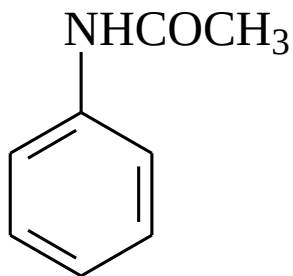


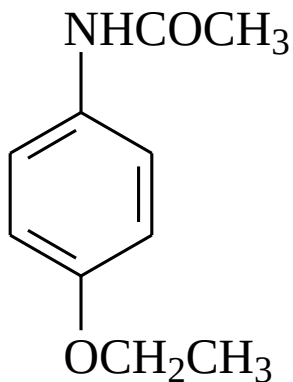


ΑΝΤΙΠΥΡΕΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ

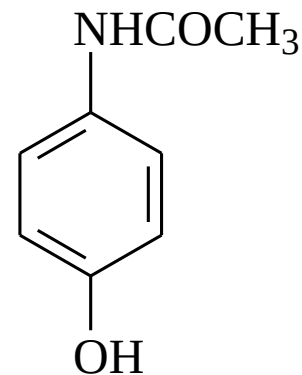
Ακετανιλίδια με π-OH, ή π-αλκοξυ- υποκαταστάτη



acetanilide



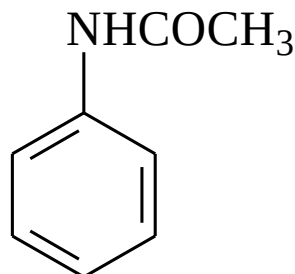
phenacetin



acetaminophen

Σχεδόν ουδέτερα φάρμακα

Πώς ανακαλύφθηκαν?



acetanilide

Antifebrin

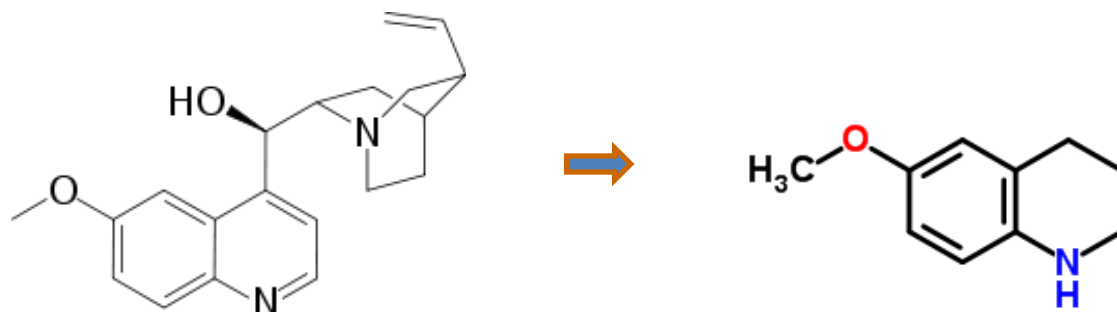
Μεθαιμοσφαιριναιμία

Έκτερος
αρρυθμίες



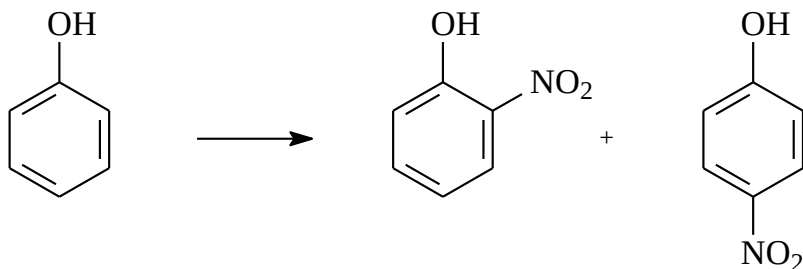
Οι Herr & Cahn χορηγούν (κατά λάθος) ακετανιλίδιο αντί για ναφθαλένιο σε ασθενή με παρασίτωση και πυρετό και ανακαλύπτουν τυχαία την αντιπυρετική του δράση

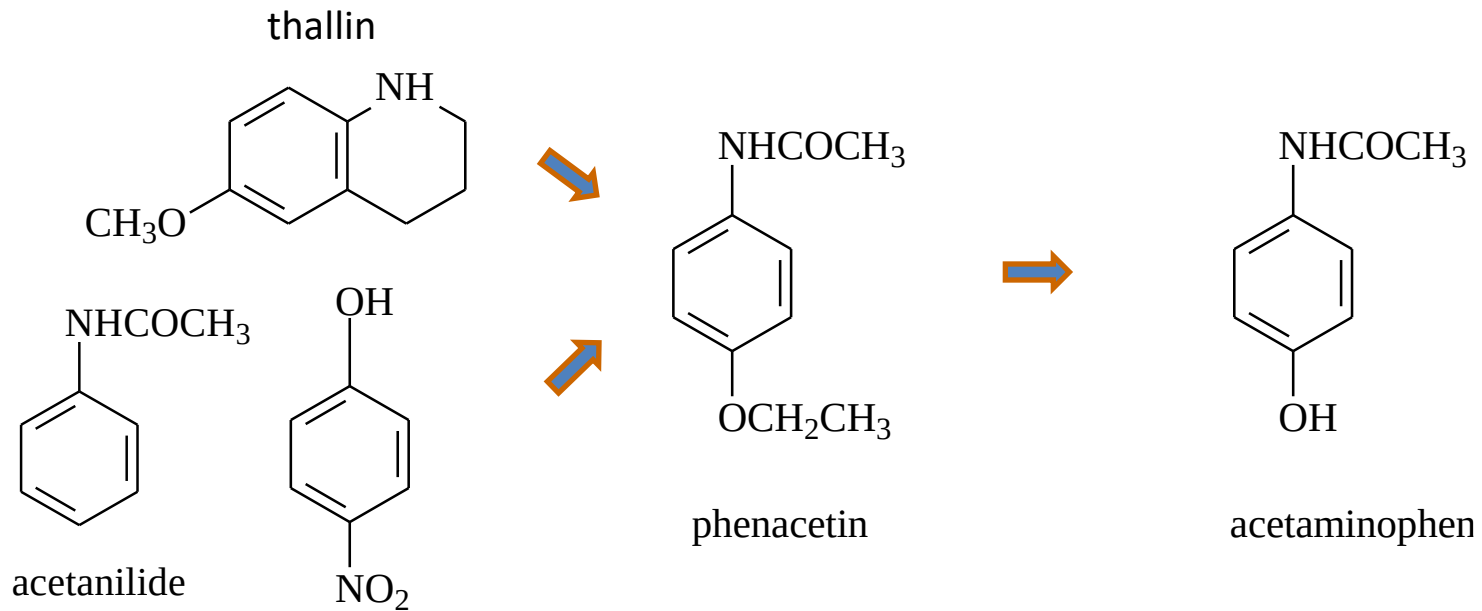
Drugs by accident or drugs by design?



Παράγωγα κινολίνης ως υποκατάστατα της κινίνης

Προσπάθεια αξιοποίησης της π-νιτροφαινόλης (παραπροϊόν της βιομηχανίας χρωμάτων) για τη σύνθεση ενώσεων με δράση αντίστοιχη της κινίνης.

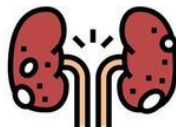


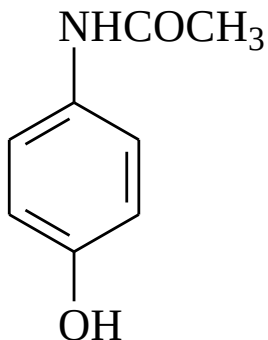


Ανακάλυψη της φαινακετίνης: a major drug! Αιτία ίδρυσης του φαρμακευτικού τμήματος της Bayer (1913)

Ο δραστικός μεταβολίτης της φαινακετίνης

νεφροτοξικό





acetaminophen

ΜΗΣΥΦΑ ευρείας κατανάλωσης (80% πληθ. των ΗΠΑ)
Ασφαλές αναλγητικό 1^{ης} γραμμής
Το συχνότερα συνταγογραφούμενο φάρμακο σε παιδιά

Μη εκτεταμένη 18-25% πρωτεϊνική σύνδεση

Σταθερό σε υδατικά διαλύματα (+προπυλενογλυκόλη)

Διαθέσιμο σε ποικίλες φαρμακοτεχνικές μορφές

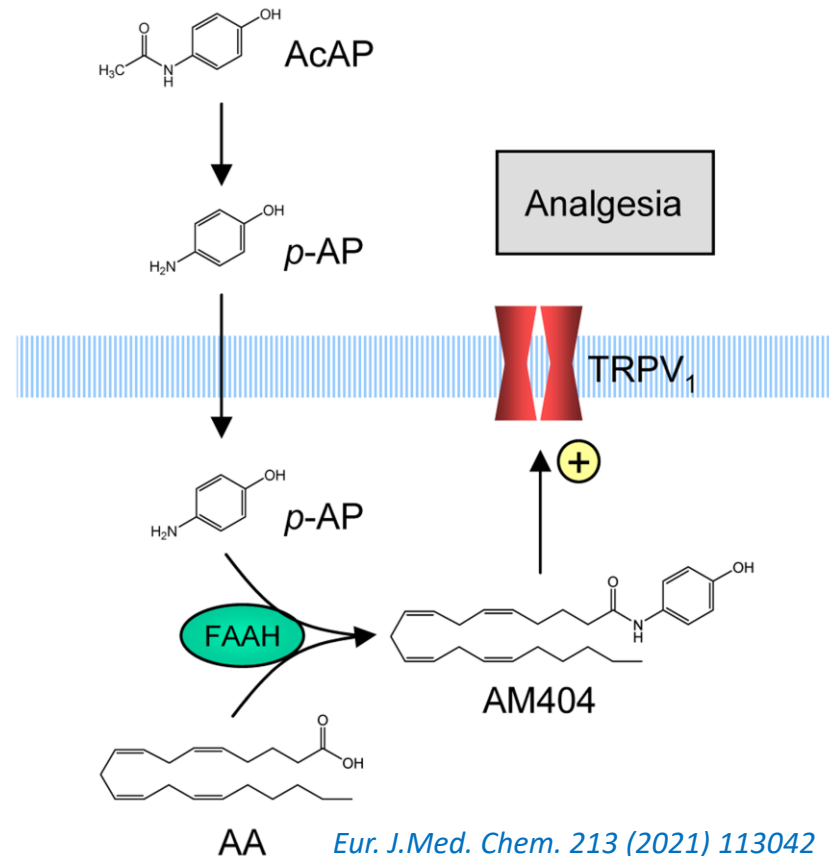
Συνιστώμενη δοσολογία μέχρι 325 mg/ 4-6 ώρες

