

# Krónikus fájdalmakban alkalmazott NSAID terápia szempontjai

*Dr. Hodinka László PhD*

Országos Mozgásszervi Intézet

# Tartalom

- A nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek, NSAD meghatározása
- A prostanoidok szerepe a fájdalomkeltésben – a prostaglandin történet
- A ciklooxygenáz-történet
- A nem-ciklooxygenáz alapú fájdalom-mechanizmusok
- A NSAID-ok spektruma – farmakológia, hatásosság és biztonságosság
- NSAID alkalmazási ajánlások
- Új NSAID-ok fejlesztése

# A NSAID definíció

A nem szteroid gyulladáscsökkentők, rövidítve NSAID-ok (NonSteroidal Anti-Inflammatory Drugs) olyan gyulladáscsökkentő szerek, amelyek kémiaailag nem szteránvázasak, ezáltal hatásukat nem a szteroid hormonok receptorain fejtik ki.

A NSAID paradoxon: a meghatározás két nem-tulajdonságon alapszik: nem szteroidok és nem a kortikoszteroid receptoron hatnak.

Elvárt hatásukat tekintve egy további követelmény: legyenek gyulladáscsökkentők.

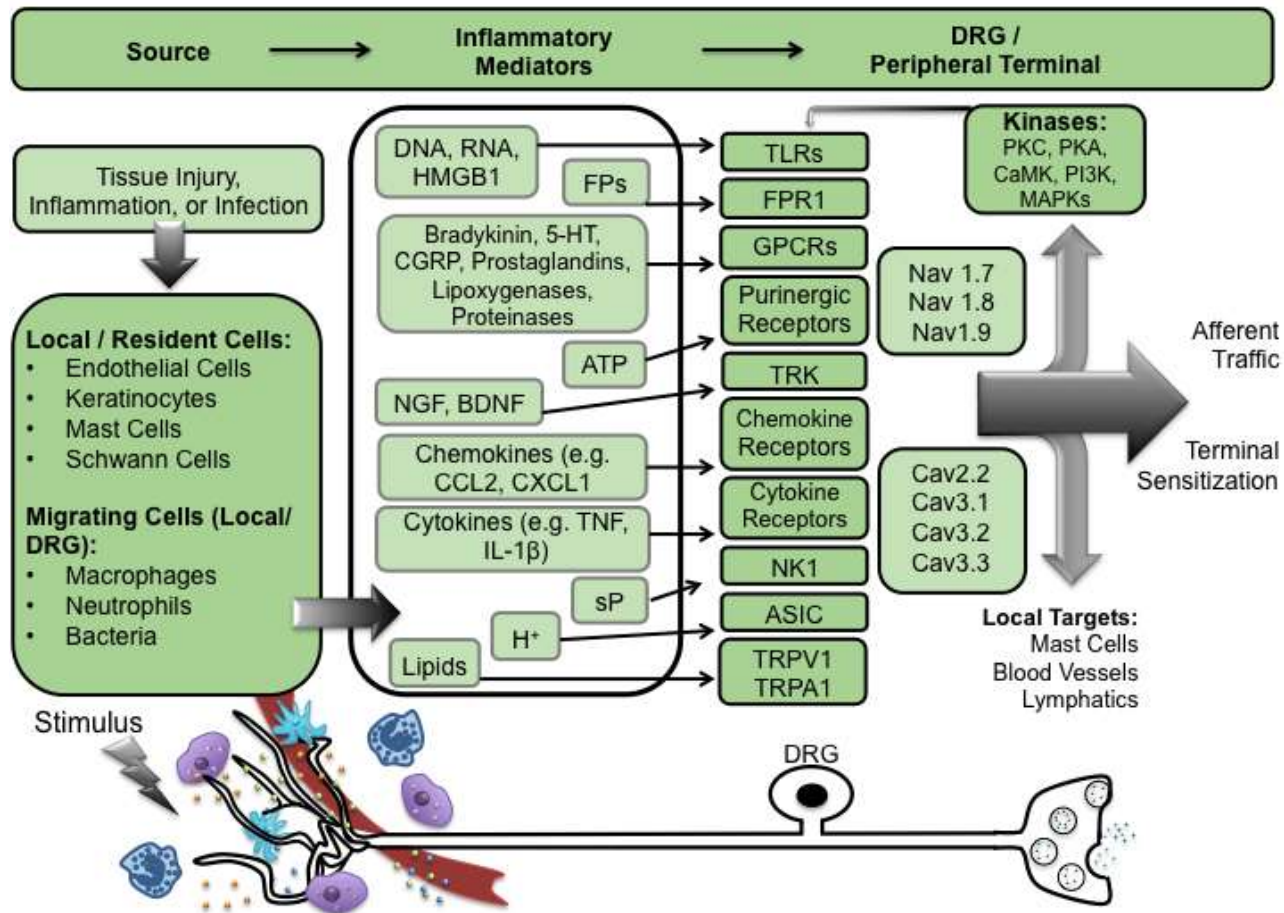
# A NSAID-ok felfedezésének és fejlesztésük szakaszai

Empirikus szakasz: természeti alapokon nyugvó, tapasztalati és hipotetikus gyógyszerválasztások.

Új kémiai ismereteken alapuló, tervezett, majd magasabb szintű „designer drug development”.

Mesterséges intelligencia segítségével zajló, magas szintű informatikai eszközök igénybevételével végzett, „automatikus” gyógyszerfejlesztés és gyártási technológia.

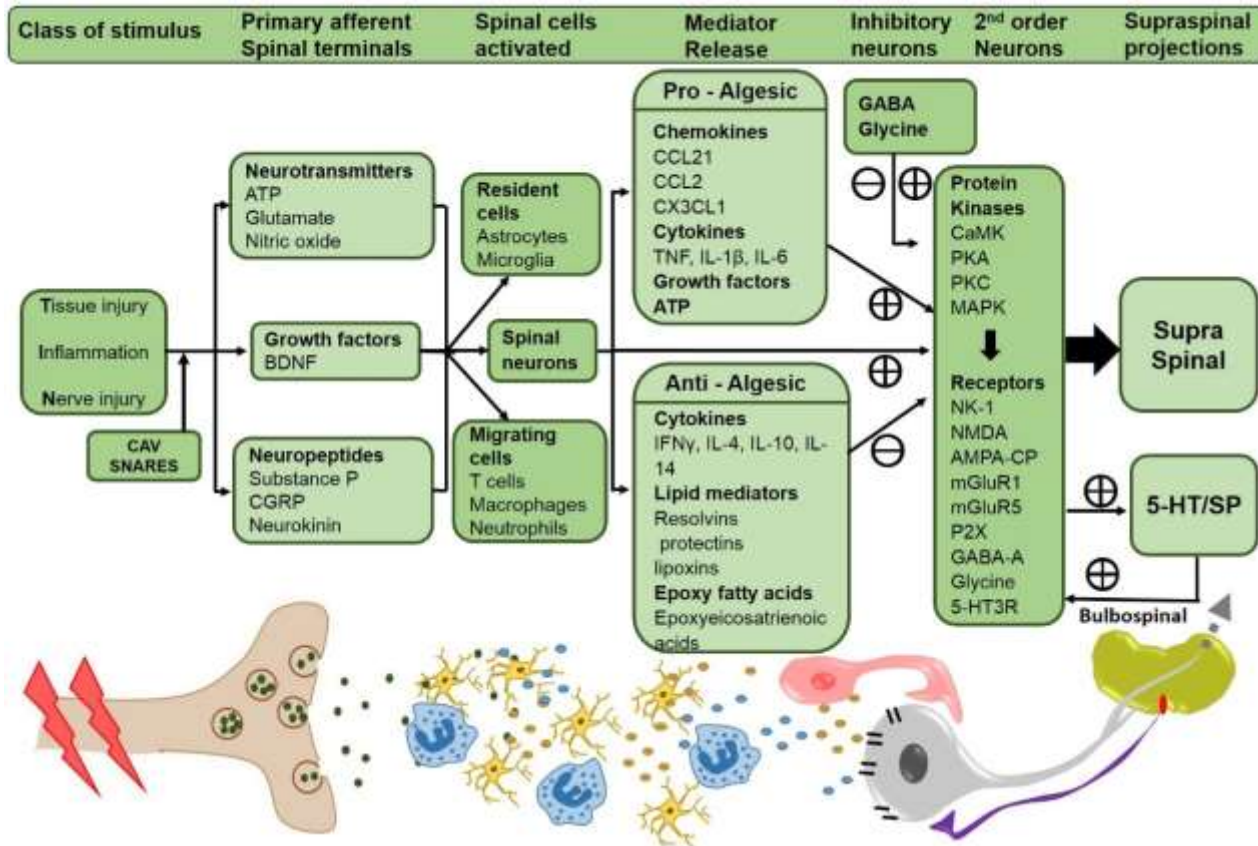
# Innovatív fájdalomcsillapítók perifériás célpontjai



*The search for novel analgesics: targets and mechanisms*

Tony L. Yaksh\*, Sarah A. Woller, Roshni Ramachandran, and Linda S. Sorkin *F1000 Prime reports* Published: 26 May 2015

# Innovatív fájdalomcsillapítók centrális célpontjai



*The search for novel analgesics: targets and mechanisms*

Tony L. Yaksh\*, Sarah A. Woller, Roshni Ramachandran, and Linda S. Sorkin F1000 Prime reports Published: 26 May 2015

# Nyitott NSAID kérdések:

A gyulladás nagyon összetett eseménysor. Mely aspektusaira kell hassenak?

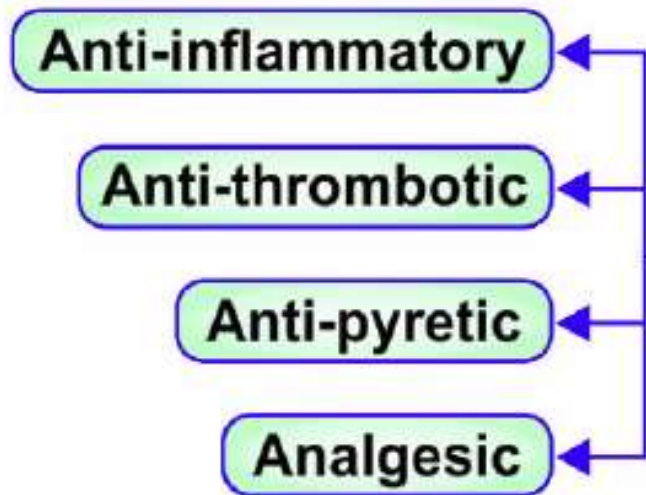
Fájdalom ? A gyulladásos immunológiai/neuroimmunológiai eseménysor molekuláris hálózata ?

Nem kívánt hatásai közül melyek következnek az elsődleges hatásmechanizmusukból, melyek a fő hatásmechanizmus nem-célirányos befolyásolásából és melyek független toxikus hatások ?

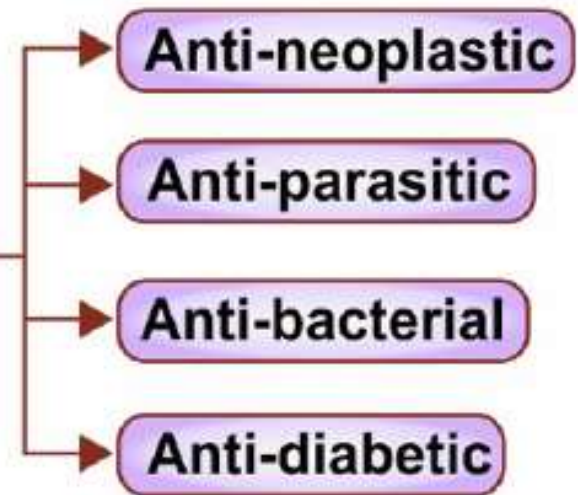
A definíció által meghatározott vegyületcsoport nagyon heterogén halmaz, számos biológiai választ tartalmaz, igen sok farmakokémiai szereplővel, igen heterogén kimenetekkel.

# A NSAID-ek klasszikus antiinflammatorikus és kiterjesztett hatásai

## Canonical applications



## Emerging applications



# A prostanooidok szerepe a fájdalomkeltésben – a prostaglandin történet

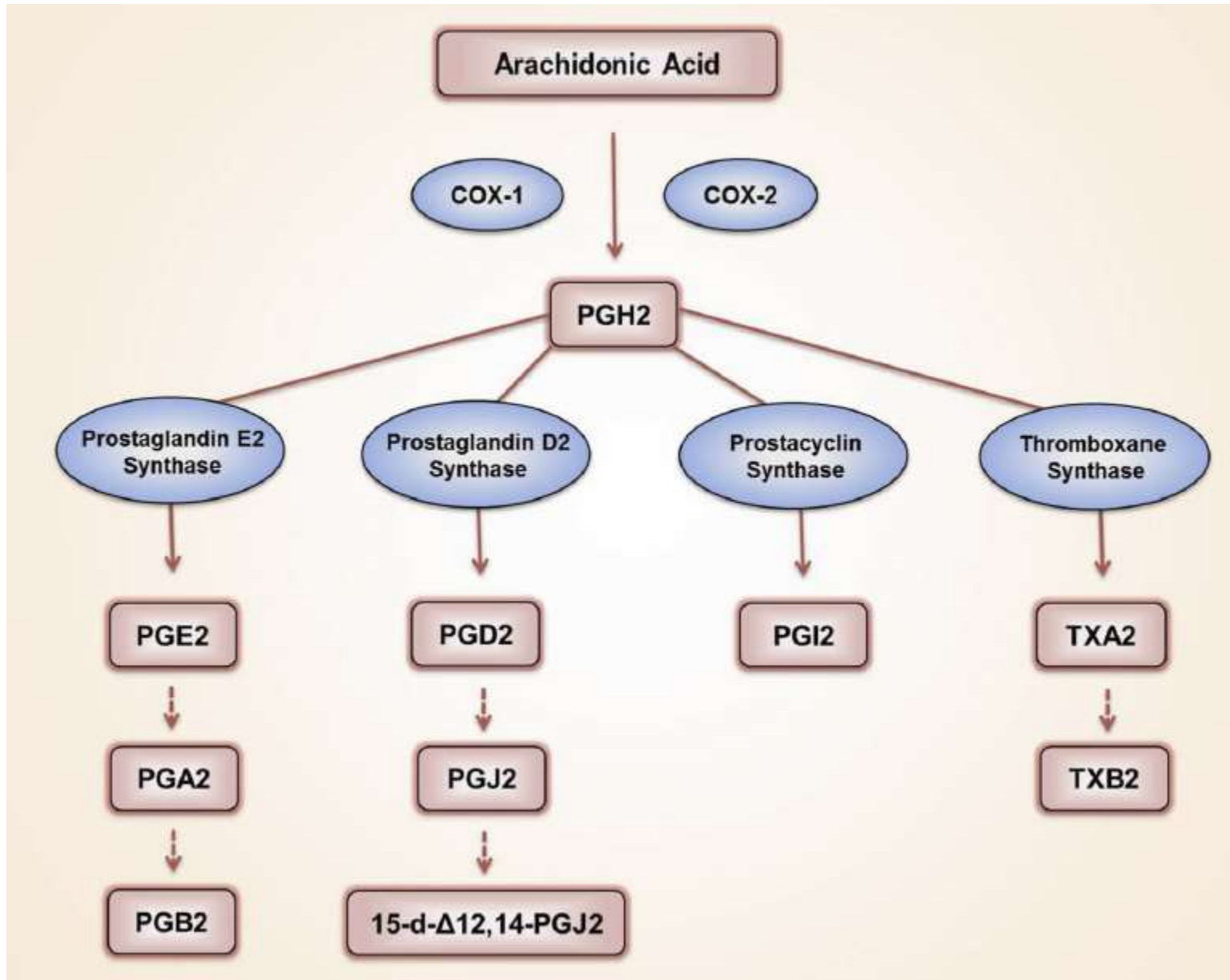
## *A gyulladáshoz vezető patomechanizmus*

A mozgásszervi fájdalmak elsődlegesen nociceptív jellegű fájdalmak. A nociceptív receptorok elsődleges ingerei a traumás szövetsérülés és/vagy patogének okozta „veszély” felismerését követő molekuláris változások. A szövetsérülésből származó molekulák és a patogének (Danger-associated molecular patterns - DAMPs) és patogén-jelző molekulák (Pathogen-associated molecular patterns - PAMPs) a gyulladáshoz vezető mediátorok felszabadulásának kaskádját indítják meg, amely megsokszorozza a primer ingert a nociceptoron. A nociceptor neuronján belül zajló aktivációs folyamatok révén egyúttal neuropathiás jelleget öltenek.

