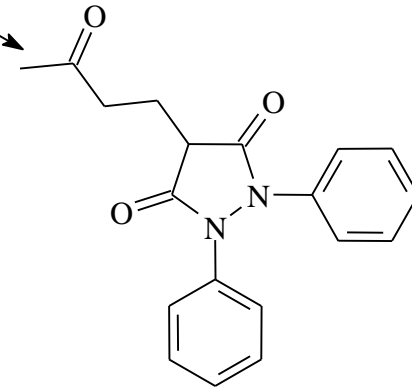
oxyphenbutazone



phenylbutazone

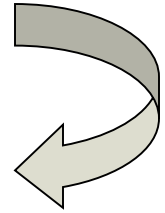


ισχυρή ουρικοαπεκκριτική δράση
χαμηλή αντιφλεγμονώδης δράση



σημαντική αντιφλεγμονώδης δράση

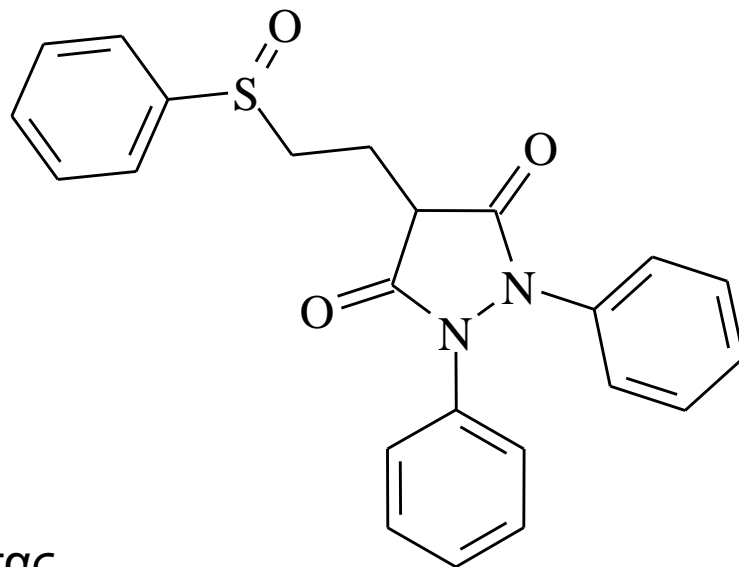
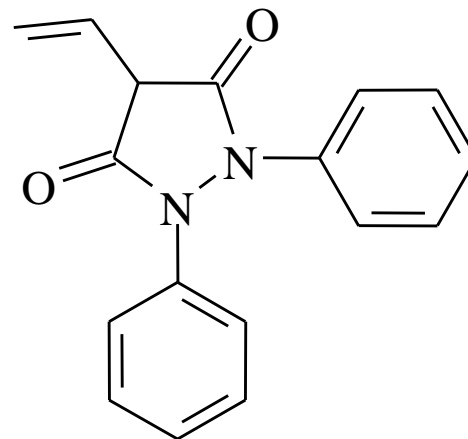
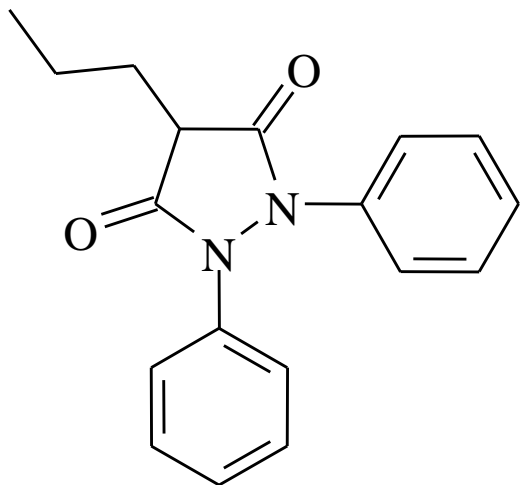
Υψηλή συγγένεια πρόσδεσης σε πρωτεΐνες πλάσματος (98%)



Ενίσχυση της φαρμακολογικής δράσης/διάρκειας δράσης/τοξικότητας

Αντιπηκτικών
Υπογλυκαιμικών
Σουλφοναμιδίων
Άλλων ΜΣΑΦ

- Σοβαρές παρενέργειες από το γαστρεντερικό, λιγότερες από ΚΝΣ.
- Δυσανεξία συχνή, κυρίως σε ηλικιωμένους.
- Σπάνια θανατηφόρα σύνδρομα του αιμοποιητικού (+πληγές σε στόμα/δέρμα)
- Επικίνδυνη η χορήγηση σε παιδιά <14 ετών (έχουν σημειωθεί θάνατοι με σχετικά χαμηλές δόσεις).



sulfinpyrazone

$pK_a = 2.8$

- Αύξηση της οξύτητας
 - Εισαγωγή κατάλληλης 3-υποκατάστασης στην πλευρική αλυσίδα
- => Ισχυρή **ουρικοαπεκκριτική δράση**