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

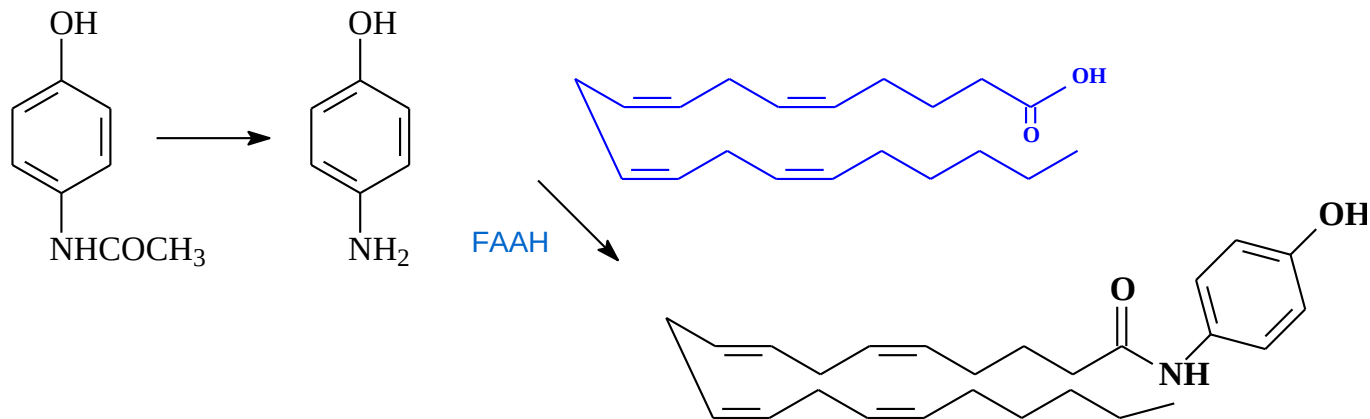


Μηχανισμός αναλγητικής δράσης της παρακεταμόλης

- Αρχικά κατατάχθηκε στα ΜΣΑΦ και σύγκριναν τη δράση της με της ασπιρίνης κ.α. αναστολέων της σύνθεσης PG.
- Αργότερα αποκαλύφθηκε ότι η **αντιφλεγμονώδης δράση εξαρτάται από τον τύπο του ιστού**.
- Διαπερνά εύκολα τον BBB, κατανέμεται ευρέως και **δρα κυρίως στο ΚΝΣ, όπου αναστέλλει τη βιοσύνθεση PGE₂ → αντιπυρετική δράση**.
- Χαρακτηριστική η **παντελής απουσία ερεθιστικής δράσης στο γαστρεντερικό σύστημα**.



- Αντίθετα από τα ΜΣΑΦ **αναστέλλει την αναγωγική δράση των COX** (υπεροξειδάσης) επειδή ανάγει το ενδιάμεσο υδροϋπεροξείδιο: η αναστολή είναι αποτελεσματική στους ιστούς όπου τα επίπεδα AA και υπεροξειδίου διατηρούνται χαμηλά (ΚΝΣ).
- Η **αναλγητική δράση είναι κεντρική, αποδίδεται κυρίως στον δραστικό μεταβολίτη N-αραχιδονοϋλοφαινολαμίνη - AM404 και συνοδεύεται από αίσθημα ευφορίας**: ενίσχυση του συστήματος ενδοκανναβινοειδών, αύξηση των επιπέδων anandamide και ενεργοποίηση των υποδοχέων **CB1** και **TRPV1**.

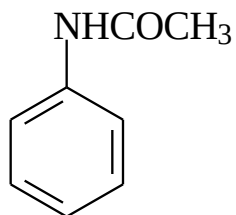
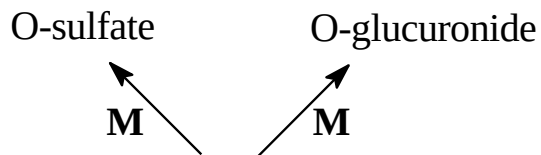


AM 404
N arachidonoylphenolamine

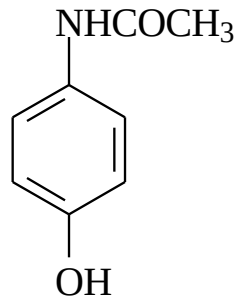
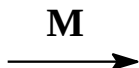
Η υδρολάση των αμιδίων των λιπαρών οξέων FAAH (Fatty Acide Amide Hydrolase) καταλύει τη σύνθεση και την υδρόλυση παραγώγων του αραχιδονικού οξέος. Το **AM404** είναι:

- **αναστολέας του μεταφορέα επαναπρόσληψης ενδοκανναβινοειδών.**
- αγωνιστής επί των υποδοχέων CB1 + CB2
- αναστολέας των κυκλοξυγονασών στη μικρογλοία και της νευροφλεγμονής στο ΚΝΣ
- **ισχυρός ενεργοποιητής του ιοντικού διαύλου TRPV1** (transient receptor potential vanilloid subtype1), που αποκρίνεται σε ποικιλία ερεθισμάτων, υψηλή θερμοκρασία, επίδραση καψαϊκίνης κ.α. φυσικών προϊόντων. Η ενεργοποίηση του TRPV1 στο ΚΝΣ (εγκέφαλος + νωτιαίος μυελός) επάγει την αναλγησία.

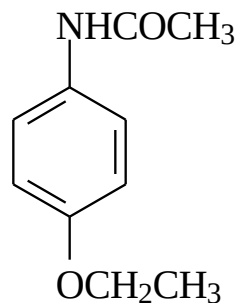
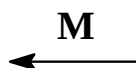
Μελέτη συνδυασμών ΜΣΑΦ ή άλλων αναλγητικών με παρακεταμόλη για ενίσχυση του αναλγητικού αποτελέσματος.



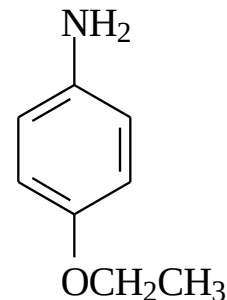
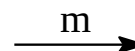
acetanilide



acetaminophen



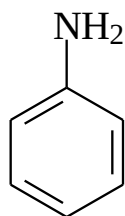
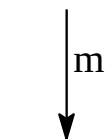
phenacetin



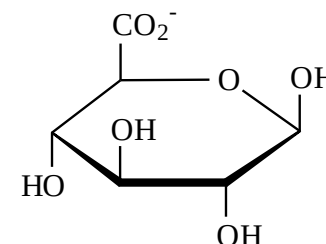
toxicity

Παρενέργειες συνδεόμενες με μεταβολική υδρόλυση του ακεταμιδίου: μεθαιμοσφαιριναιμία, αναιμία, νεφροτοξικότητα, ηπατοτοξικότητα, ίκτερος.

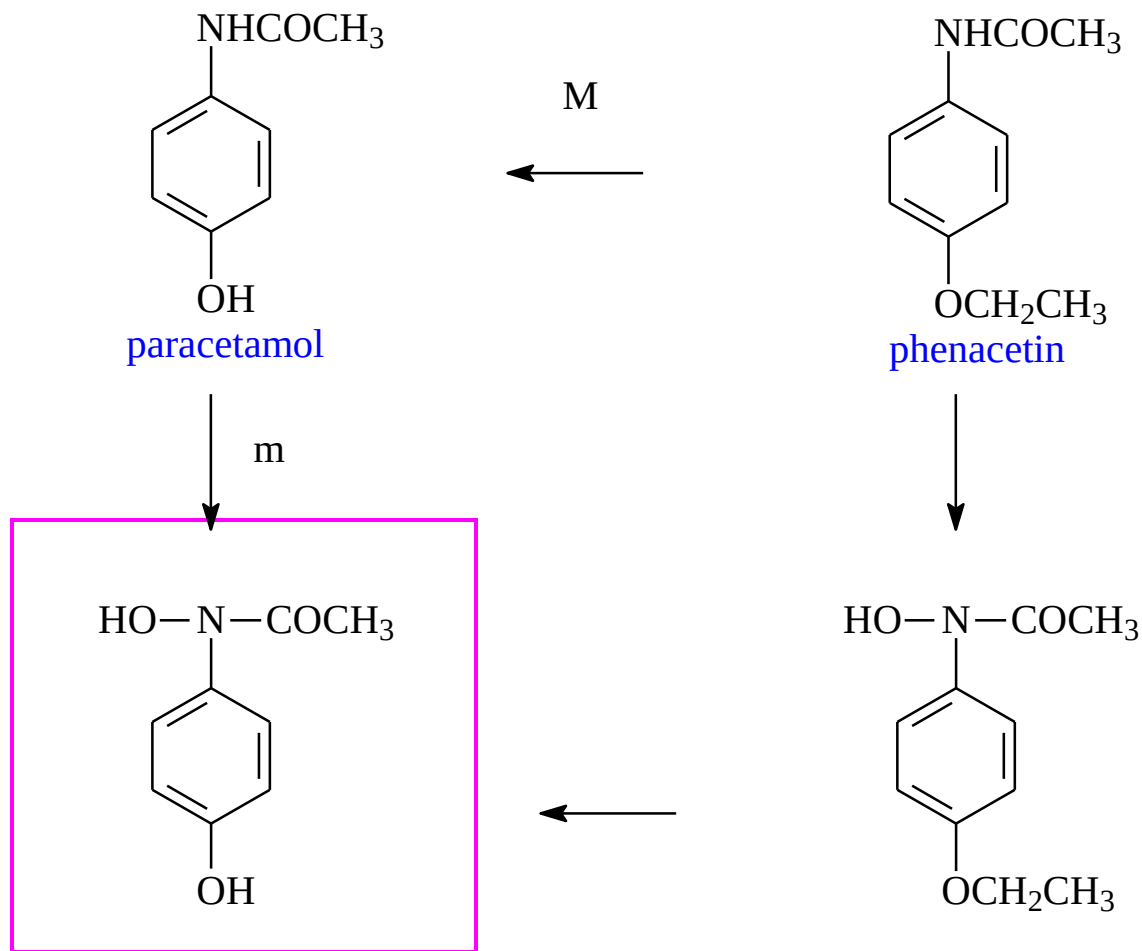
Μεταβολίζεται κυρίως με σχηματισμό Ο-γλυκουρονιδίου (ενήλικες 40-67%) ή θειικού εστέρα (παιδιά), που αποβάλλονται στα ούρα.



toxicity

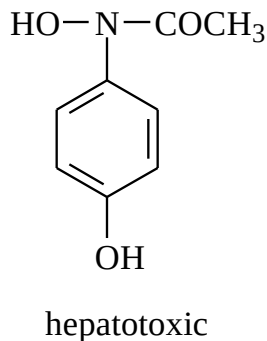


glucuronate

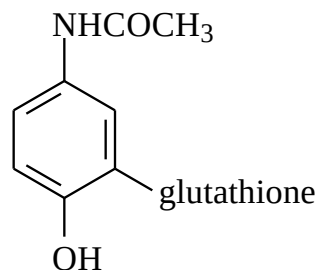


Ένα μικρό ποσοστό (5–15%) οξειδώνεται (CYP2E1 και CYP3A4) προς ***N*-υδροξυαμίδιο** (rate-limiting step) που θα οξειδωθεί περαιτέρω προς την **ηπατοτοξική *N*-ακετυλο-π-βενζοκινονιμίνη**.

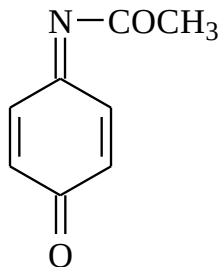
Η τοξική **N-ακετυλο-π-κινονιμίνη (NAPQI)** συζεύγνυται με ηπατική γλουταθειόνη και αποβάλλεται από τους νεφρούς



...όταν η γλουταθειόνη εξαντλείται η NAPQI αντιδρά με πυρηνόφιλες ομάδες μακρομορίων, πρωτεϊνών, λιπιδίων, DNA => μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, ηπατική νέκρωση, νεφρική ανεπάρκεια, υπογλυκαιμικό κώμα.