## ***A prostanooidok keletkezése***

A molekuláris induktorok aktiválják a sejtmembránok foszfolipáz-A2 és foszfolipáz-C enzimeit, amelyek a membrán-lipidekből arachidonsavat hasítanak le. Az arachidonsav a COX, a lipoxigenáz (LOX) és a citokróm P450-függő monooxygenáz (MOX) enzimek segítségével oxigenizálódik, és prosztaglandinok (PG-k), leukotriének (LT-k) és epoxi-eikozotriénsavak (EET-k) keletkeznek, amelyeket együttesen eikozanoidoknak nevezünk. A prosztaglandin-származékok alapvetően fiziológias funkciókat látnak el, mint amilyen a gyomornyálkahártya védelme, a thrombocyta aggregáció és a vese vérátáramlás egyensúlyának fenntartása. A gyulladás védekező funkcióját szolgáló mikrokeringés-változásokért (ödéma, érfal-átjárhatóság) elsősorban a PGE2 prostaglandin a felelős. A ciklooxygenáz enzimek ugyanazon prostanooidokat szintetizálják, a gyulladásos PG2 túlsúlyért a citokinek által indukált COX-2 izoform a felelős.

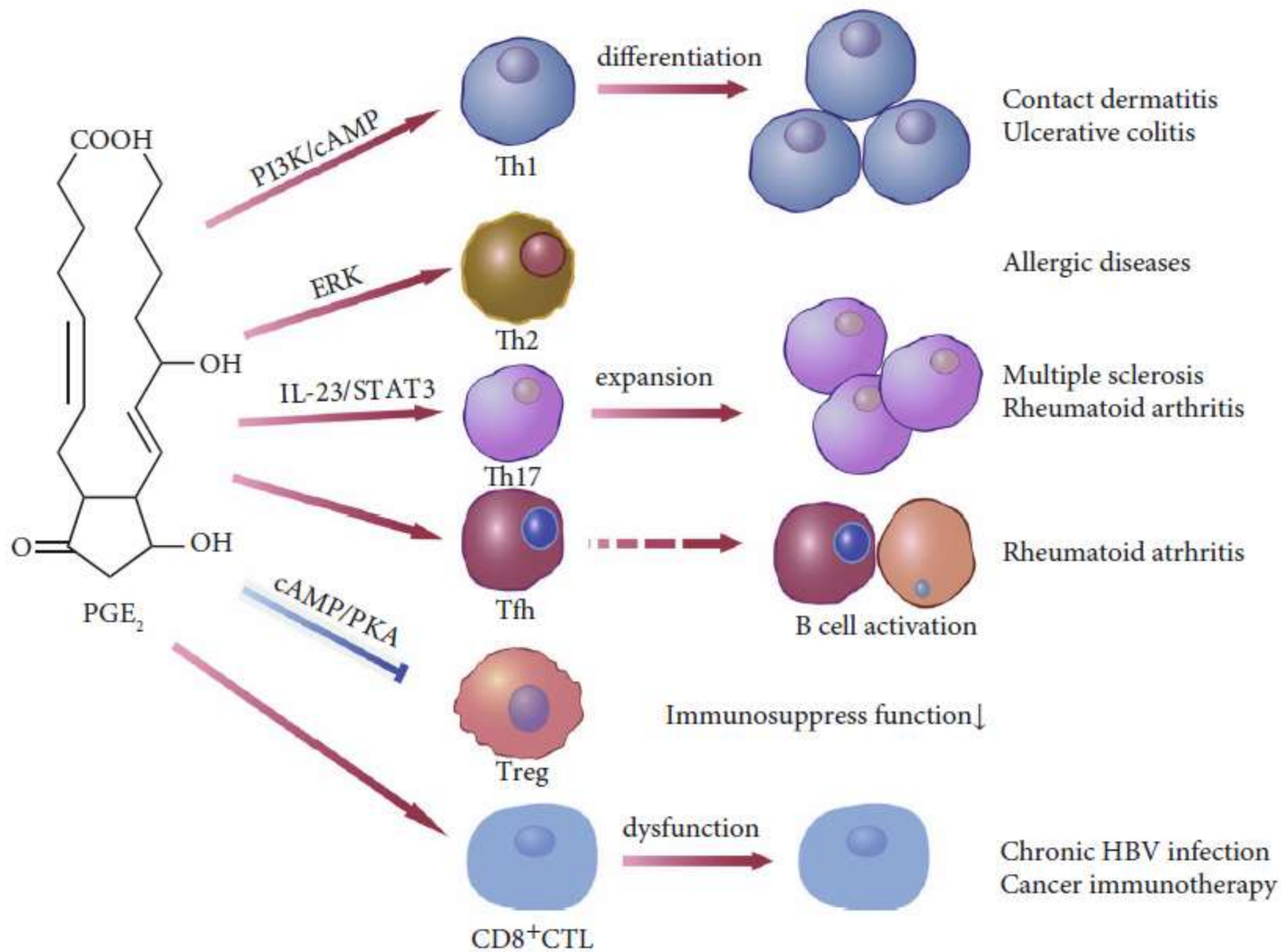
# A prostanoidok „törzsfája”



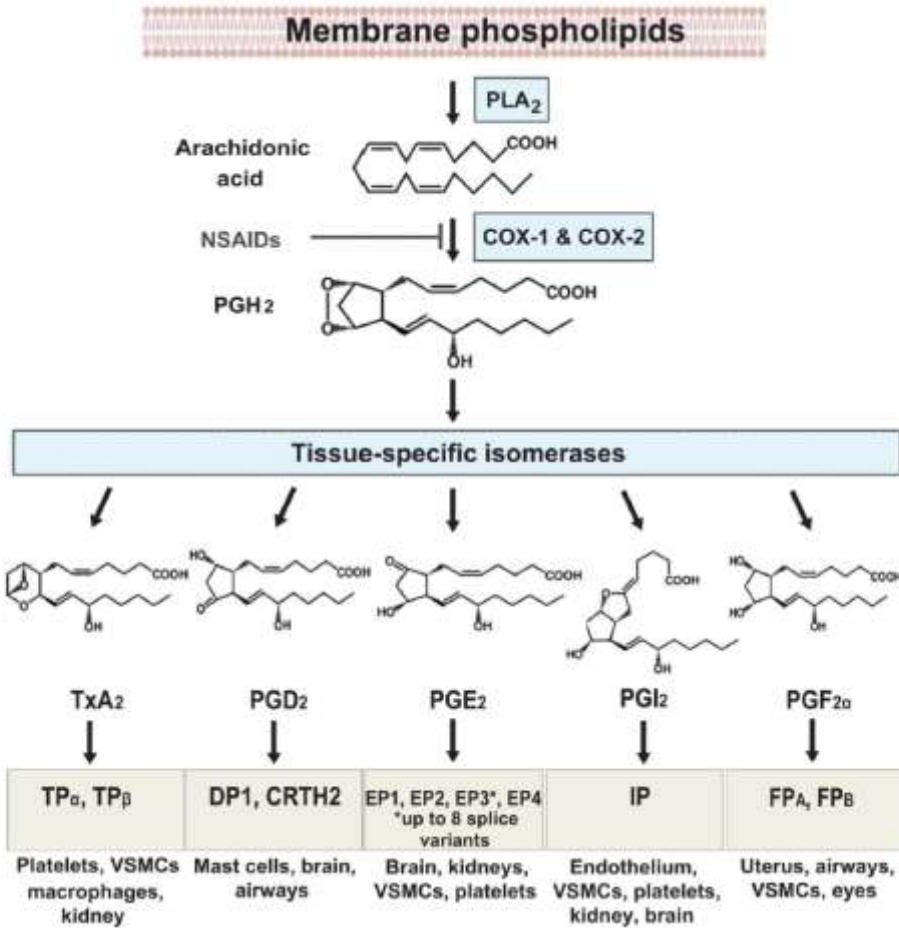
# A prostaglandinok és leukotriének hatásai

<b>PGE<sub>2</sub></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gyulladás</li><li>• Láz</li><li>• Fájdalom</li></ul>	<b>PGD<sub>2</sub></b>	• Gyulladásgátlás
<b>PGF<sub>2α</sub></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Méhkontrakció</li><li>• Vazokonstriktió (Vazodilatáció)</li></ul>	<b>LTB<sub>4</sub></b>	• Kemotaxis
<b>PGI<sub>2</sub></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vérlemezke aggregáció gátlás</li><li>• Vazodilatáció</li></ul>	<b>LTC<sub>4</sub></b>	• Bronchus konstriktió
<b>Thromboxan</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vérlemezke aggregáció</li><li>• Vazokonstriktió</li></ul>		

# A PGE2 hatása a T sejt differenciálódásra és az immunológiai következmények

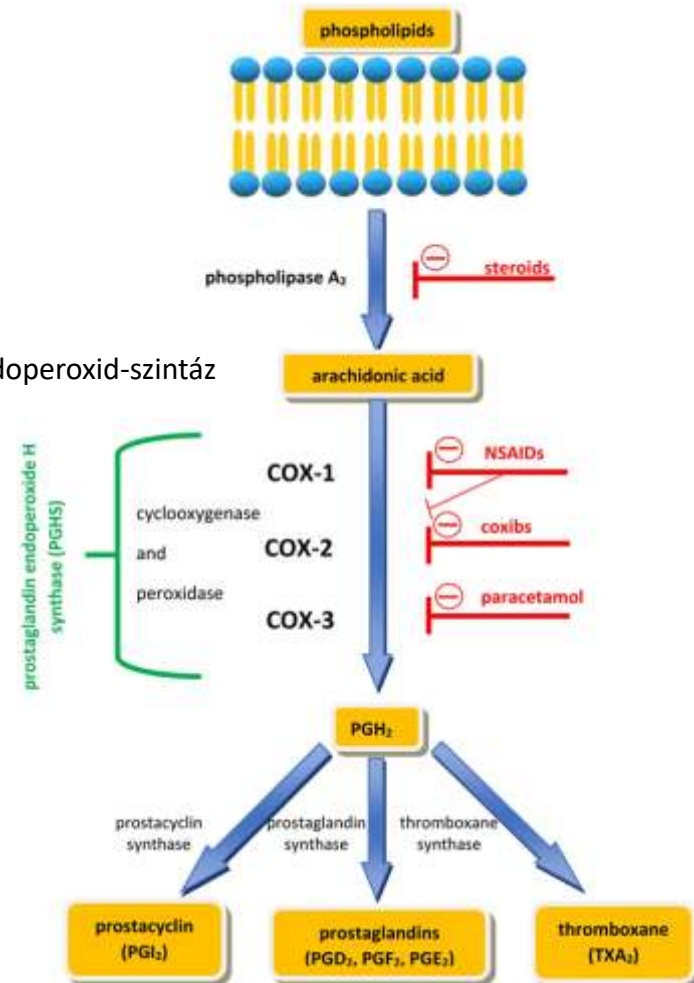


# Prostaglandinok szerepe a gyulladásban és fájdalomban – gátlási lehetőségek



A prostaglandinok kulcsszerepet játszanak a gyulladásos válasz kialakulásában. Bioszintézisük jelentősen megnövekszik a gyulladt szövetekben, és hozzájárulnak az akut gyulladás kardinális tüneteinek (fájdalom, láz, gyulladásos jelenségek) kialakulásához.