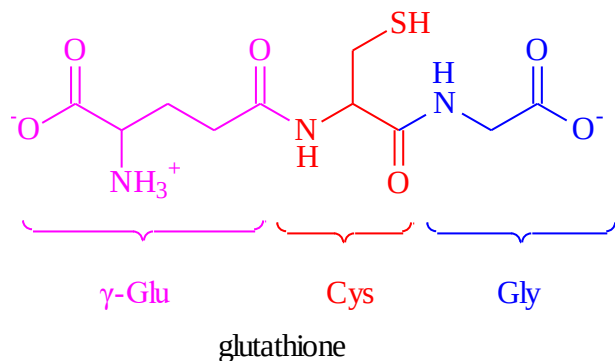
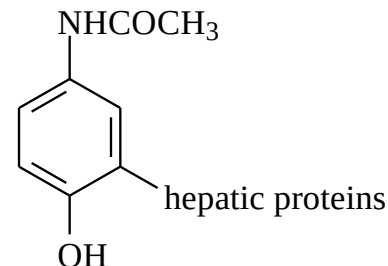


glutathione

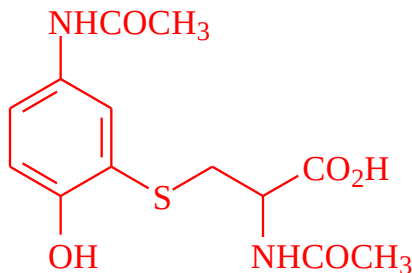


toxic

hepatic proteins



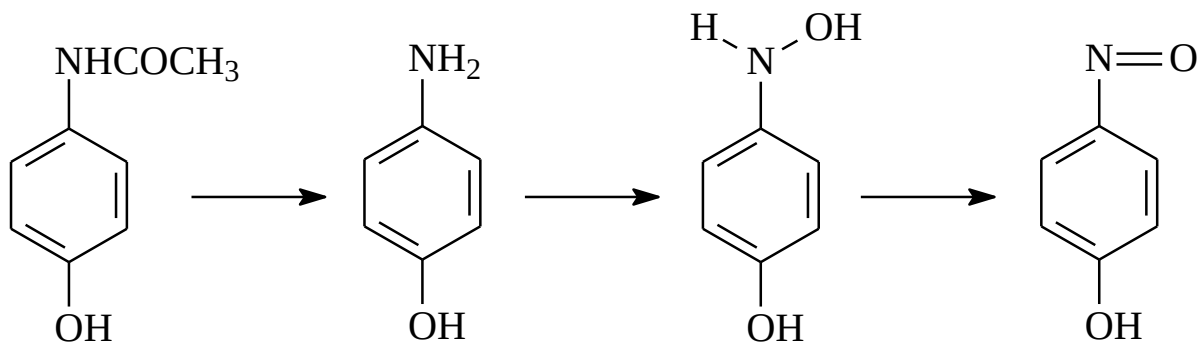
N-acetylcysteine



Αντίδοτο: N-ακετυλοκυστεΐνη

Πρόδρομο μόριο βιοσύνθεσης της γλουταθειόνης και ικανό για το σχηματισμό μη τοξικού προϊόντος σύζευξης, που αποβάλλεται στα ούρα.

Πρέπει να χορηγηθεί κατά τις πρώτες λίγες (8-10) ώρες.



Με υδρόλυση του *N*-υδροξυαμιδίου και *N*-οξείδωση παράγονται επίσης τοξικοί μεταβολίτες (μεθαιμοσφαιριναιμία, αιμολυτική αναιμία)



Στις ΗΠΑ και Ευρώπη η ηπατοτοξικότητα από υπέρβαση δοσολογίας (overdose) της παρακεταμόλης αποτελεί τη συχνότερη αιτία έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας.

[το 39% των περιστατικών σύμφωνα με κλινική μελέτη: *Ann. Intern. Med.* 137, 947-954 (2002)]

Μπορεί να εμφανισθεί ακόμη και σε θεραπευτική δοσολογία, κάτω από ορισμένες συνθήκες: χρόνια κατανάλωση αλκοόλ, συγχορήγηση άλλων φαρμάκων που δρουν ως ενζυμικοί επαγωγείς, κακή διατροφή που μειώνει τα αποθέματα των αποτοξινωτικών θειολών του ήπατος.

Η κατανάλωση αλκοόλ ενισχύει σημαντικά την τοξικότητα με ποικιλία μηχανισμών - κυρίως με ενζυμική επαγωγή (CYP2E1) που αυξάνει σημαντικά τον $t_{1/2}$ του φαρμάκου (από 7 σε 37 ώρες)

ΜΣΑΦ – ΜΗΣΥΦΑ???

ΟΞΕΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ: αμυντικός μηχανισμός έναντι βλάβης ή προσβολής των ιστών

Χαρακτηρίζεται από:

- **Ερύθημα** (διαστολή τριχοειδών αγγείων)
- **Αύξηση της θερμοκρασίας** (αγγειοδιαστολή)
- **Πόνος** (υπεραλγησία, ενεργοποίηση nociceptors)
- **Οίδημα** (αύξηση διαπερατότητας των αγγείων, διαπίδυση πρωτεϊνών από τα τριχοειδή)
- **Μείωση/απώλεια λειτουργικότητας**

ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ πχ ρευματοειδής αρθρίτιδα

άμεσα

ανακούφιση του πόνου
ελάττωση της φλεγμονής

μακροχρόνια

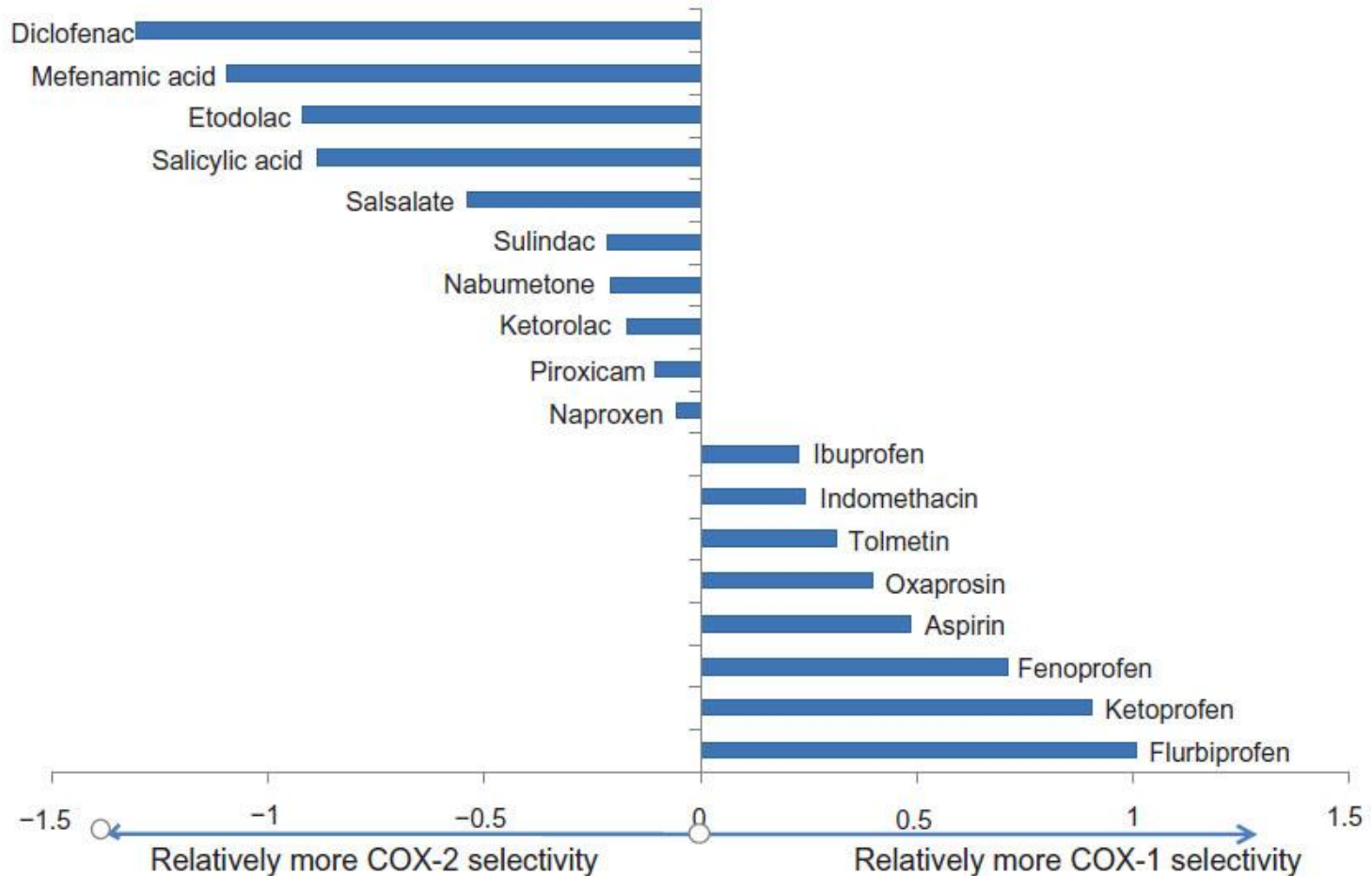
διακοπή της εξέλιξης
διατήρηση λειτουργικότητας μυών/αρθρώσεων

Αντιμετώπιση.....

άσκηση, φυσικοθεραπεία, επιμόρφωση

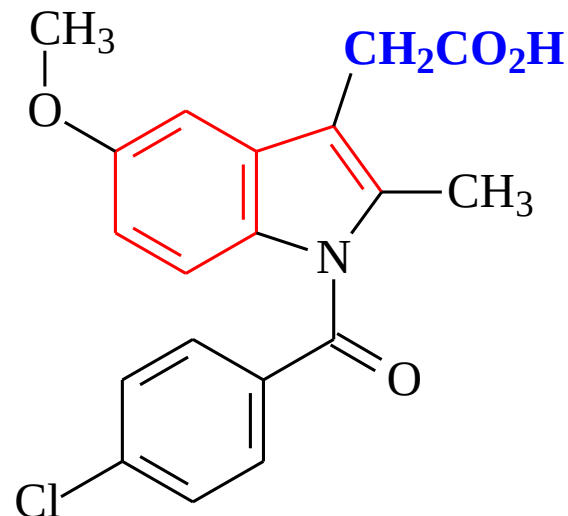
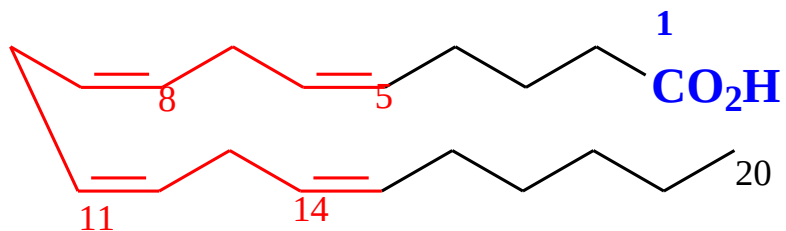
χορήγηση φαρμάκων:

- μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών
- τροποποιητικών ρευματικών νόσων
- κορτικοστεροειδών
- ανοσοκατασταλτικών



ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ

Μεταξύ των επαγωγέων της φλεγμονής (ισταμίνη, PAF, κυτοκίνες, NO) **σημαντικό ρόλο παίζουν τα εικοσανοειδή**. Τα παλαιότερα ΜΣΑΦ αναστέλλουν ισχυρότερα την COX-1. Σταδιακά αναπτύχθηκαν σχετικά εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2.



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

Αναλγητική δράση

- Αναστολή παραγωγής προσταγλανδινών φλεγμαίνουσας περιοχής (πχ εσωτερικό άρθρωσης) που συμμετέχουν στο αίσθημα του πόνου: μείωση ουδού των nociceptors, διέγερση νωτιαίων νεύρων, ενίσχυση της δράσης των ενδογενών παραγόντων πόνου (βραδυκινίνης).
- Αναστολή διαστολής εγκεφαλικών αγγείων προκαλούμενης από προσταγλανδίνες

Αντιπυρετική δράση

•Αναστολή της βιοσύνθεσης 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 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



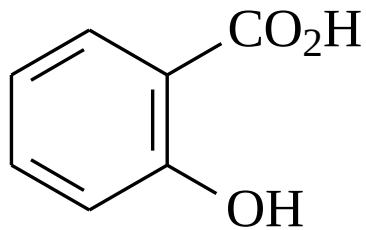
Σημαντικότερες / συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ΜΣΑΦ

- ✓ **Γαστρικό επιθήλιο:** αναστολή προστατευτικών PG, συνεισφέρει η ερεθιστική δράση των όξινων ΜΣΑΦ επί του βλεννογόνου => **δυσπεψία, γαστρίτιδα, γαστρική αιμορραγία, έλκος.**
- ✓ **Καρδιαγγειακό:** η αναστολή σύνθεσης του **TXA2** στα αιμοπετάλια μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει **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**

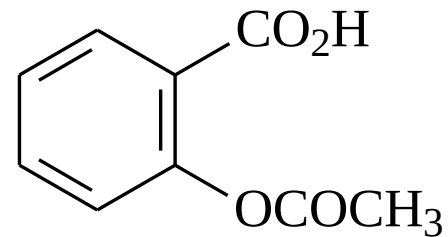
Παράγωγα σαλικυλικού οξέος



Salix alba



salicylic acid

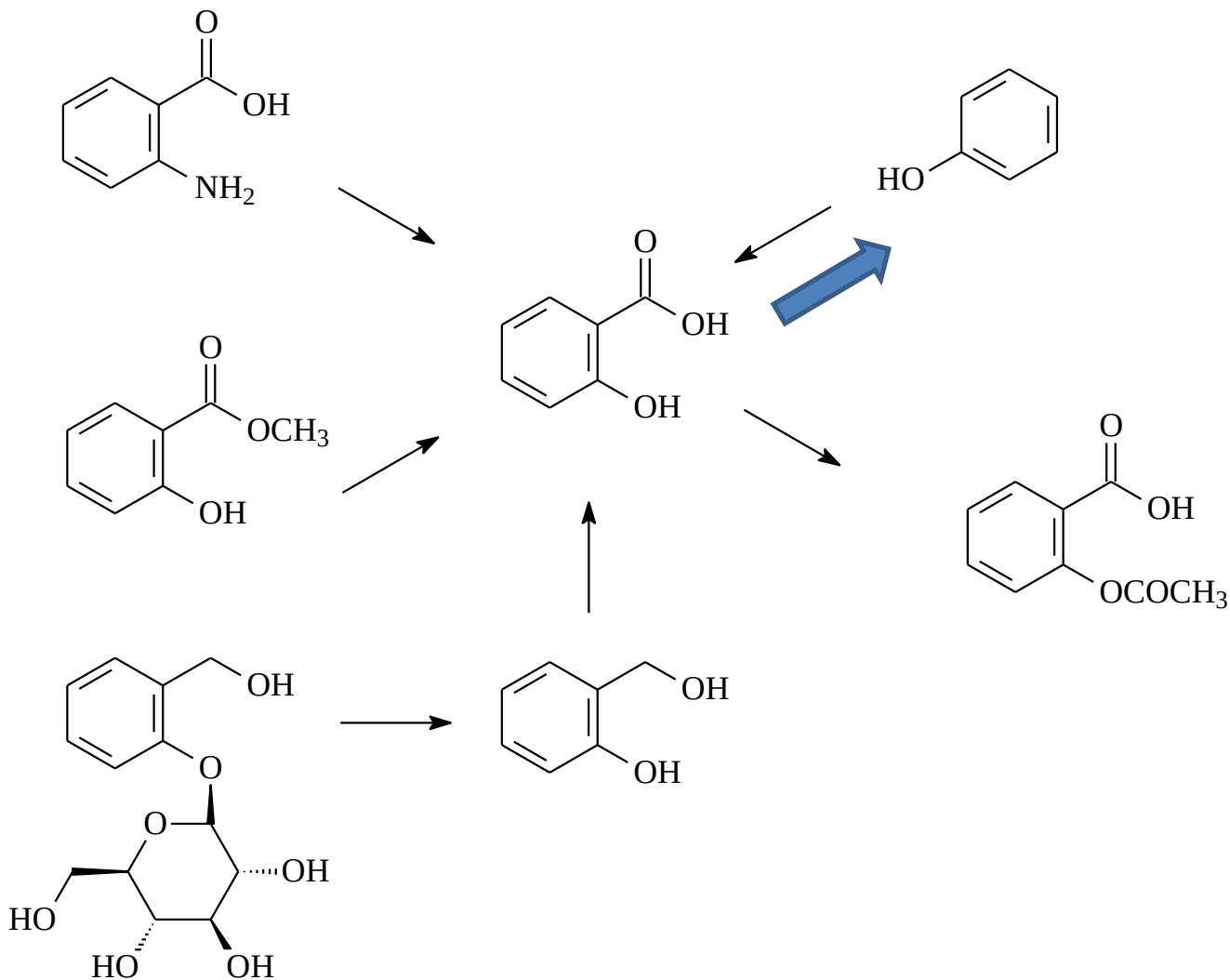


acetylsalicylic acid



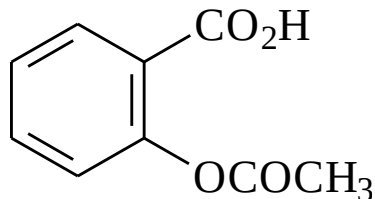
Τα σαλικυλικά «ανακαλύφθηκαν» το 1838, όμως η ακετυλίωση του φαινολικού υδροξυλίου, που έγινε στο τέλος του 19^{ου} αιώνα, ενίσχυσε σημαντικά την θεραπευτική αξία τους.

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
- ✓ Αντιφλεγμονώδεις (αρθρίτιδα, οστεοαρθρίτιδα)
- ✓ Αντιθρομβωτικό σε μικρή δοσολογία
- ✓ ουρικοαπεκρτικό
- ✓ προστατευτικό (έναντι καρκίνου παχέος εντέρου, νευροφλεγμονής Alzheimer)
- ✓ παράγωγα του 5-αμινοσαλικυλικού οξέος (**mezalamine**, **sulfasalazine**) χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της νόσου του Crohn.

Η χορηγούμενη δοσολογία διαφέρει σημαντικά

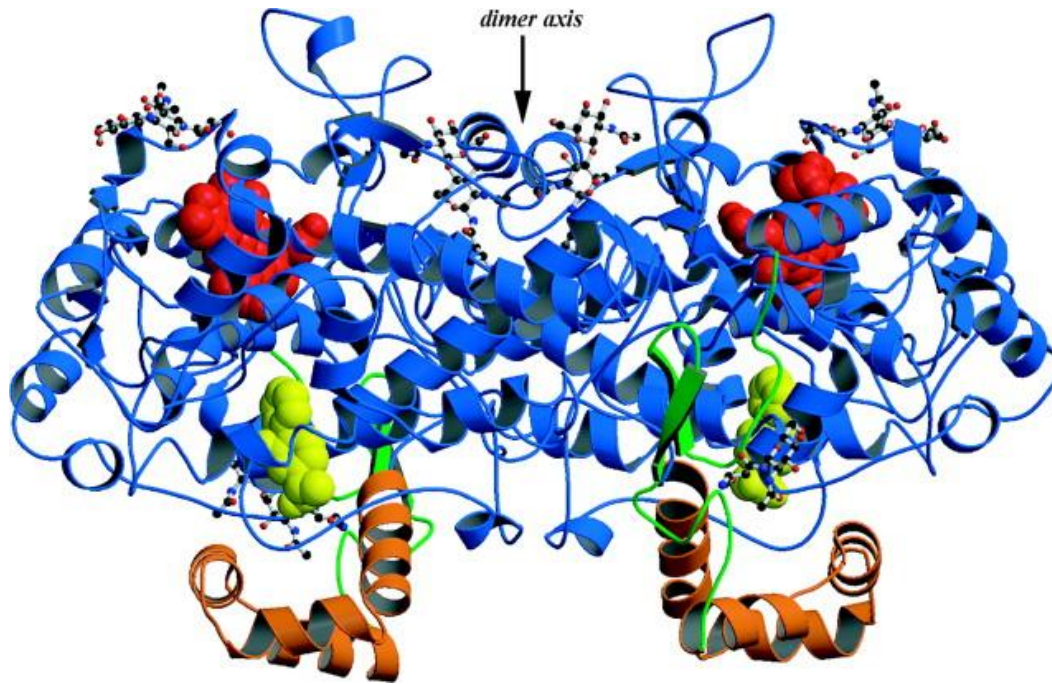
- ως αναλγητικό (325-650 mg/4 ώρες)
- κατά της αρθρίτιδας και αρθρικών παθήσεων (3.2-6 g/ημέρα)

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 επιτυγχάνεται πλήρης «αναστολή» του σχηματισμού TXA_2*

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

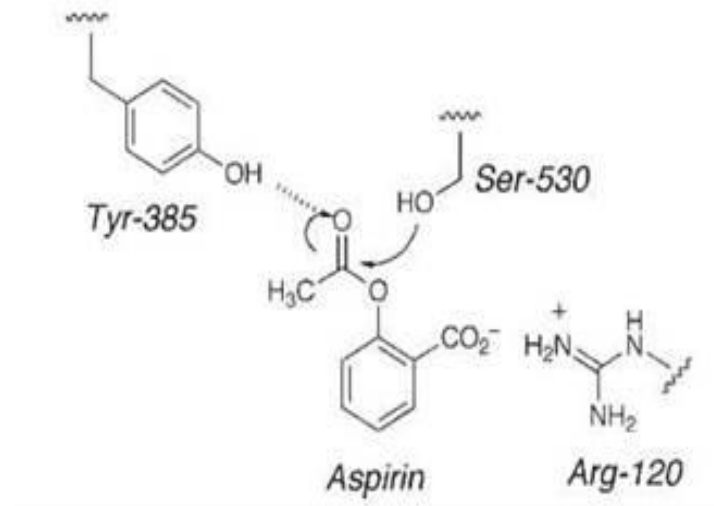


Οι **COX** είναι ομοδιμερή ένζυμα, που αλληλεπιδρούν με τη κυτταρική μεμβράνη. Η δέσμευση αναστολέα στο ενεργό κέντρο του ενός πρωτομερούς (με κίτρινο) εμποδίζει τη φυσιολογική λειτουργία και του άλλου πρωτομερούς. Με μπλε χρώμα φαίνεται η καταλυτική περιοχή, με πράσινο η περιοχή αλληλεπίδρασης με τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα με κόκκινο τα μόρια της αίμης.