prostaglandin-endoperoxid-szintáz  
PGHS



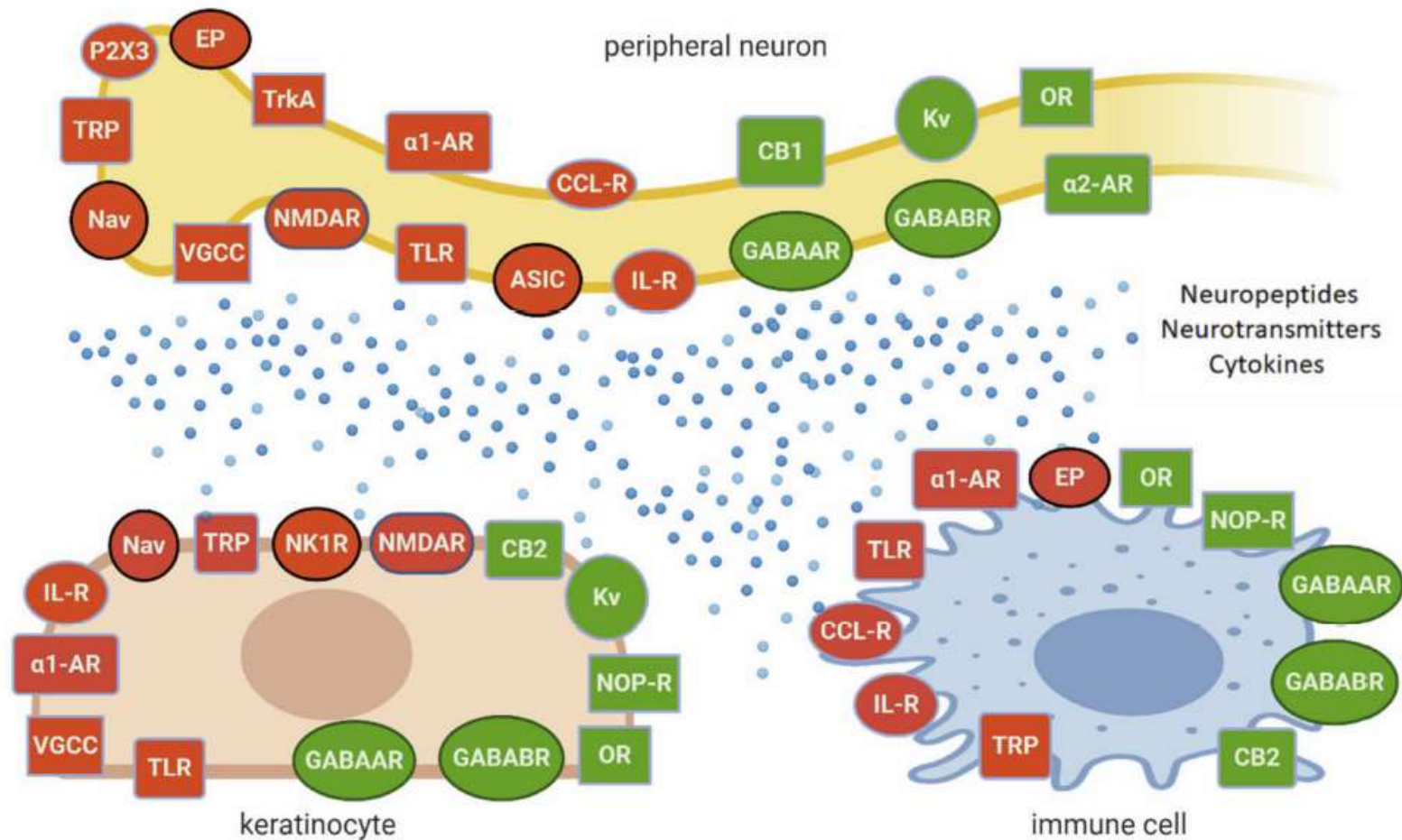
Ricciotti E, FitzGerald G.: Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 May; 31(5): 986–1000.

Przybyła G.W. et al.: Paracetamol – An old drug with new mechanisms of action. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2021;48:3–19.

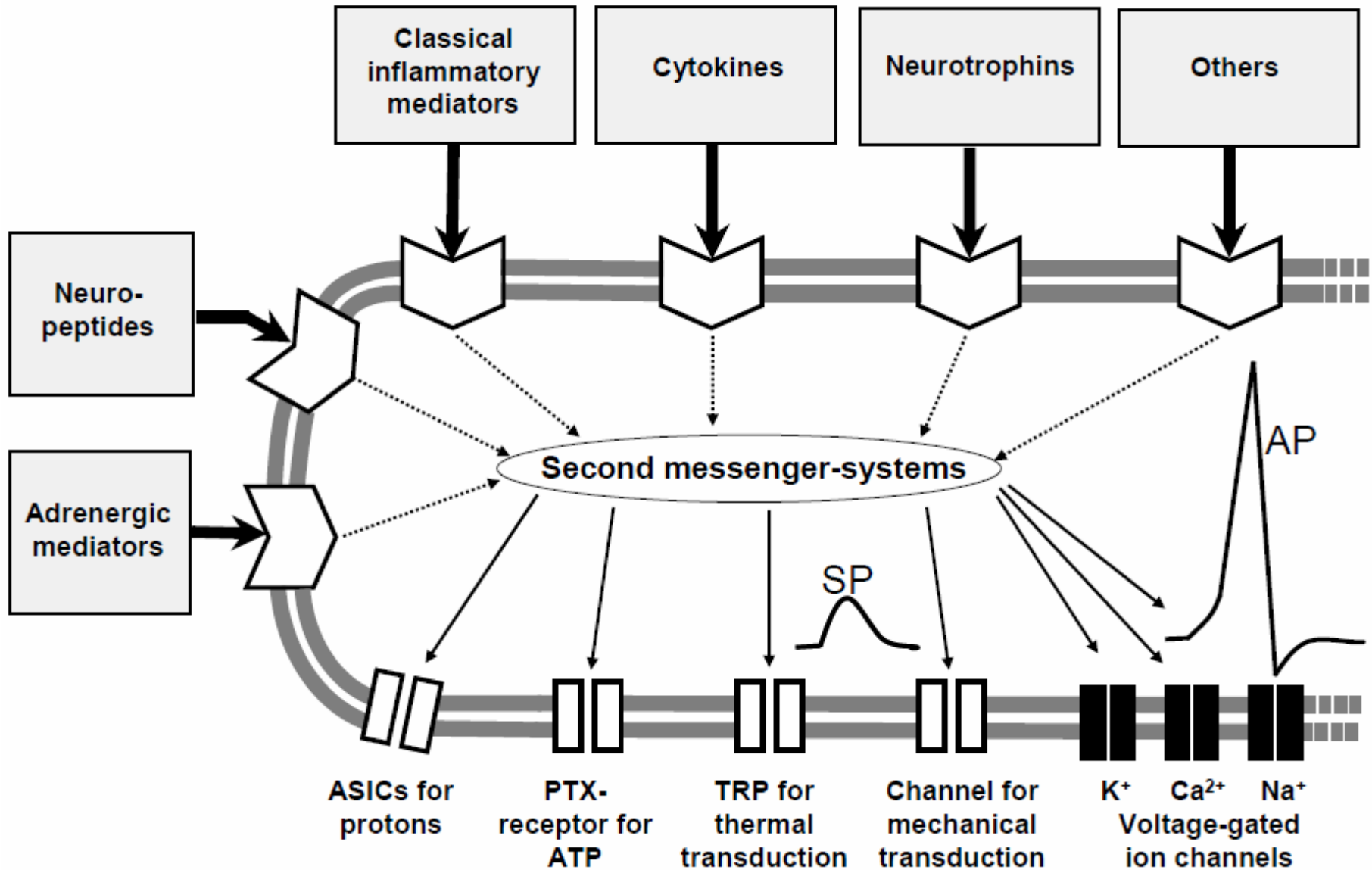
## ***A perifériás szenzitizáció***

A szövetsérülés először proinflammatorikus citokineket indukál (IL-1, TNF). A degranulálódó hízósejtekből aminok (hisztamin, szerotonin), kininek (bradykinin, neurokinin), neuropeptidek (substance P, neurokinin), az aktiválódó makrofágokból a citokin-indukált ciklooxygenáz (COX)-2 által szintetizált prostanoidok (PG) és idegnövekedési faktor (NGF) szabadulnak fel. Ezek az elsőrendű neuronon lévő receptoraikhoz kötődnek (elsősorban az ioncsatornákat nyitják meg (TRP, Nav), és aktiválják a neuron belső jeladási rendszerét. Az ismétlődő impulzusok érzékenyítik a nociceptort (perifériás szenzitizáció). A nociceptor ingerküszöbe lecsökken és folyamatos impulzusokat ad a másodrendű neuron számára, ami továbbterjed a központi idegrendszerben (centrális szenzitizáció). A tartós perifériás szenzitizáció alakítja át végsősoron az akut fájdalmat krónikussá, a fájdalom magasabban megélt komplexumává.

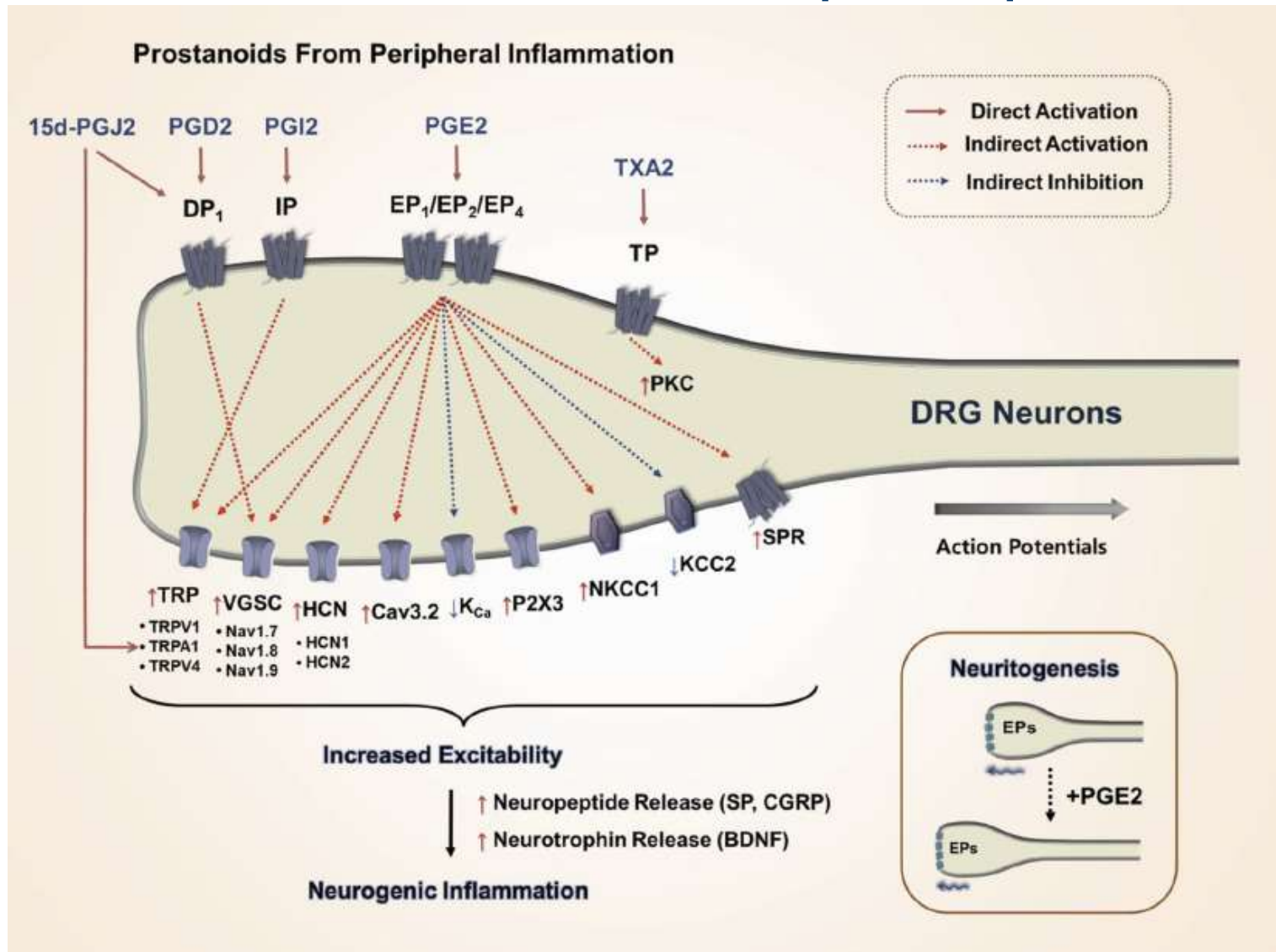
# Perifériás szenzitizáció - a „szenzitizáló leves”



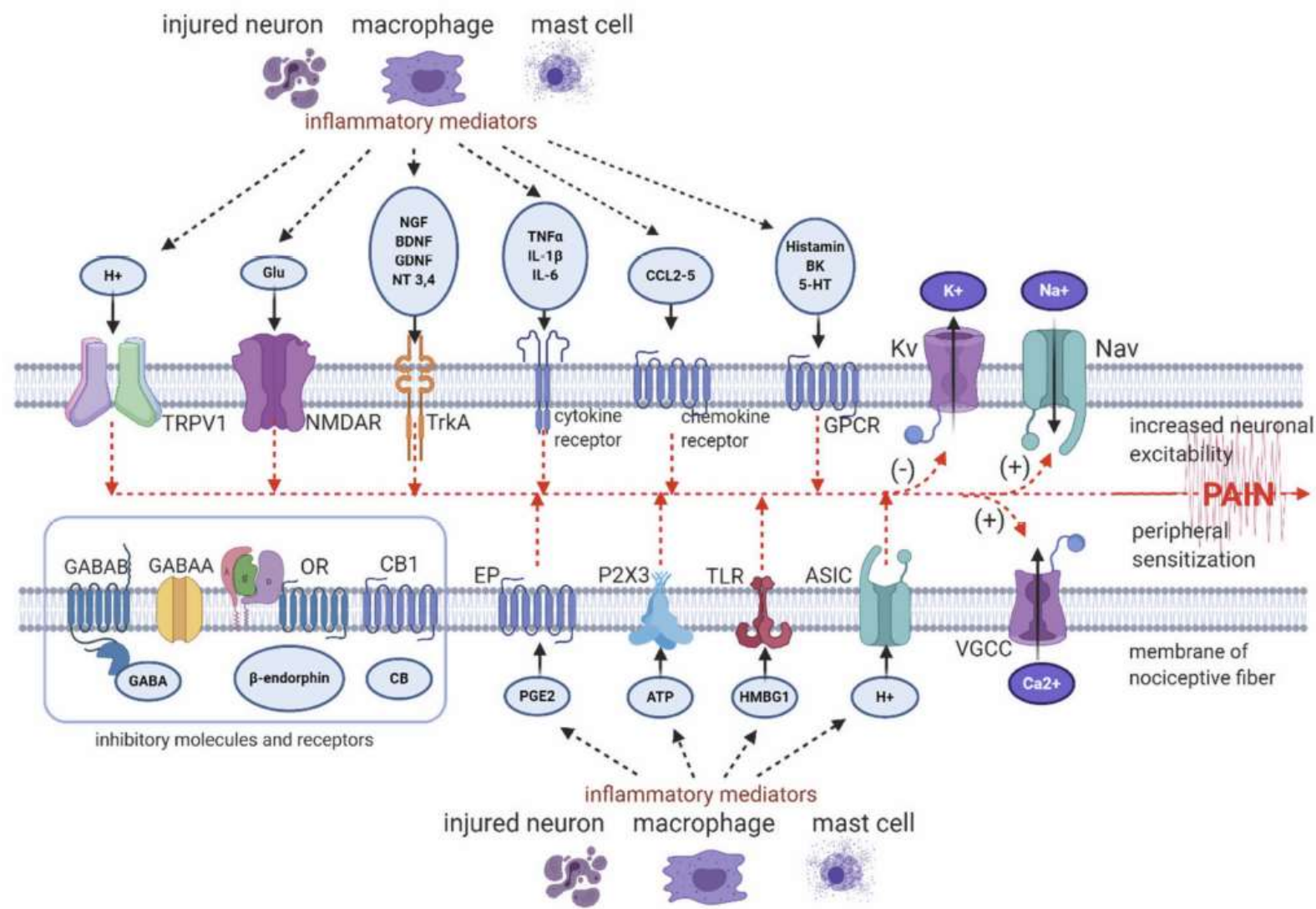
# Perifériás szenzitizáció – az intraneuronális „második messenger” rendszer