Η ασπιρίνη ακετυλιώνει την Ser 529 και αναστέλλει την βιοσύνθεση του TXA_2 , ενώ δεν επηρεάζει ιδιαίτερα την βιοσύνθεση της PGI_2 που είναι COX2 εξαρτώμενη

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

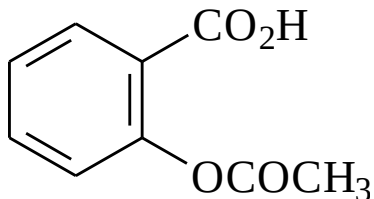


Η ακετυλίωση πρωτεϊνών και πεπτιδίων της κυκλοφορίας

πιθανά ευθύνονται για αντιδράσεις υπερευαισθησίας

- **Σημαντικές παρενέργειες από το γαστρεντερικό:** δυσπεψία, πόνος, έλκη – (+αναλγησία). Η ερεθιστική δράση στο γαστρικό βλεννογόνο οφείλεται κυρίως 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





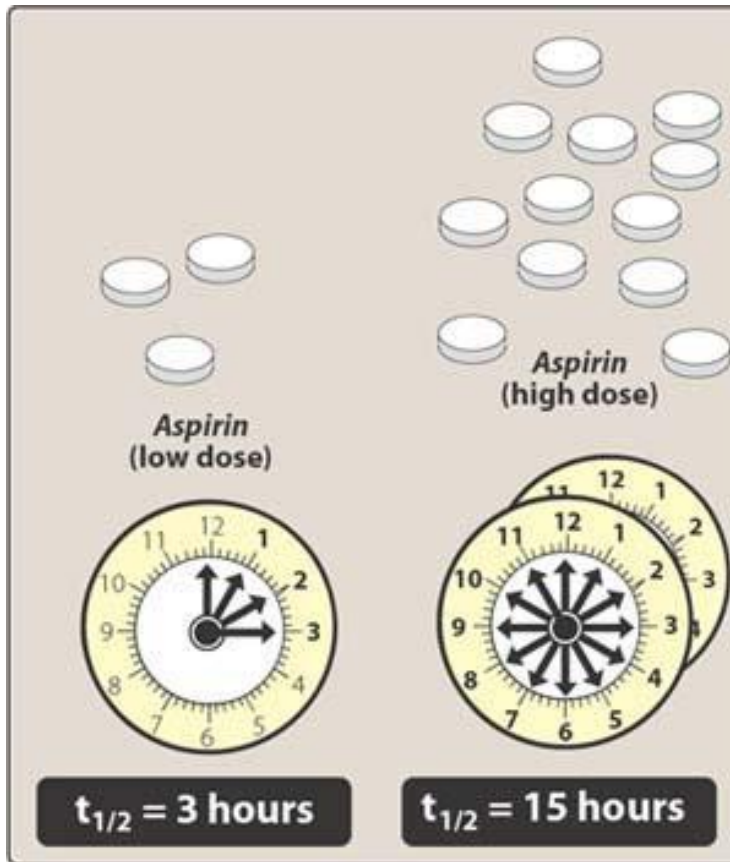
pK_a : 3.5

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 συγχρηγούμενα ανιονικά φάρμακα, που συνδέονται με αλβουμίνη

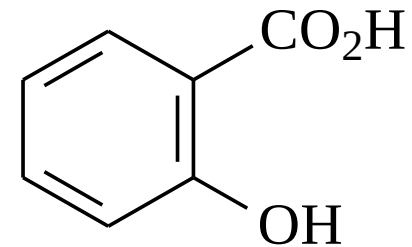
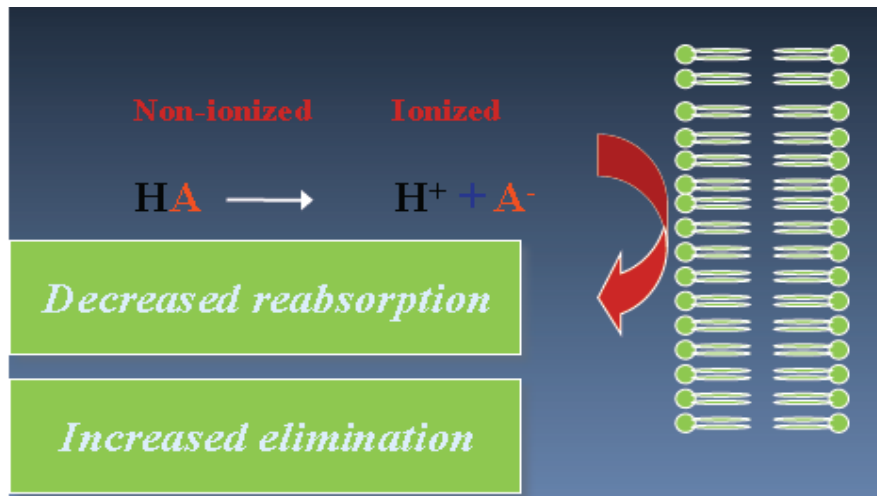




Η χορήγηση υψηλών δόσεων ασπιρίνης (θεραπεία αρθρίτιδας, πρώτες μέρες πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου) **πενταπλασιάζει τον χρόνο ημιζωής**, λόγω κορεσμού των μεταβολικών ενζύμων

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

Αλκαλοποίηση των ούρων (pH 5 $\rightarrow$ 8) αυξάνει την απέκκριση του σαλικυλικού ανιόντος (3% $\rightarrow$ 80% της δόσης), επειδή μειώνει την επαναπορρόφηση από τα νεφρικά σωληνάκια, που αφορά μόνο το αδιάστατο μόριο.

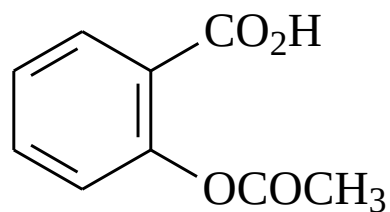


pka: 3.5

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)

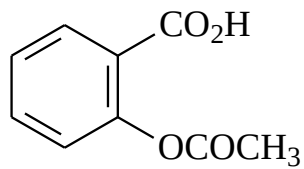
Υπογλυκαιμικά σουλφοναμίδια (σοβαρή υπογλυκαιμία)

Συγχορήγηση υψηλών δόσεων σαλικυλικών με ουρικοαπεκκριτικά φάρμακα

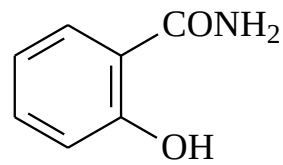
Ανταγωνιστές αλδοστερόνης (ανεπαρκής διουρητική δράση)

Κορτικοστεροειδή (ελαττώνουν τα επίπεδα σαλικυλικών)

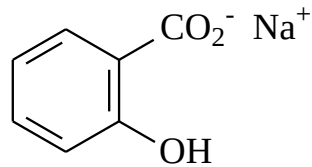
Αντιδράσεις υπερευαισθησίας



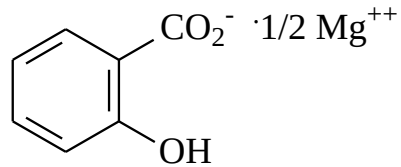
acetylsalicylic acid



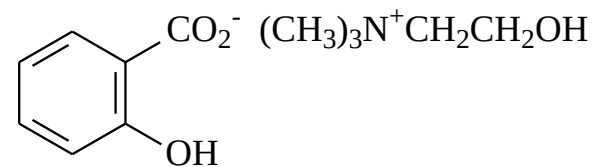
salicylamide



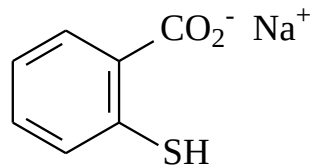
sodium salicylate



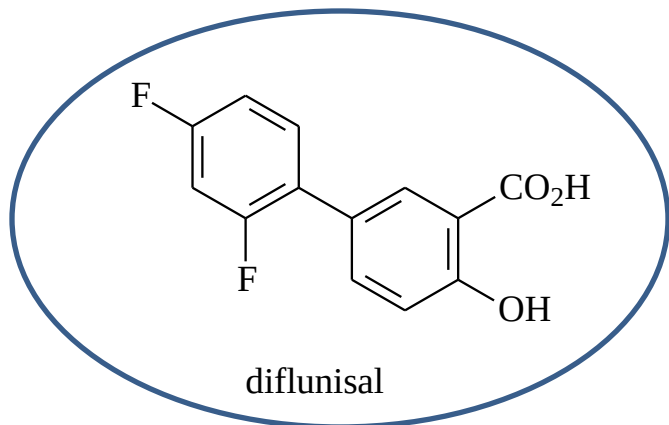
magnesium salicylate



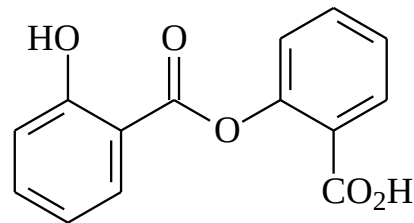
choline salicylate



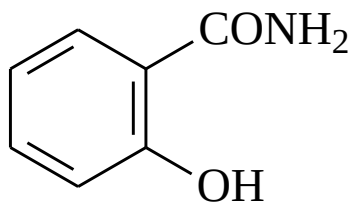
sodium thiosalicylate



diflunisal



salsalate



salicylamide

Σημαντικά μειωμένη οξύτητα έναντι των υπόλοιπων σαλικυλικών

Χαμηλή υδατοδιαλυτότητα

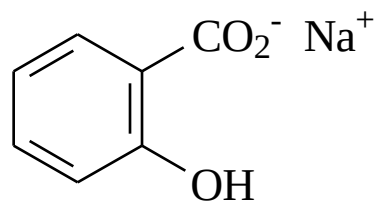
Απορροφάται από το γαστρεντερικό σύστημα και μεταβολίζεται ταχέως

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

Εύκολη διέλευση στο ΚΝΣ

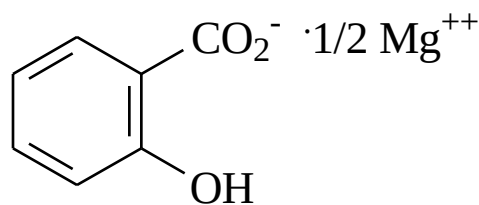
- Διαθέτει ικανοποιητική αναλγητική/αντιπυρετική αλλά όχι αντιφλεγμονώδη δράση
- Περιορισμένη χρήση ως αναλγητικό (325-650 mg/ημέρα)

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



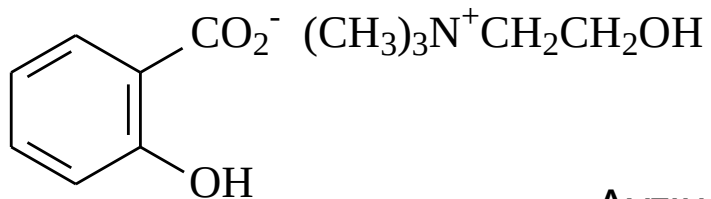
sodium salicylate

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



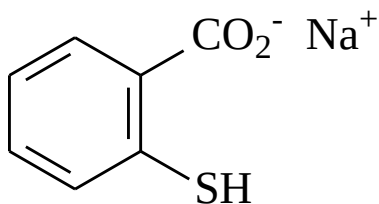
magnesium salicylate

Προσοχή στη χορήγηση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια



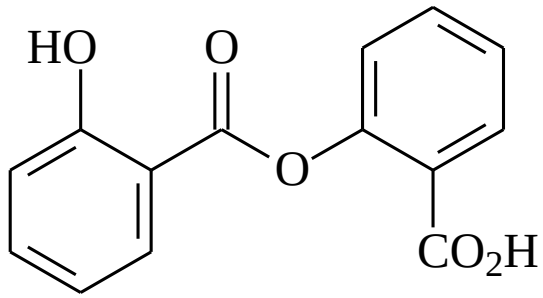
choline salicylate

Αντιμετώπιση νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας



sodium thiosalicylate

Ενδομυϊκή χορήγηση σε ρευματικό πυρετό,
μυϊκούς πόνους, οξεία αρθρίτιδα



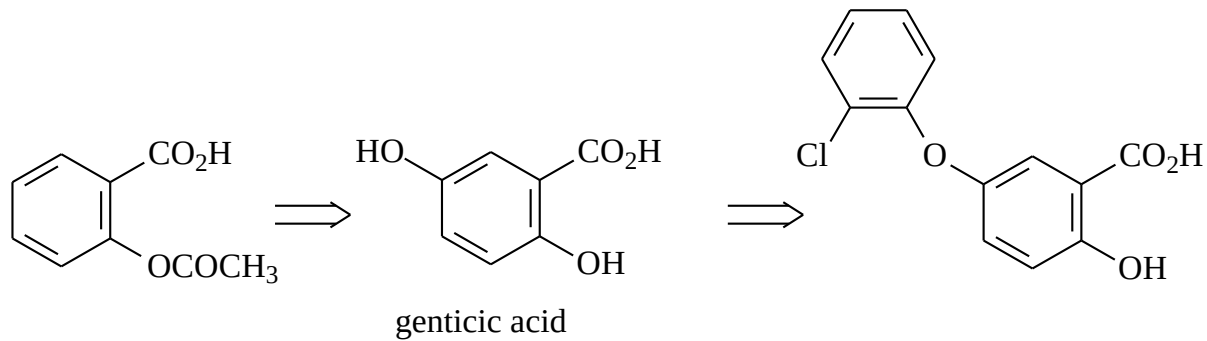
salsalate

Αδιάλυτο στο γαστρικό υγρό, διαλύεται στο λεπτό έντερο

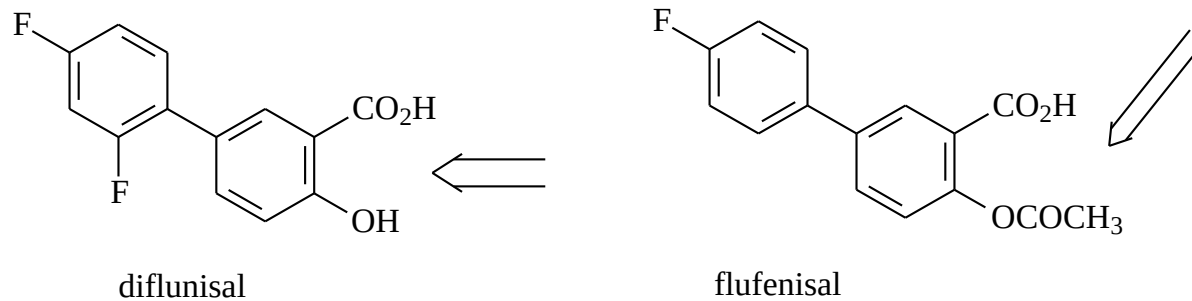
Δεν προκαλεί αιμορραγικά φαινόμενα στο γαστρεντερικό σύστημα

Υπάρχει καλύτερη ασπιρίνη???

- **genticic acid**: ισχυρότερη αναλγητική δράση, λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες
- μεγαλύτερος $t_{1/2}$

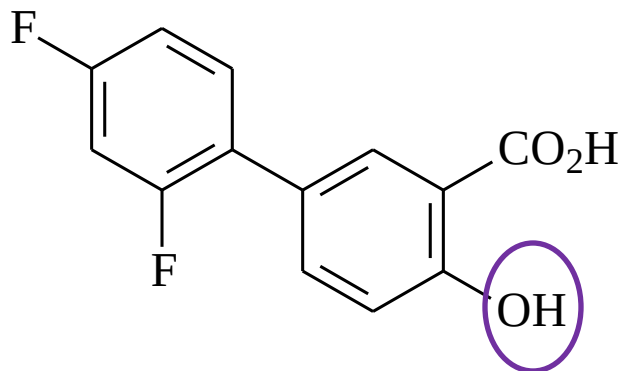


50 X σαλικυλικό
οξύ



- αντιστρεπτή
αναστολή
- ισχυρότερη δράση
- ϕ/κ

Χρόνια τοξικότητα



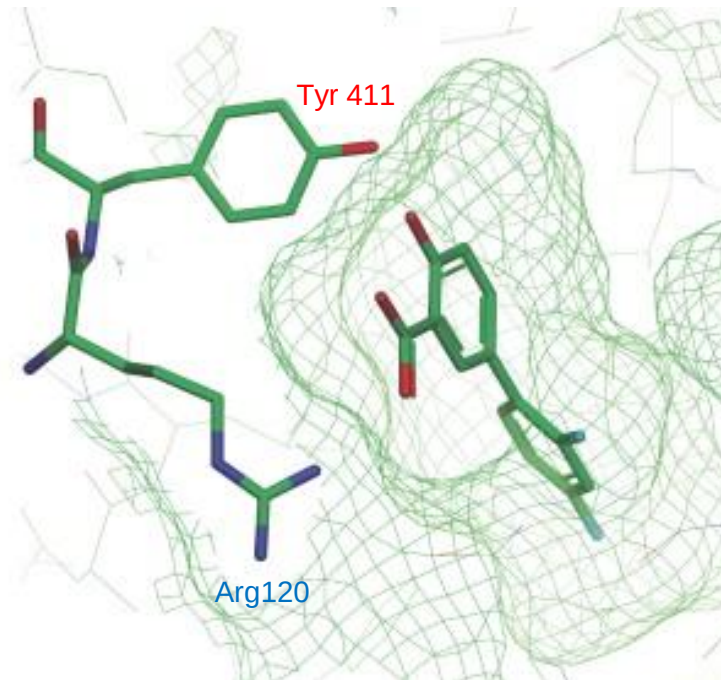
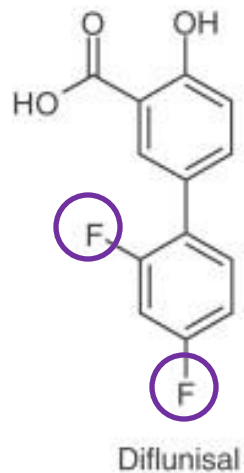
diflunisal



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

Λιγότερες (90%) παρενέργειες από γαστρεντερικό

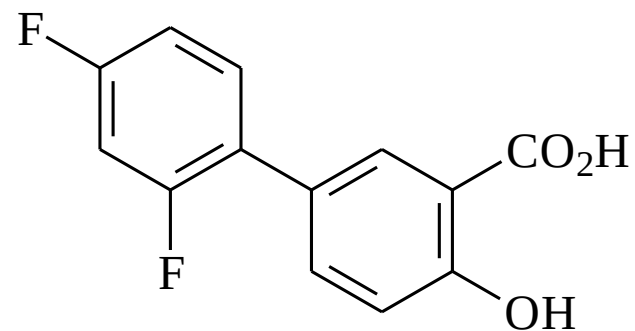
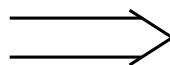
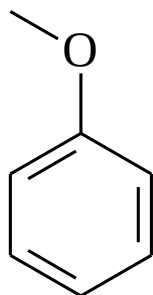
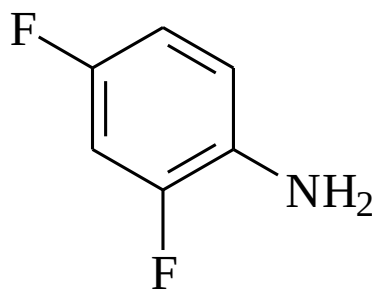
- Ανταγωνιστικός **αντιστρεπτός** αναστολέας της βιοσύνθεσης των PG
- Μη εκλεκτικός αναστολέας
- Δεν δίνει αντιδράσεις *trans*-εστεροποίησης
- **Δεν επηρεάζει την συγκόλληση των αιμοπεταλίων**