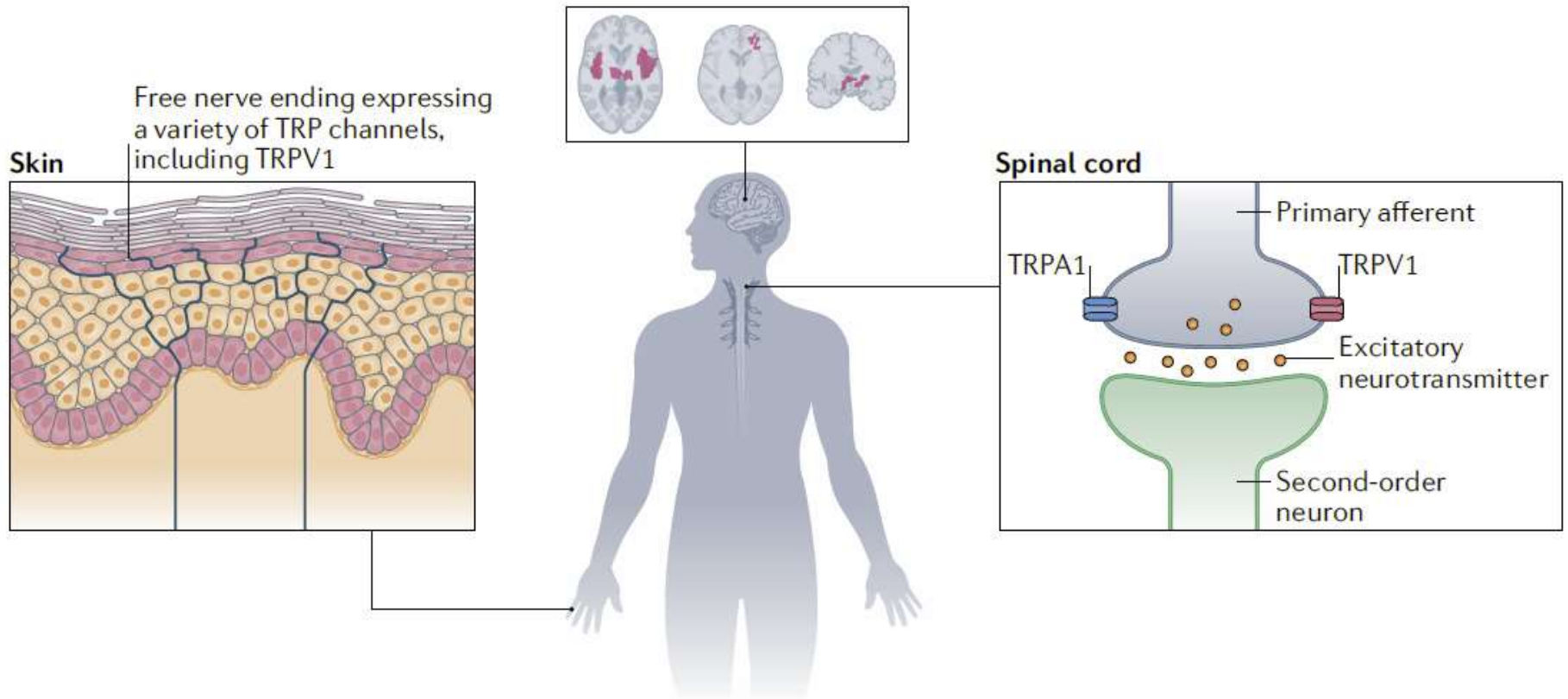
# Perifériás szenzitizáció: a prostanoid receptorok „párbeszéde” az ion-csatornákkal és más nociceptív receptorokkal



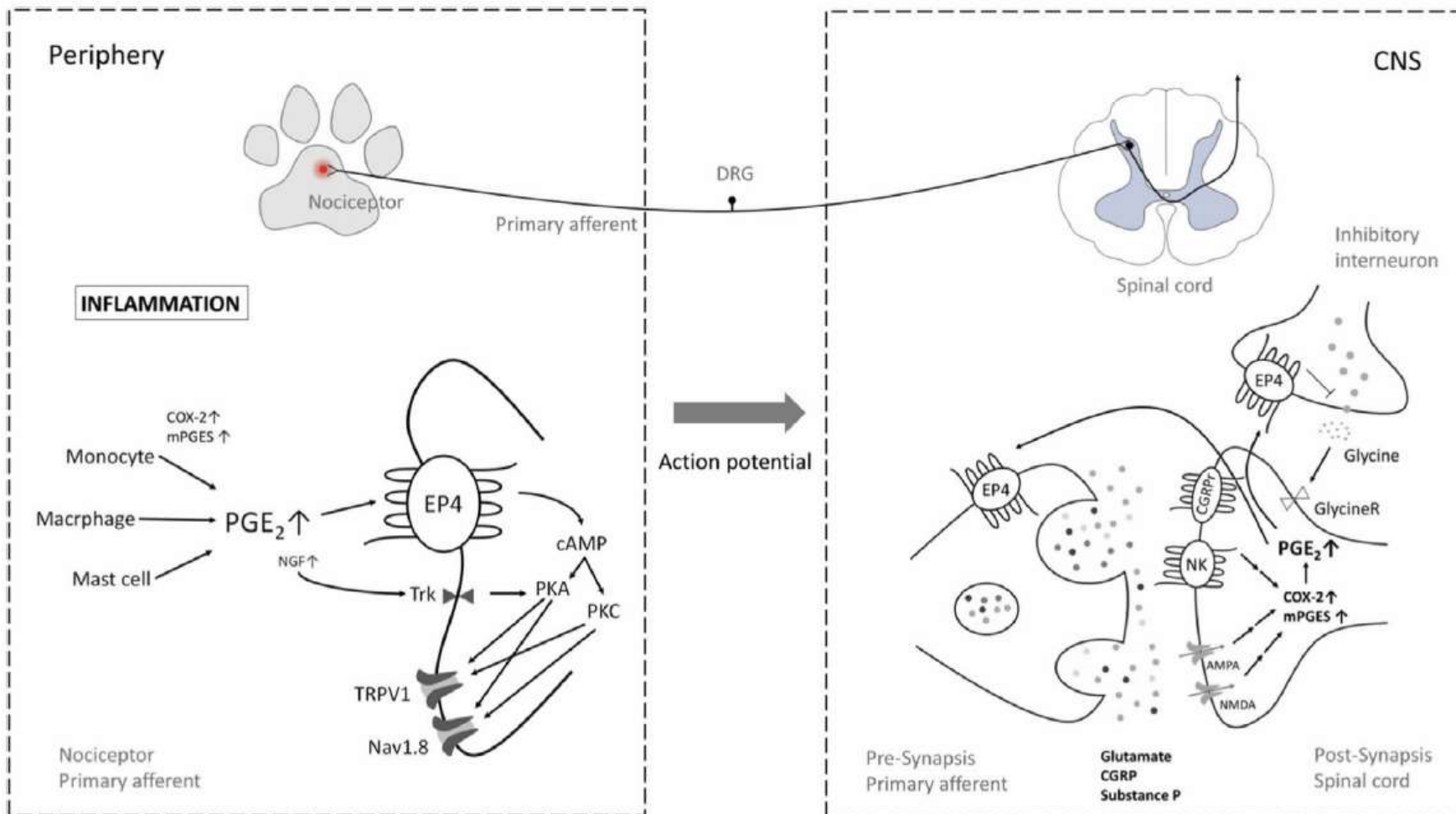
# Perifériás szenzitizáció és gátlása – a nociceptor neuron ingerlékenységét fokozó és ingerköszöbét növelő ligandok és receptorok



# A Transzients Receptor (TRP) ioncsatornák és a centrális szenzitizáció



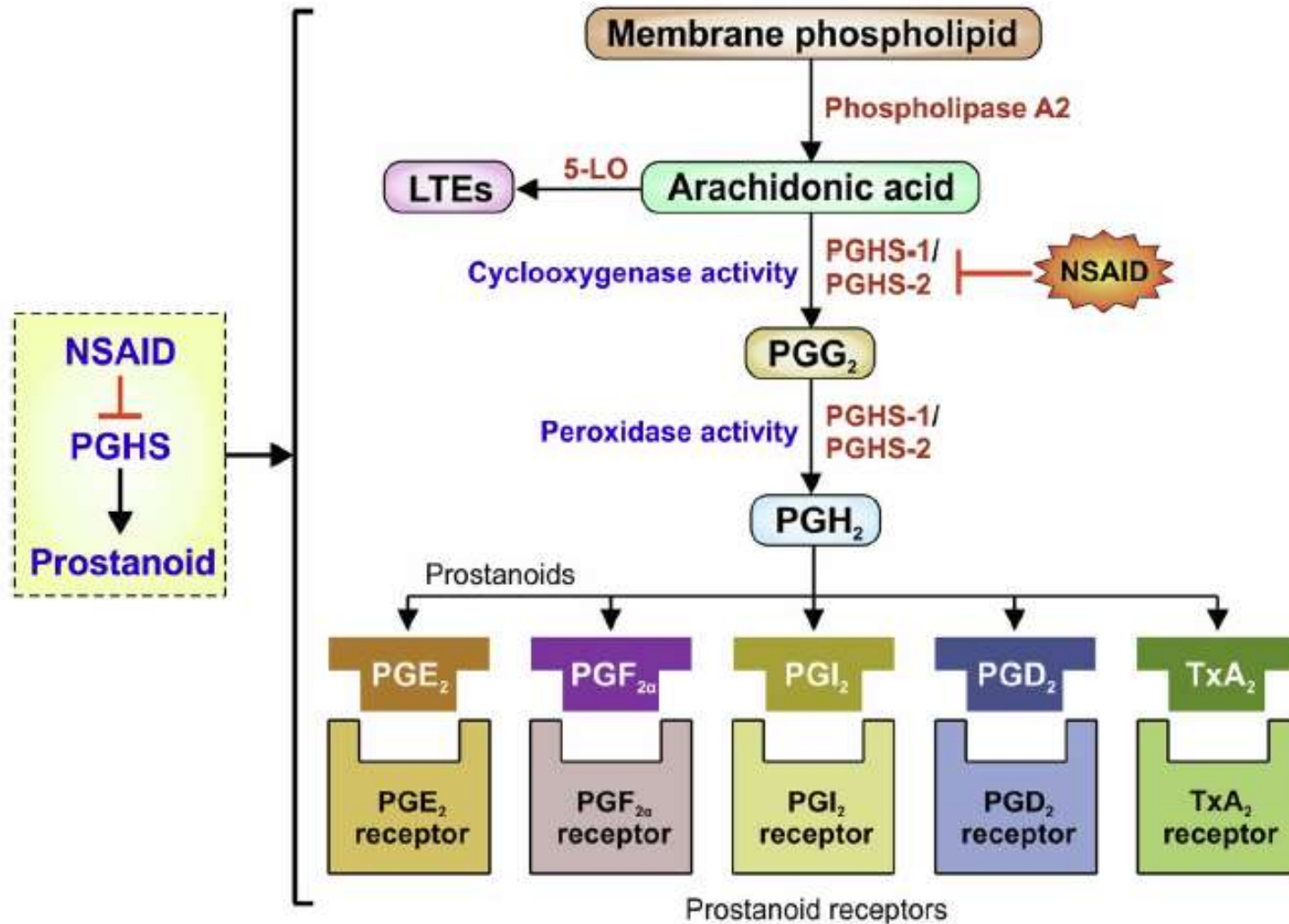
# PGE<sub>2</sub> és a centrális szenzitizáció



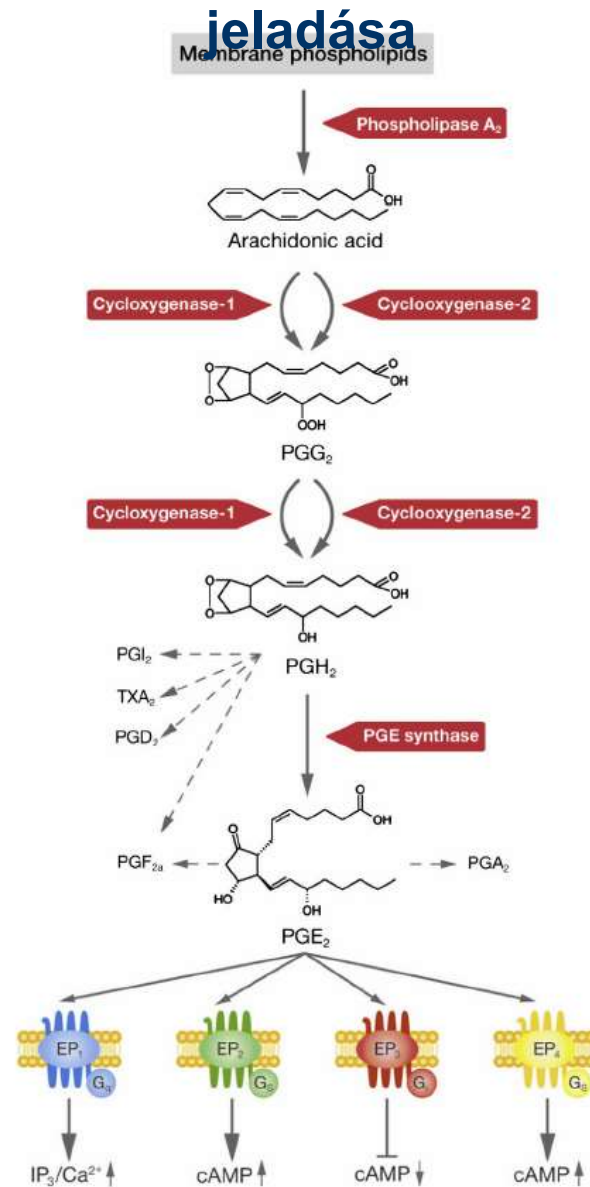
## ***A prostaglandin receptorok szerepe***

A prostanoidok közül a PGE2 a fő gyulladáshoz vezető mediátor, biológiai hatásait különböző G-fehérjéhez kapcsolt receptorokon keresztül közvetíti, amelyek közé tartozik az EP1, EP2, EP3 és EP4. Közülük az EP3, EP4 a legdominánsabb receptorok. A prostaglandin E2 hatások aszerint jelentkeznek az egyes szövetekben, hogy milyen mértékben expresszálják az EP4 receptort. Az EP4 receptor „kétarcú”, a belső jeladása szerint játszhat pro-inflammációs és anti-inflammációs szerepet is.