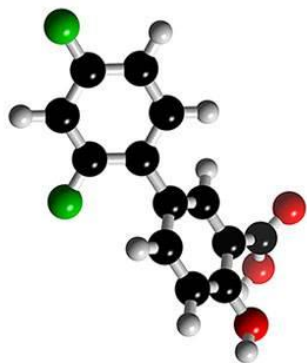
Ο ρόλος των φθορίων στο diflunisal

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

π-F: για μεταβολική σταθεροποίηση του φαρμάκου

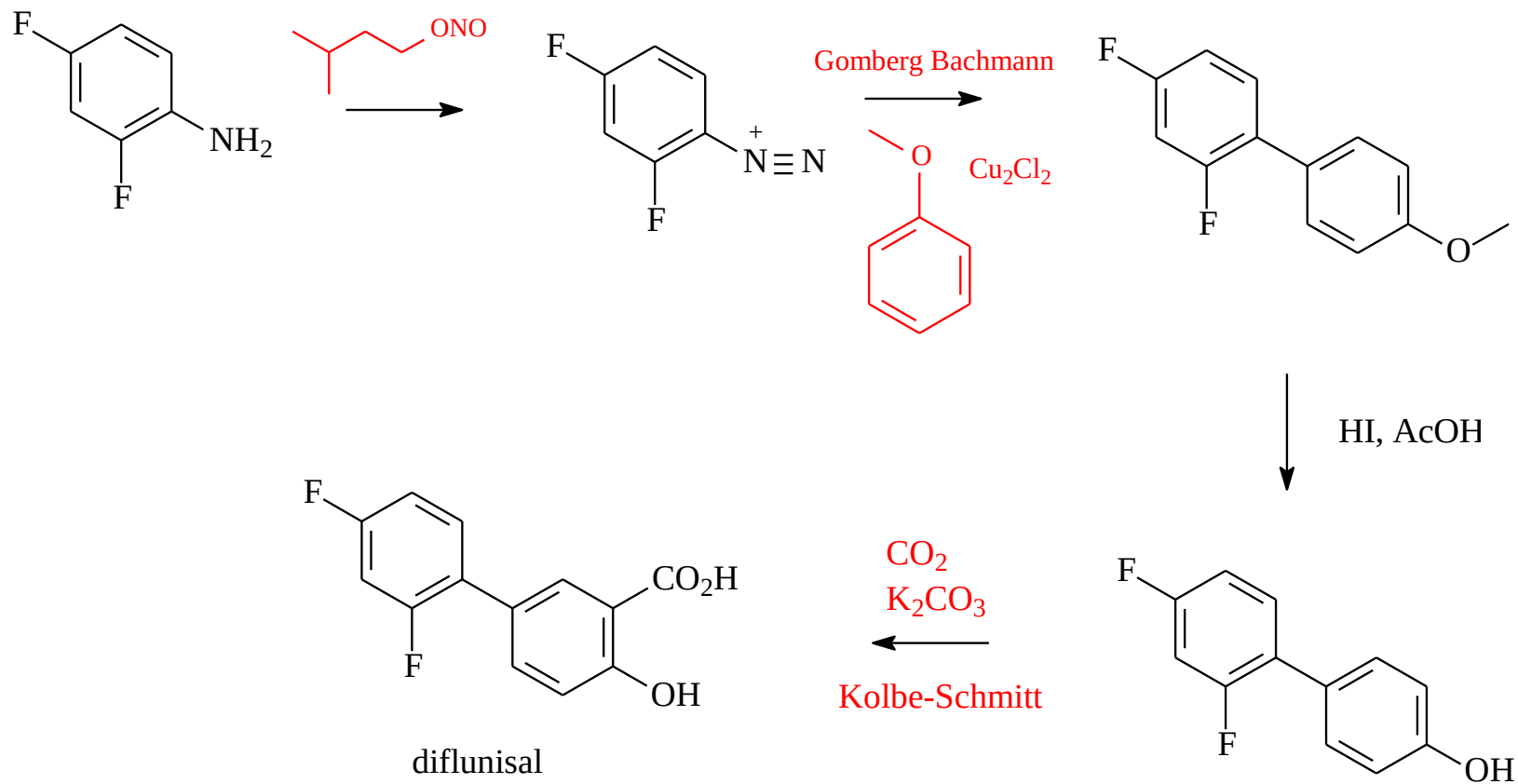


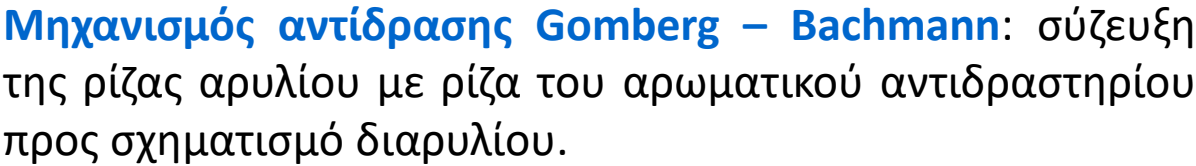
diflunisal

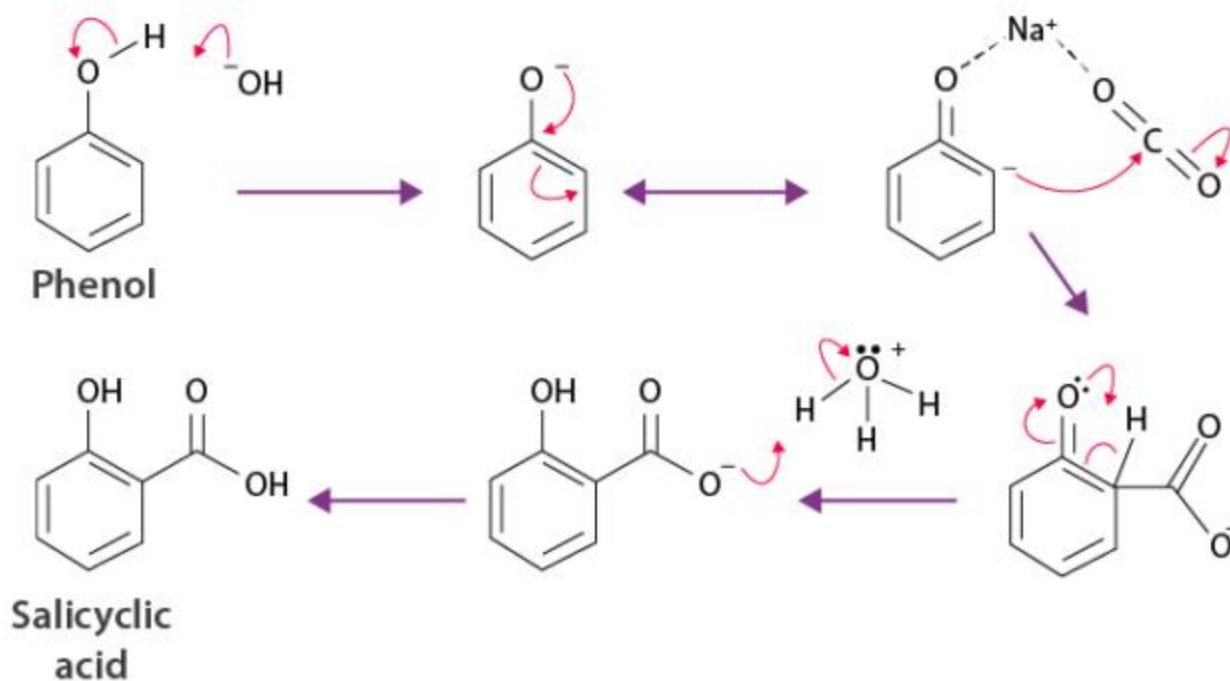


5-(2,4-διφθοροφαινυλο)σαλικυλικό οξύ

Gomberg- Bachmann
Kolbe -Schmitt

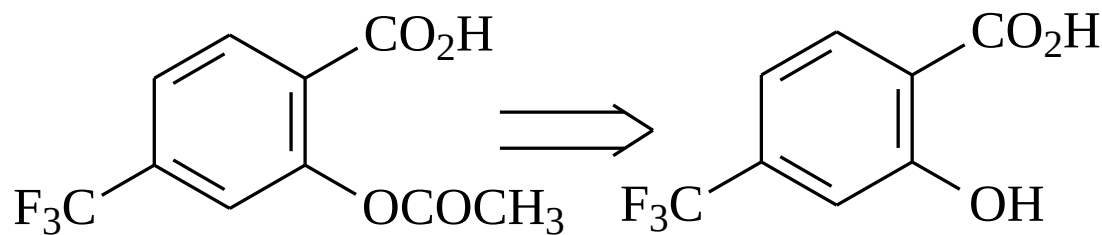






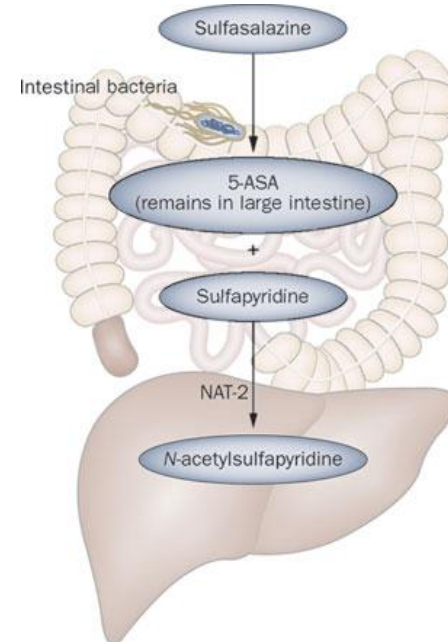
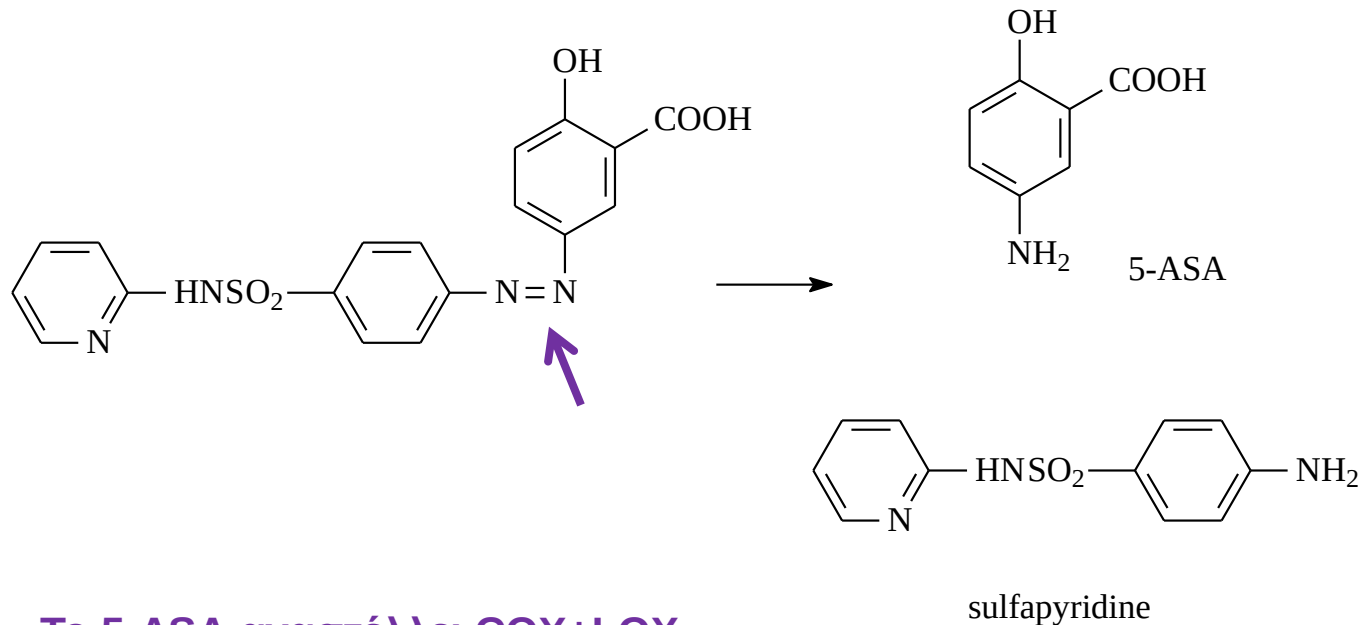
Μηχανισμός αντίδρασης Kolbe –Schmitt: ηλεκτρονιόφιλη προσθήκη του φαινολικού ανιόντος επί του διοξειδίου

2-ακετυλοξυ-4-(τριφθορομεθυλο)βενζοϊκό οξύ, Triflusal:
ένα παράγωγο σπιρίνης με ενδιαφέρουσα αντιπηκτική δράση



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

- Αναστέλλει **εκλεκτικά την COX-1 των αιμοπεταλίων**, ασθενέστερα από την ασπιρίνη.
- Μεταβολίζεται σύντομα προς το δραστικό και σταθερό 2-υδροξυ-4-τριφθορομεθυλοβενζοϊκό οξύ ($t_{1/2}$ =40h).
- **Αναστολέας της PDE3** αυξάνει το c-AMP και αναστέλλει τον σχηματισμό θρόμβου.