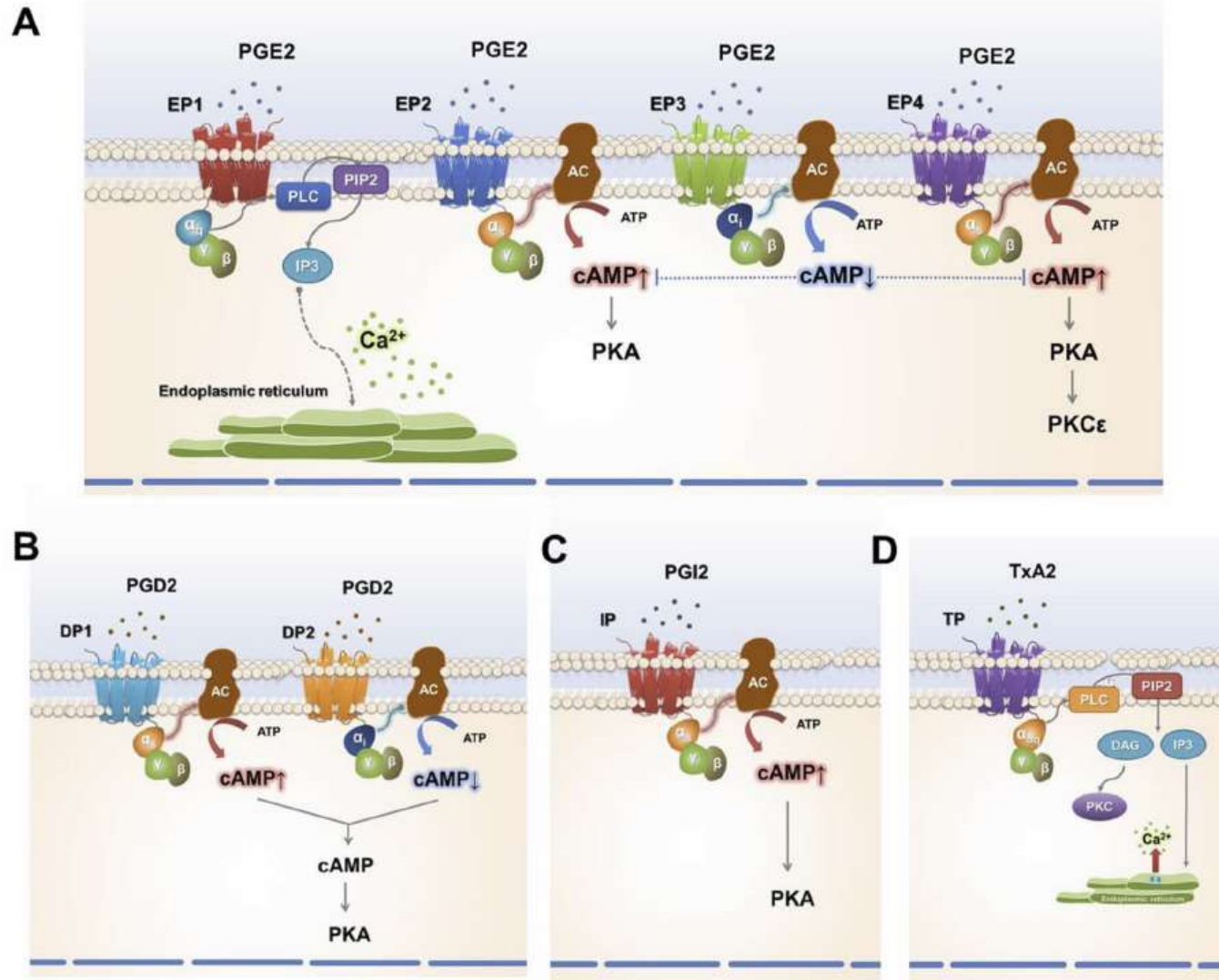
# A prostanoidok és receptoraik hierarchiája



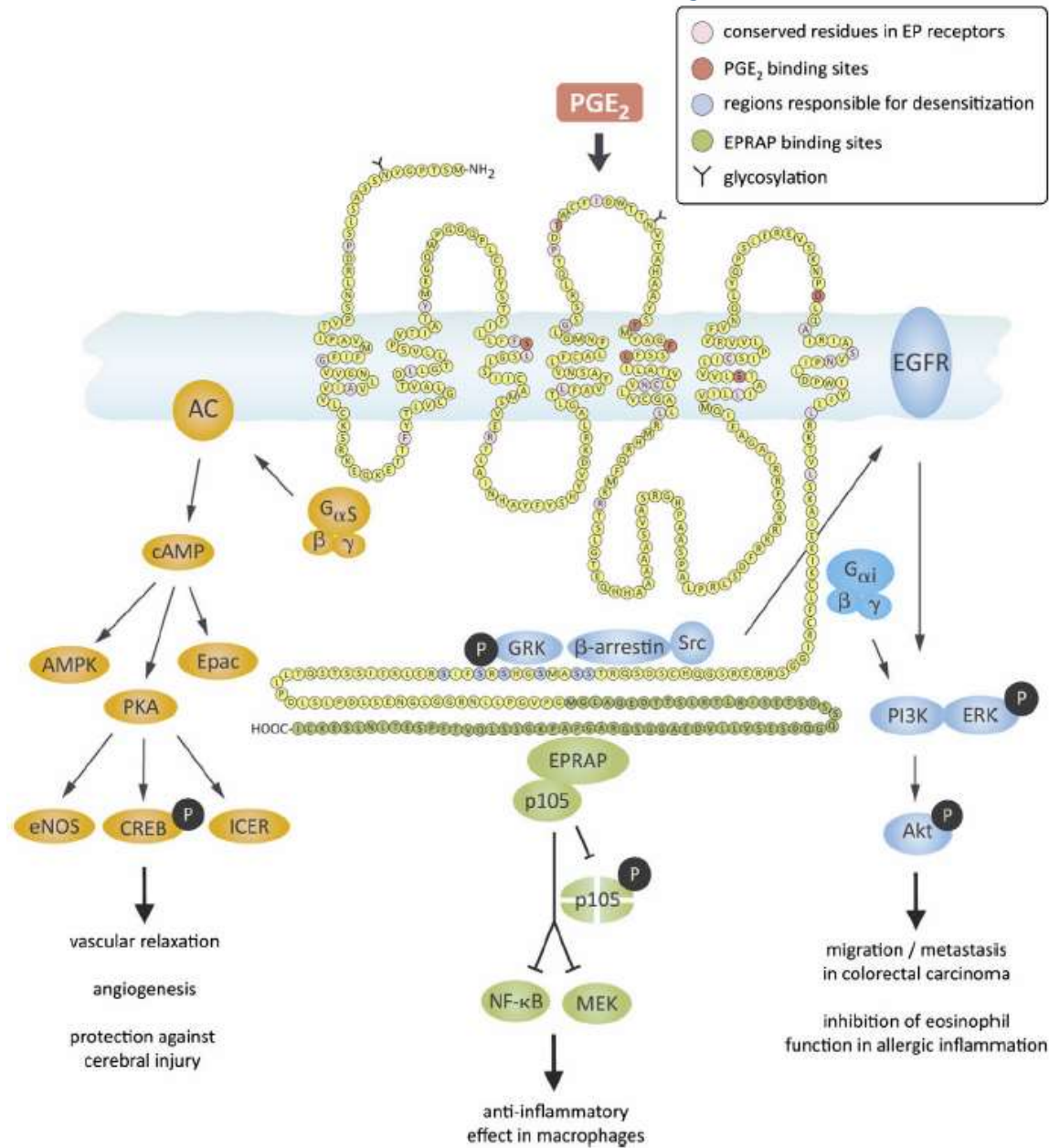
# Az EP3 és az EP4 PG receptor ellentétes irányú cAMP mediált jeladása



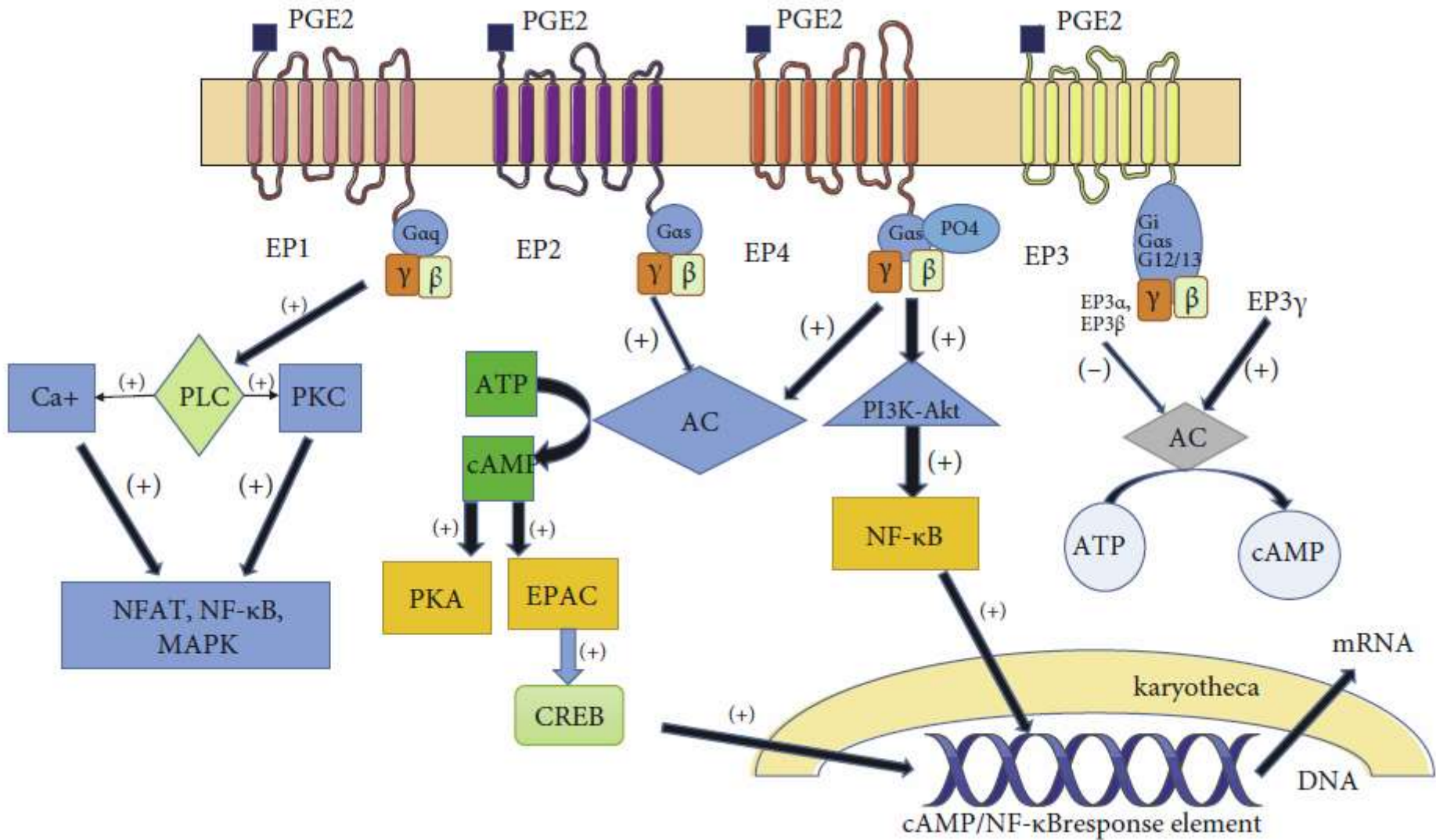
# A prostanooid receptorok szignáljai a ciklikus AMP szinten keresztül regulálják a célsejtek aktivitását



# A PGE<sub>2</sub>/EP4 receptor komplex jeladási útvonalai



# A PGE2 különböző jeladási útvonalai az egyes EP receptorokon



# Nem-ciklooxigenáz alapú gyulladáso fájdalom-mechanizmusok gátlása

*AMP-aktivált protein kináz (AMPK):* Az AMPK univerzális szignalizáció-regulátor, alapvetően a NFκB útján. Aktiválása gátolja a gyulladáso reakciókat és az immunválaszt (azáltal, hogy csökkenti a gyulladáskeltő citokinek felszabadulását, fékezi a Th1 és Th17 sejtek differenciálódását). Az AMPK aktivátorok, mint például a metformin, MTX és közvetlenül a NSAID-ek gátolhatják az NF-κB jelátvitelt és a gyulladást.

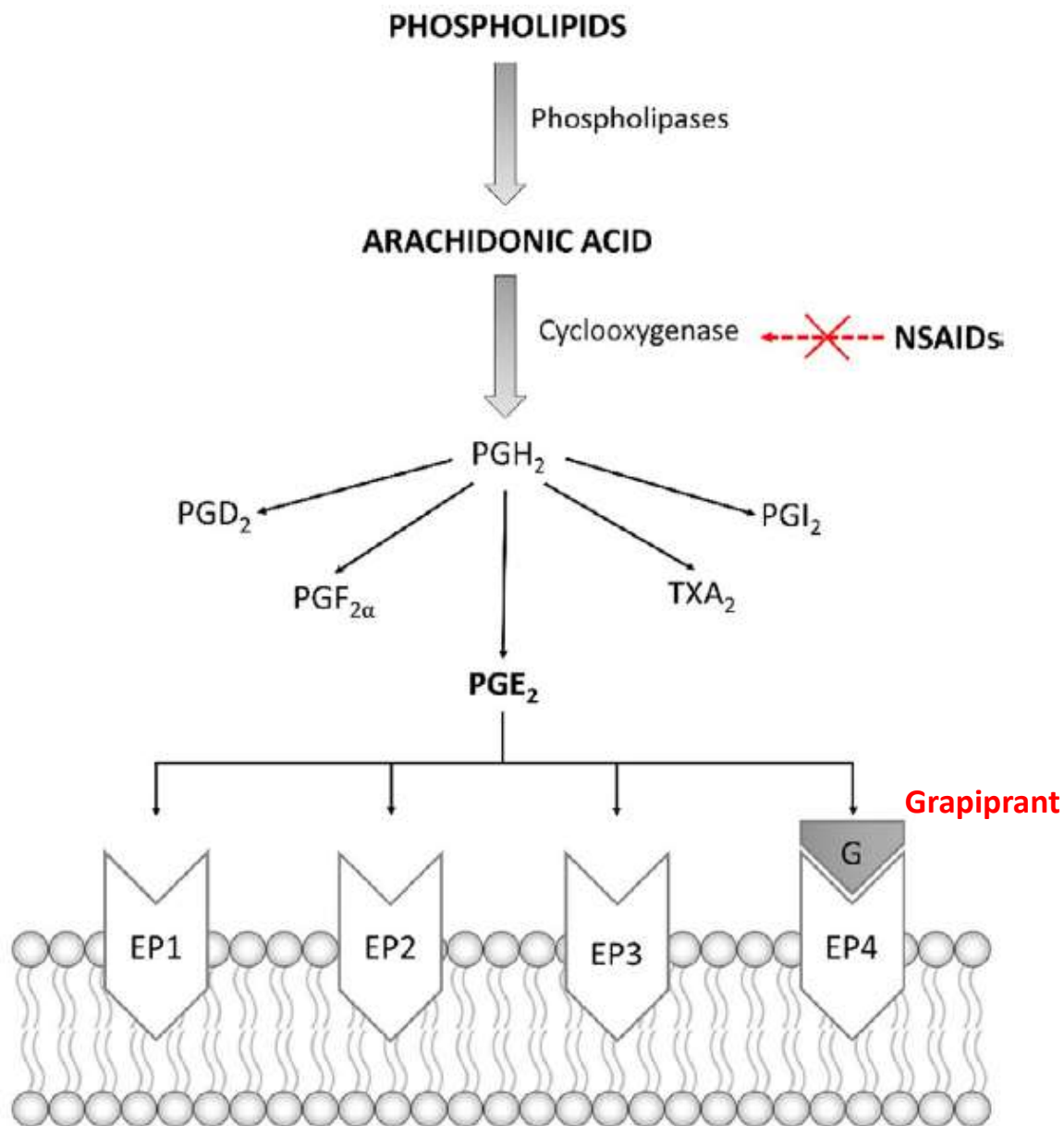
*PGE receptor 4 EP4:* Az EP receptorok a ciklikus AMP szinten keresztül regulálják az intracelluláris jelátvitelt. Antagonistája (grapiprant) jelenleg állatgyógyászatban tözskönyvezett fájdalomcsillapító.

*Lipoxigenáz:* Az arachidonsavból a leukotriéneket állítja elő, amelyek alapvetően a neutrofil migráció serkentésével fokozzák a gyulladáso és allergiás szöveti reakciót.

*Specifikus PG szintázok:* az egyes PG-k végső szintézisét végzik. A PGE2 szintáz közvetlenül gátolható.

*ion-csatornák:* a perifériás és centrális szenzitizáció másodlagos messenger rendszere induktorai.

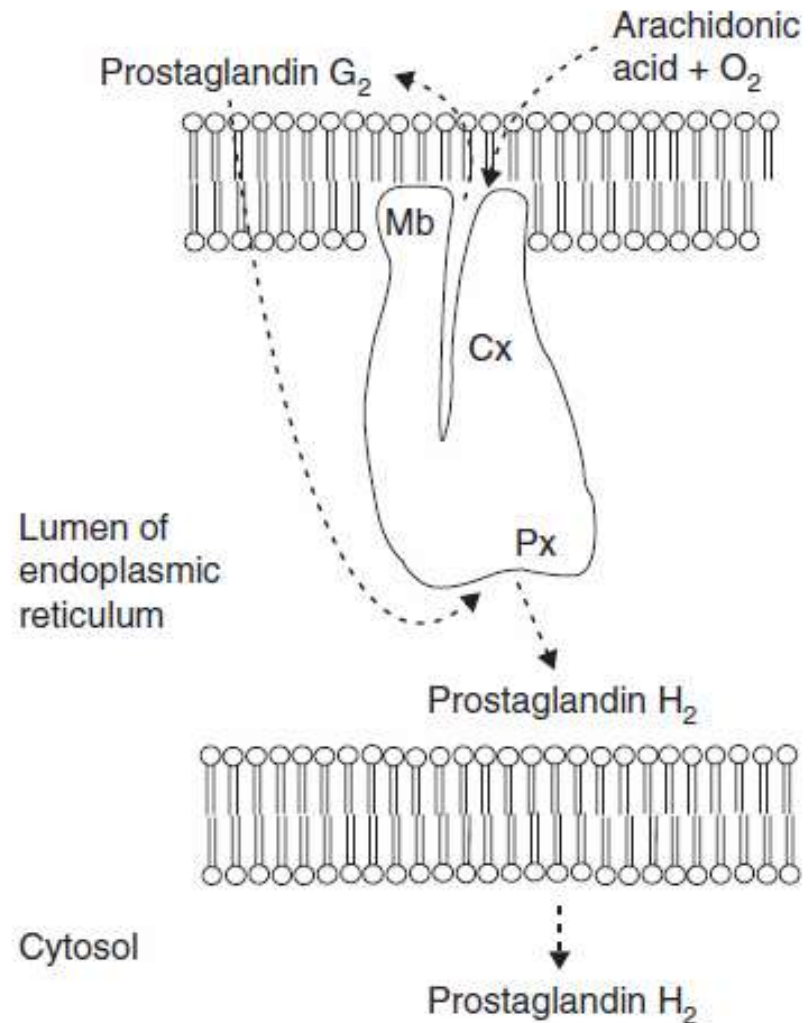
# Az EP4 receptor antagonist a receptorhoz kötődve gátolja a PGE<sub>2</sub> hatást



# A ciklooxygenáz-történet

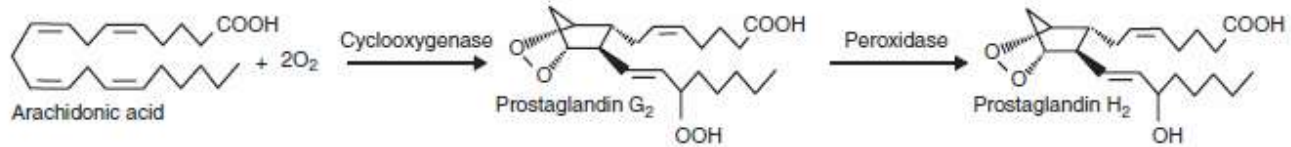
Az 1990-es évek eleje óta ismert, hogy COX enzimnek három izoformja létezik: a COX-1, a COX-2 és a COX-3 enzim. A COX-1 enzim konstitutív, elsődleges feladata a sejtek működéséhez szükséges prosztaglandinok (PG) szintézise. A COX-2 a gyulladás helyén indukálódó enzim, amely növekedési faktorok, endotoxinok és citokinek szintéziséhez szükséges. A gyulladás helyén túl expresszálódik daganatokban, diabetesben, kimutatták agyban, vesében és a csontokban is. Szabályozó hatással van az angiogenesisre, azaz a vascularis proliferációra a gyulladásos ízületekben. A COX-2 konstitutíven jelen van a központi idegrendszerben, de expresszálódik a nem-neurális elemek (astrocyták, glia) sejtjeiben. Az általik szintetizált PG-k részt vesznek a centrális fájdalom és a neurogén gyulladás patomechanizmusában. A COX-2 indukcióját a kortikoszteroidok gátolják. A COX-3 enzim a központi idegrendszerben mutatható ki, mely valójában a COX-1 hasítási variánsa.

# A COX enzim pozíciója a kettős-lipid membránokban

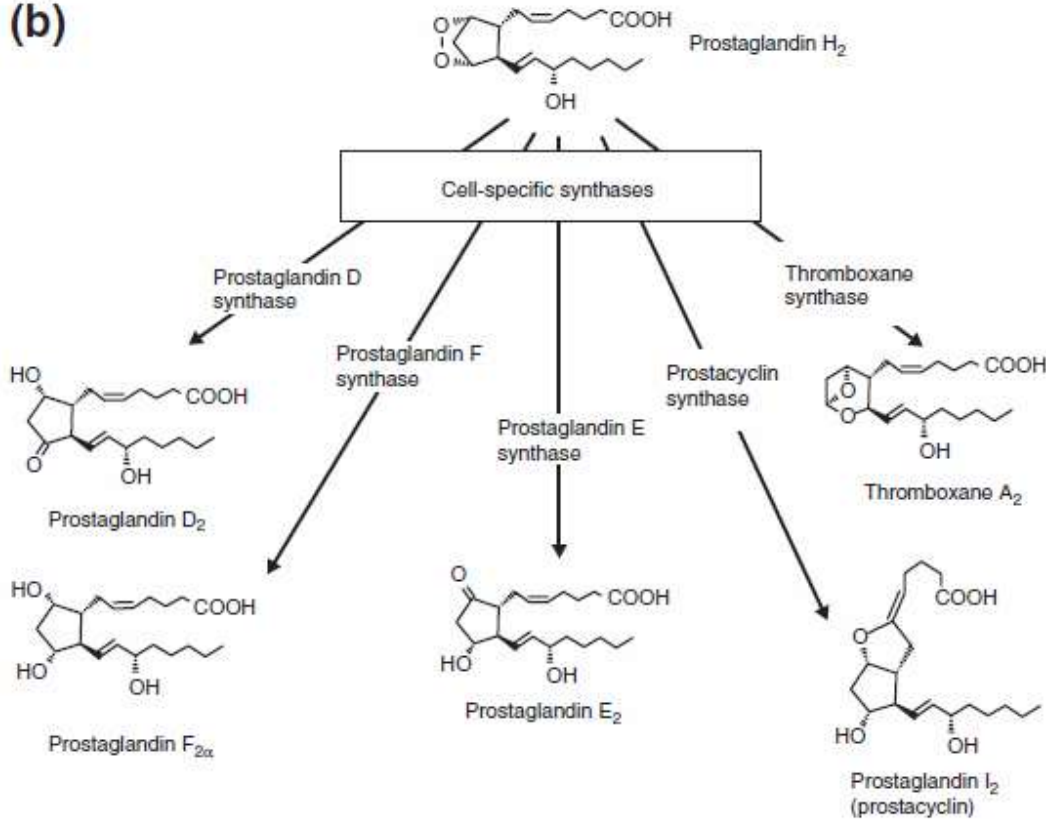


# A prostaglandin-szintézis kaszkád

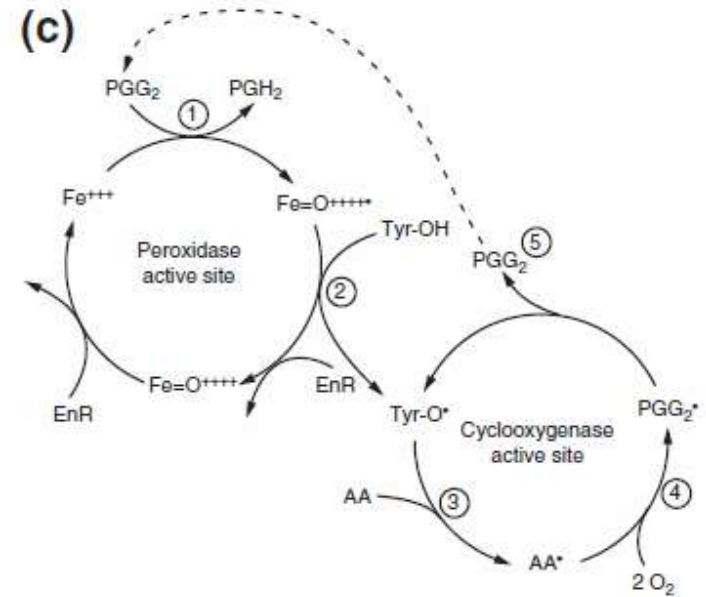
(a)



(b)



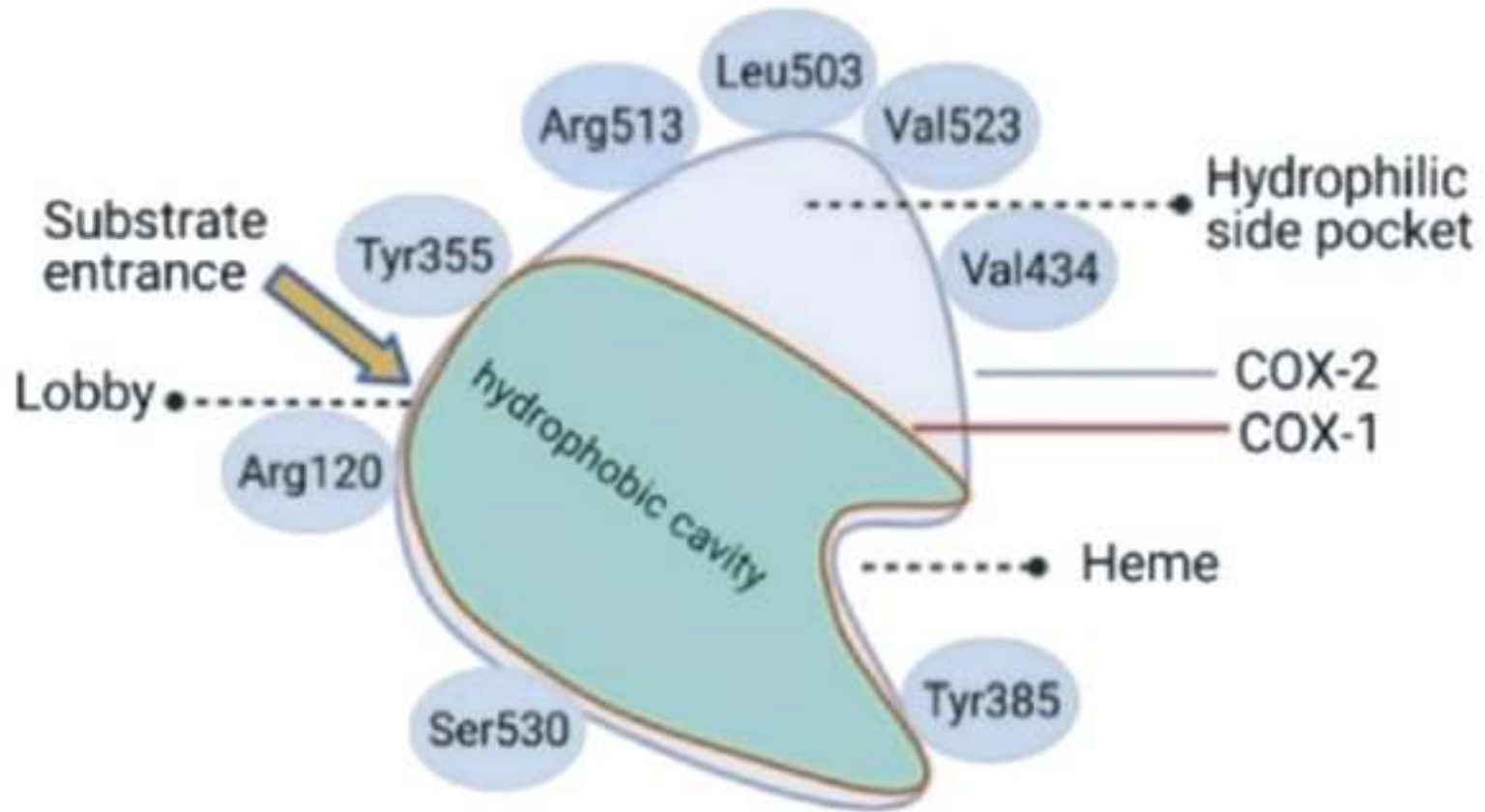
(c)