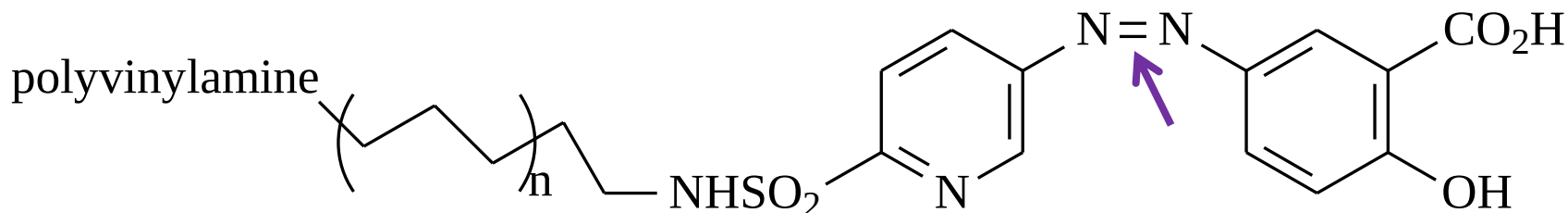


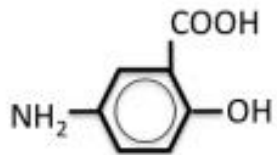
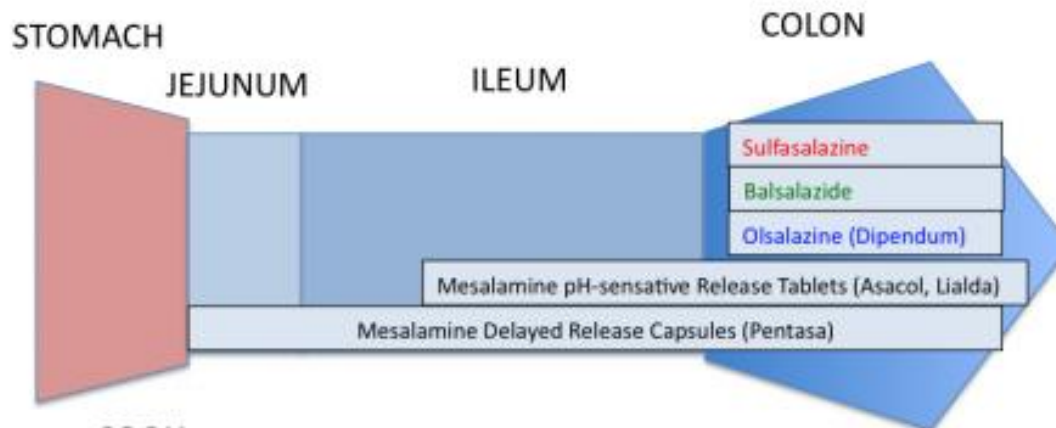
Το 5-ASA αναστέλλει COX+LOX

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)

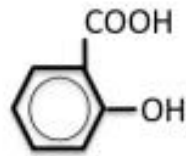
Polyvinylamine και άλλα παράγωγα ASA



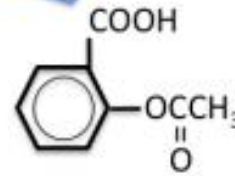


5-ASA

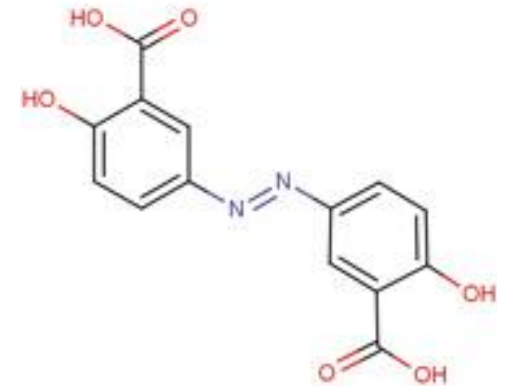
(5-Acetylaminosalicylic acid)
Mesalamine



Salicylate



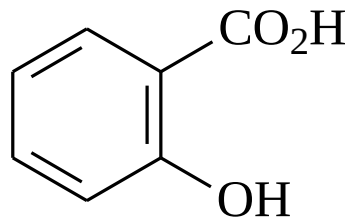
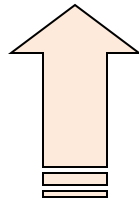
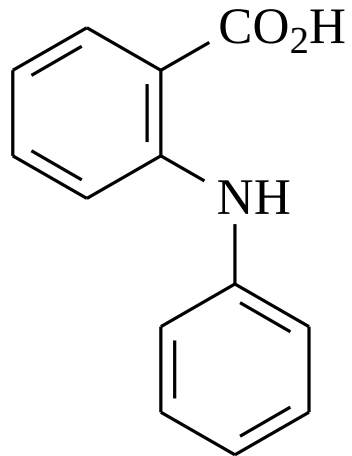
Aspirin



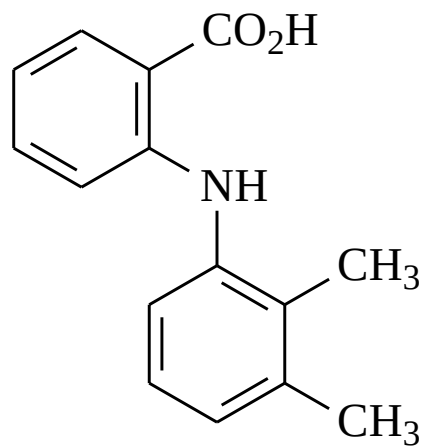
Olsalazine

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

N-ΑΡΥΛΟΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΑ ΟΞΕΑ

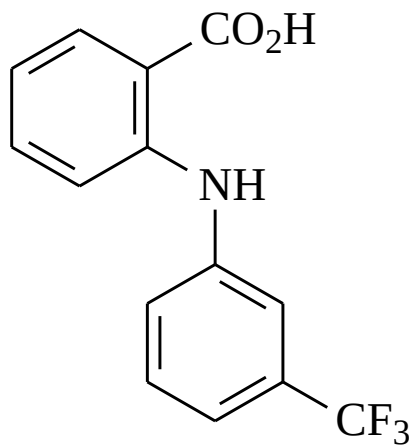


salicylic acid



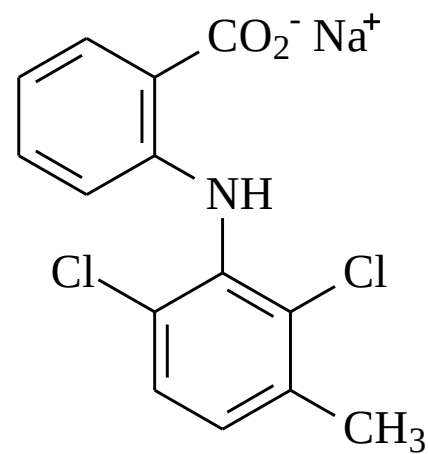
mefenamic acid

Αναλγητικό με μέτρια
αντιφλεγμονώδη δράση



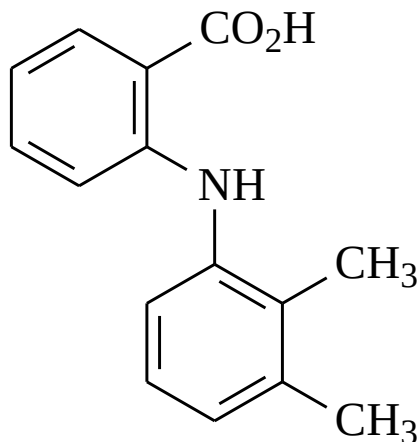
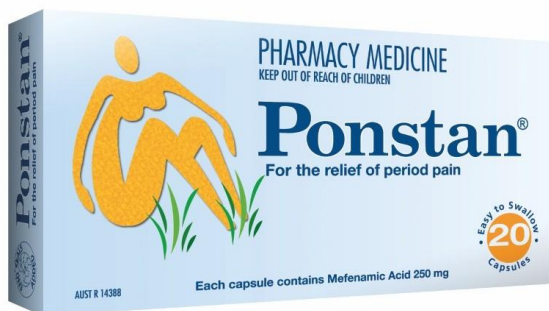
flufenamic acid

Σχετικά καλύτερο
αντιφλεγμονώδες



sodium meclofenamate

Αντιφλεγμονώδες &
αναλγητικό



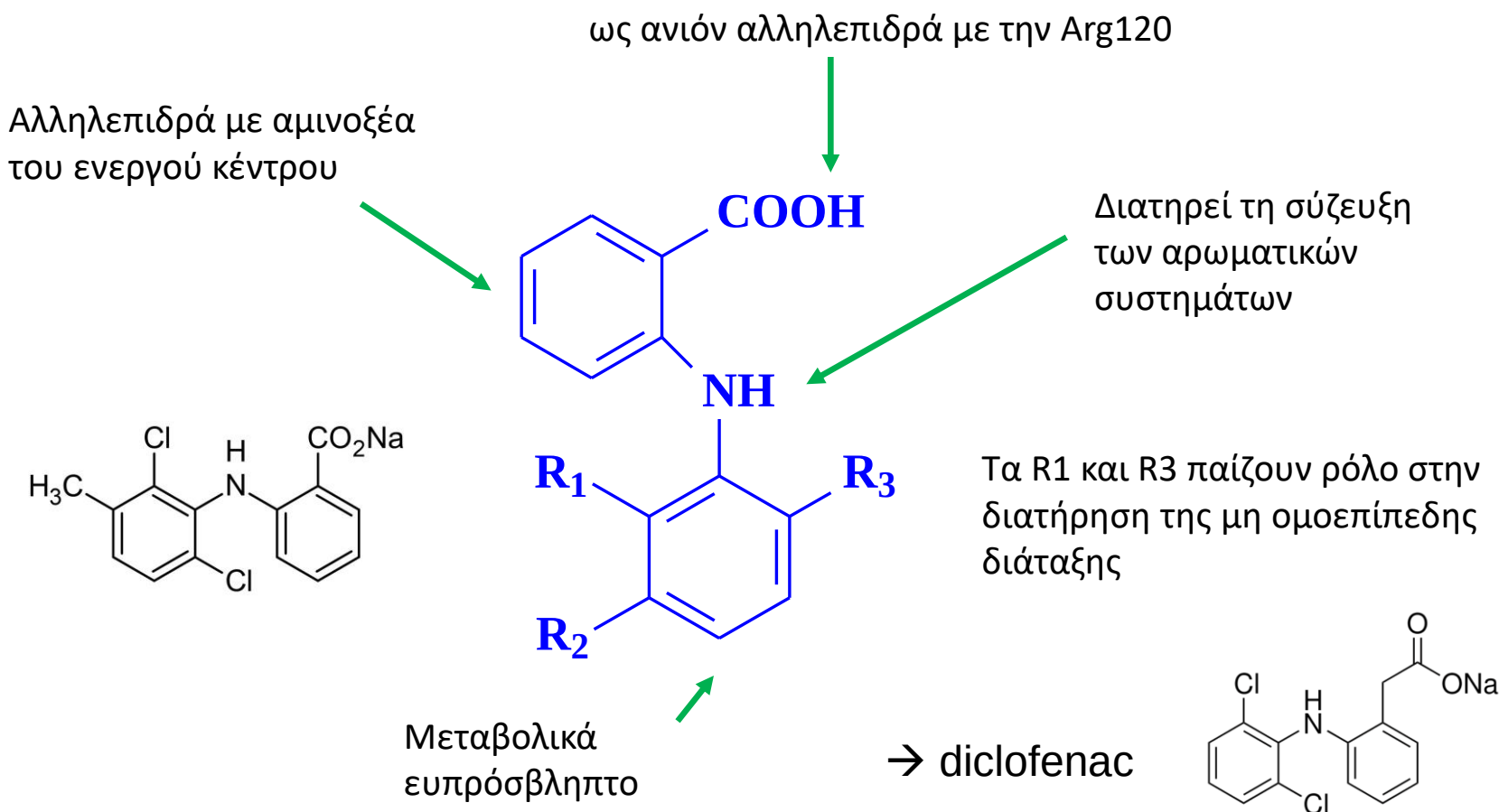
mefenamic acid

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

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 2,3,6-τρισυποκατεστημένο meclofenamic acid είναι δραστικότερο από το 2,3-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.