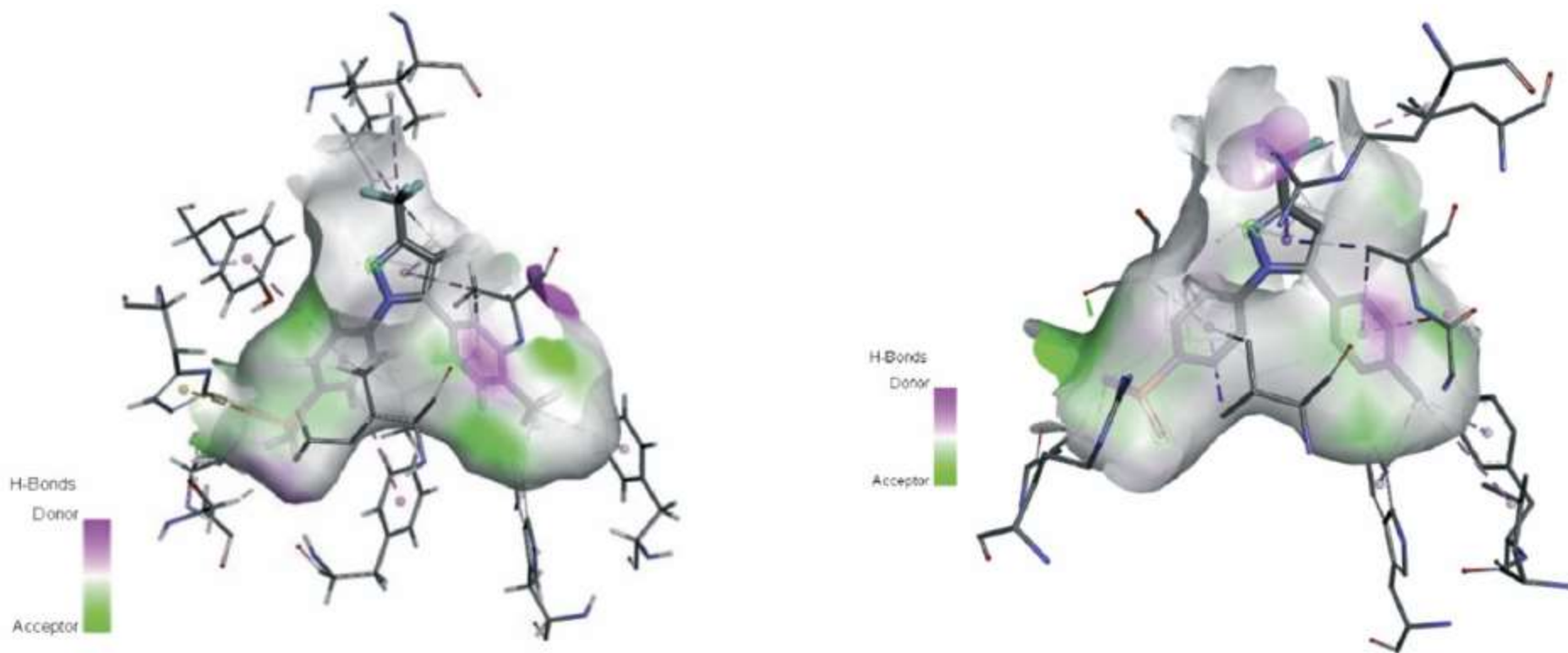
# A COX1/COX 2 expresszió jelentősége

A COX-2 és COX-1 izoformok szöveti expressziója eltér. Gátlásuk aránya minden NSAID-re külön-külön jellemző érték, amely meghatározza, hogy az adott szer ugyanazon mennyisége mekkora mértékben gátolja a COX-I, illetve COX-2-enzimet. Ezek alapján 1 az érték, ha az adott NSAID készítmény azonos dózisa nagyjából azonos mértékben gátolja mindkét izoenzimet. Warner és mtsai. a teljesvér-tesztben vizsgálták az ismert NSAID-eket, a COX-2/COX-I arány tekintetében és egy kontinuos skálát hoztak létre. Az in vitro teszt eredményei alapján megkülönböztethetők az addig egységesnek gondolt NSAID hatások a COX izoformokra kifejtett eltérő gátlás szerint. Az etoricoxib, celecoxib, nimesulid, meloxicam szelektív COX-2-gátlóknak, a flurbiprofen, aszpirin, ketoprofen, naproxen, indometacin, stb. pedig inkább COX -1-gátlóknak tekinthetők. A keletkező prostanoid spektrum eltolódása miatt a domináló COX-1 gátlás elsősorban gyomor-bél eróziók és vérzés keletkezését potenciálja, a dominálón COX-2 gátlók a thrombosis-készséget növelik.

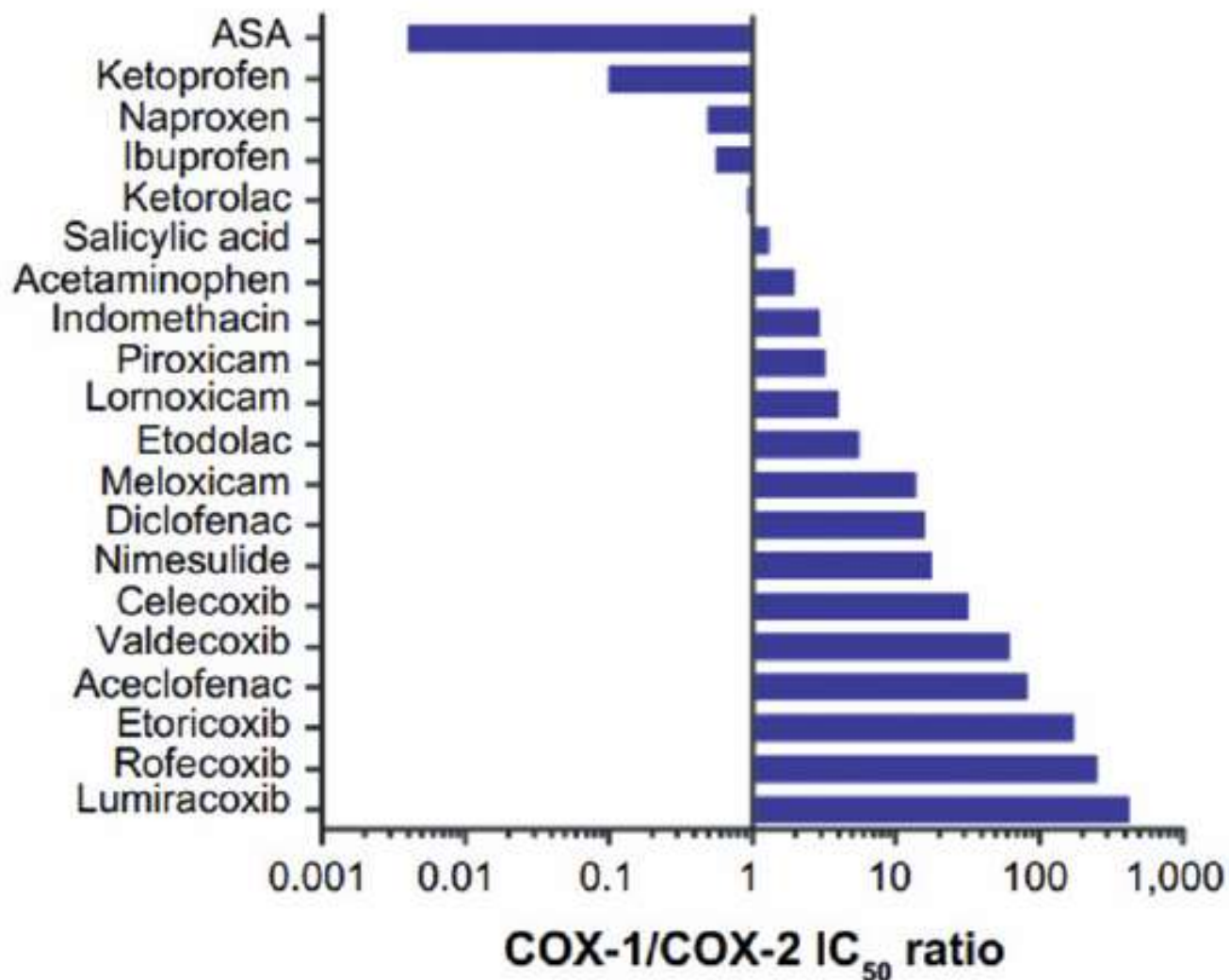
# A COX aktív ürege és oldalzsebe – a COX-I és COX gátlók beilleszkedése



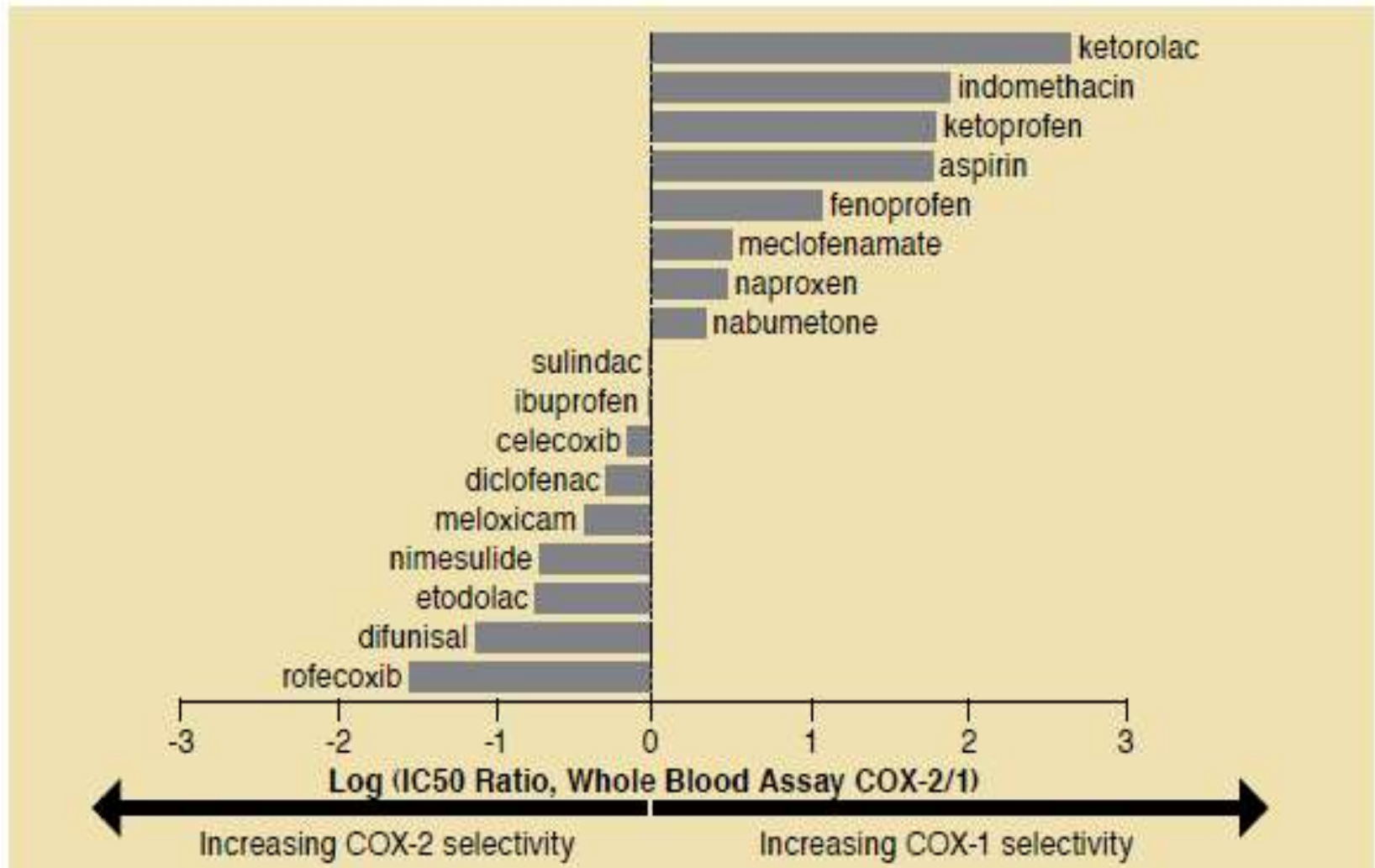
# A COX-1 (balra) és a COX-2 (jobbra) aktív helye a beilleszkedő celecoxibbal



# A NSAID-ek relatív COX-1 és COX-2 szelektivitása



# A nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek Cox-1/Cox2 szelektivitása



# NSAID választás szempontjai

A COX-1 és a COX-2 gátlás minden NSAID esetében dózisuiktól függően hatásos, ezért a készítményválasztás fő szempontja a mellékhatás-profil. Egy határon túl az adag emelése nem növeli a hatást, viszont a nem kívánt hatásokat igen. A nem kívánt hatásokat viszont éppen a COX-1 és COX-2 gátló hatásuk aránya, így az adott enzim által termelt prosztanoidok fiziológiás szerepének kiesése határozza meg. A COX-1 gátlás a gyomornyálkahártyasérülés, vérzés, hipertónia, ödéma kockázatát, a COX-2 gátlás túlsúlya a szív- érrendszeri obstruktív elváltozások veszélyét növeli meg. Ezért a NSAID választást és a gyógyszerelési stratégiát a kezelendő fájdalomon túl az egyes beteg kockázati csoportja (gyulladásos alapbetegség, tartós szedés és/vagy nagyobb adag igénye - akut fájdalomi szindrómákban rövid időtartamú kezelés, alacsonyabb adagok) és a fennálló egyéb kockázati tényezők (gyomor- bélrendszeri, véralvadási, szív-érrendszer, stb.) által jellemzett csoportok szerint kell meghatározni.

# NSAID biztonsági kategóriák

1. Átlagos kockázat (nincs jelentős társult betegség vagy rizikó)
2. Magas gyomor-bélrendszeri kockázat (gyulladásos rendszerbetegség, ulcus vagy vérzés, vérzékenység, időskor, szteroid szedés)
3. Magas szív-érrendszeri kockázat (infarktus, stroke, kezeletlen magas vérnyomás, hiperlipémia, diabetes, érbetegség, dohányzás)
4. Magas gyomor-bélrendszeri és szív-érrendszeri kockázat együttesen.

# Kockázat-vezérelt NSAID választás

Átlagos kockázat esetén hagyományos NSAID is adható, gyomorvédelem sem szükséges.

Magas gyomor-bélrendszeri kockázat esetén COX-2 szelektív szer vagy hagyományos NSAID és protonpumpa gátló gyomorvédő szer (PPI) adandó. A gyomorvédelem nem csökkenti az alsó gyomor-béltraktusban fellépő NSAID kockázatot.

Magas szív-érrendszeri kockázat esetén hagyományos NSAID és acetilszalicilsav (ASA) adandó. A protonpumpagátló adása csökkenti az ily módon keletkező gyomor-bélrendszeri kockázatot.

Magas gyomor-bélrendszeri és szív-érrendszeri kockázat esetén hagyományos NSAID+ASA+PPI adandó. A sima ASA kevésbé kockázatos az alsó gyomorbéltraktusra, mint a retard készítmény. COX-2+ASA+PPI kombináció is adható (különösen alsó gyomor-béltraktus-rizikó esetén). A *Helicobacter pylori* infekció erózív kockázat, ezért eradikálni kell. A dyspepsiás panaszokat PPI-vel kell kezelni, tartós fennállás esetén endoscopia szükséges.

# NSAID készítmények kockázati sorrendje

A leggyakoribb NSAID ok gyomor-bél kockázati sorrendje (magas felől az alacsonyabb felé): piroxicam, indometacin, naproxen, ketoprofen, nimesulid, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, celecoxib.

A kardiovaszkuláris kockázat sorrendje: etoricoxib, indometacinum, diclofenac, naproxen, aceclofenac, celecoxib, rofecoxib.

A renalis eredetű kockázatok a dominálónan COX-1 NSAID-ok és az angiotenzin konvertáz 1 enzimgátlók, az angiotenzin receptor blokkolók kölcsönhatása révén vízretencióhoz, akár veseelégtelenséghez is vezethetnek.

# A NSAID-ek prostanoid-függő nem kívánatos hatásai

## Gastrointestinális (GI) hatások

A NSAID-ek szedése átlagosan 2-4-szeresére növeli a súlyos gyomor bélrendszeri szövődmények, ezen belül is submucosus petechiális vérzések, a nyálkahárta erosiók, a fekélyképződés, a vérzés és a perforáció veszélyét. A fekélyek jelentős része un. „néma” silent, tünetmentes fekély, spontán gyógyulhatnak. A szelektív COX-2 gátló szerek a nsz NSAID-ekhez képest kb. 50%-kal csökkentik a súlyos GI szövődmények (vérzés, perforáció, stenosis) kockázatát. A NSAID szedők 75%-ában alakul ki nyálkahártya sérülés a distalis gastrointestinalis tractusban, ezek nem előzhetők meg PPI adásával. A coxibok a hagyományos nsz NSAID-ekhez képest ritkábban okoznak alsó gastrointestinalis tractus károsodást.

# A NSAID-ek prostanoid-függő nem kívánatos hatásai

## A NSAID-ek kardiovaszkuláris hatásai

Az NSAID-ek növelik a jelentős CV események rizikóját (CV halálozás, major CV események és myocardialis infarctus). Nemcsak a sz COX-2-inhibitorok mellett, hanem a nsz NSAID-ek alkalmazásakor is magasabb rizikóval kell számolnunk. CV rizikó vagy tartósabb alkalmazás esetén az ajánlások naproxén adását illetve aszpirin prevenciót javasolnak. A naproxen gátolja a vérlemezkék COX-1 aktivitását, a tromboxán-termelődést és a trombocytá-aggregációt. Az NSAID-ek átlagosan 5 Hgmm körüli szisztolés vérnyomásemelkedést okoznak, ez elsősorban az idősebb korosztályban vagy már eleve hypertoniában szenvedők esetén a leggyakoribb. A NSAID-k szedése hozzájárulhat a szívelégtelenségben szenvedők állapotának a romlásához. Mindkét esetben a jelenség háttérében a folyadék- és nátriumretenció mellett az érszűkítő és értágító PG-ok arányában bekövetkező változások állnak.

# A NSAID-ek prostanooid-függő nem kívánatos hatásai

## **A stroke gyakorisága NSAID kezelés mellett**

A NSAID-ek növelhetik a stroke gyakoriságát. Hagyományos NSAID-k szedése esetén 1,7-szeres, COX-2 blokkolók esetén pedig 4,5-szeres növekedését észlelték alacsony CV rizikójú egyének körében is. A cerebrovascularis eredetű halálozás gyakoribb coxibok és diclofenac, kissé emelkedett egyéb nem-szelektív NSAID-ek alkalmazása mellett, míg a naproxennek nincs ilyen mellékhatása. Az ischaemiás stroke kockázata kifejezetten magasabb azoknál a betegeknél, akiknek korábban már volt ischaemiás stroke-juk vagy TIA-juk.

# A NSAID-ek prostanoid-függő nem kívánatos hatásai

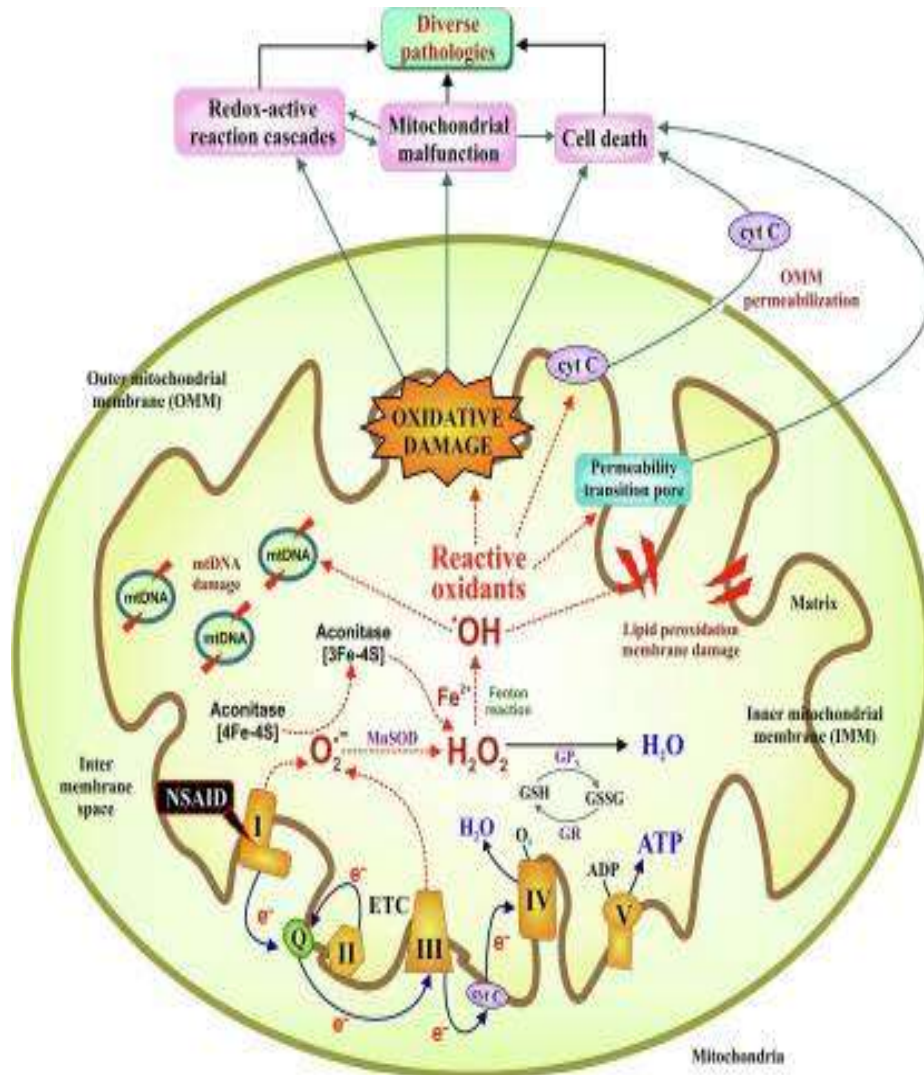
## Vesetoxicitás

A NSAID-ek interstitialis nephritist és hyperkalaemiát is okozhatnak. Hosszabb ideig történő alkalmazásuk papilláris necrosissal és krónikus veseelégtelenséggel járhat. A legtöbb NSAID-asszociált vesekárosodás intrarenalis hemodinamikai diszregulációból ered, ami csökkent GFR-t és nephron ischaemiát okoz. A PGE2 és PGI2 hatékony homeosztatisz vasodilatorok, amelyek a vesemedullában, és a glomerulosában szintetizálódnak, a vese vérátáramlásának, valamint só- és vízkiválasztásának szabályozásában vesznek részt. A renalis PG-szintézis-gátlása nátrium-visszatartást, csökkent vese-vérátáramlást és veseelégtelenséget eredményezhet, különösen azon betegeknél, ahol ez vasoconstrictor hatású catecholaminok és angiotenzin-II. felszabadulással járó megbetegedések fennállása esetén. Diuretikumok, ACE-gátlók, ARB-k és más renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlók gyakori együttes alkalmazása miatt főleg az idősebb, eleve beszűkült vesefunkciójú személyek hajlamosabbak az NSAID-ekhez társuló vesekárosodásra.

# A NSAID-ek biztonságossága – COX/PG és mitokondriális stressz útvonal

A NSAID-ek nem kívánt hatásai alapvetően a PG-k fiziológiai homeosztatis hatásainak felfüggesztéséből származnak. Kifejthetnek azonban nem COX/PG függő hatásokat is. A kétféle utat NSAID-PGHS-prostanoid tengelyként, illetve NSAID-MOS-apoptosis tengelyként különböztetjük meg. Ez utóbbi úton a NSAID-ok aktiválhatják a mitokondriális oxidatív stressz mechanizmus (MOS) patológikus láncolatát. Ennek toxikus következménye súlyos mitokondriális károsodás a célszervekben.

# NSAID-ok, mitokondriális oxidatív stressz és apoptózis



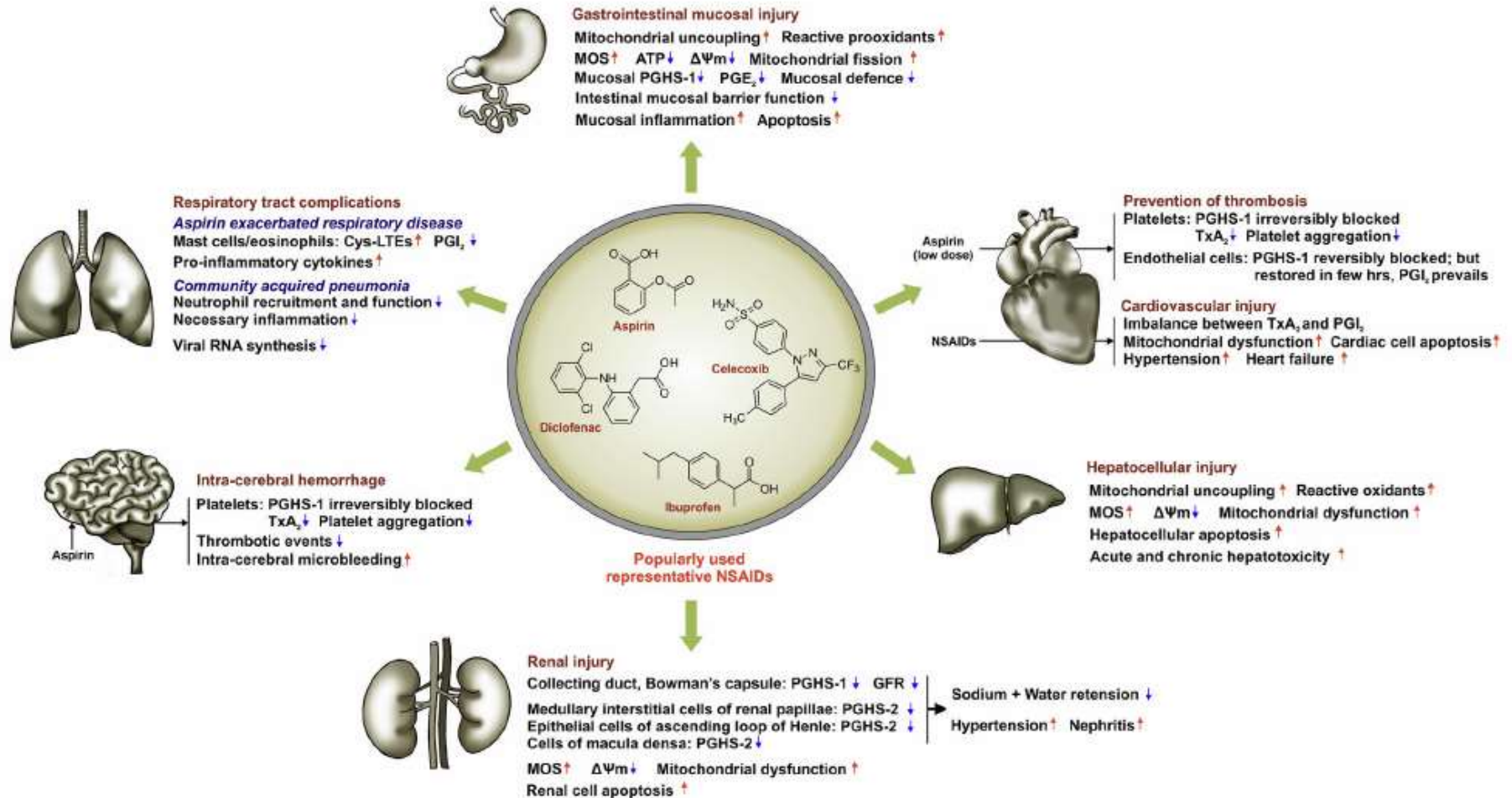
A NSAID-ok aktiválhatják a mitokondriális oxidatív stresszt (MOS), egy olyan citopatológiai állapotot hoznak létre, amelyet a káros redox-aktív láncreakciók aktiválása miatt bekövetkező súlyos mitokondriális károsodás jellemez, ezt súlyos bioenergetikai válság és végül a sejthalál követ. A mitokondriális elektrontranszportlánc (ETC) komplex-I a NSAID-ok fő célpontja. A sérült mitokondriális membránfehérjék citokróm c-t szabadítanak fel, amely a kaszpázok aktiválásához szükséges apoptozóma-komplex létrehozásához vezet, mindez nukleáris DNS-károsodáshoz és végül sejthalálhoz vezet. A folyamatok során mitokondriális DNS szabadul fel a nekrotikus sejtekből, amely károsodással összefüggő molekuláris mintaként vonzza az immunsejteket, fagocitózist indukál. Ily módon a MOS szöveti gyulladáshoz, tartós fennállás, ismétlődés esetén szervkárosodáshoz vezet.

# Nem COX/PG függő NSAID toxikus hatás

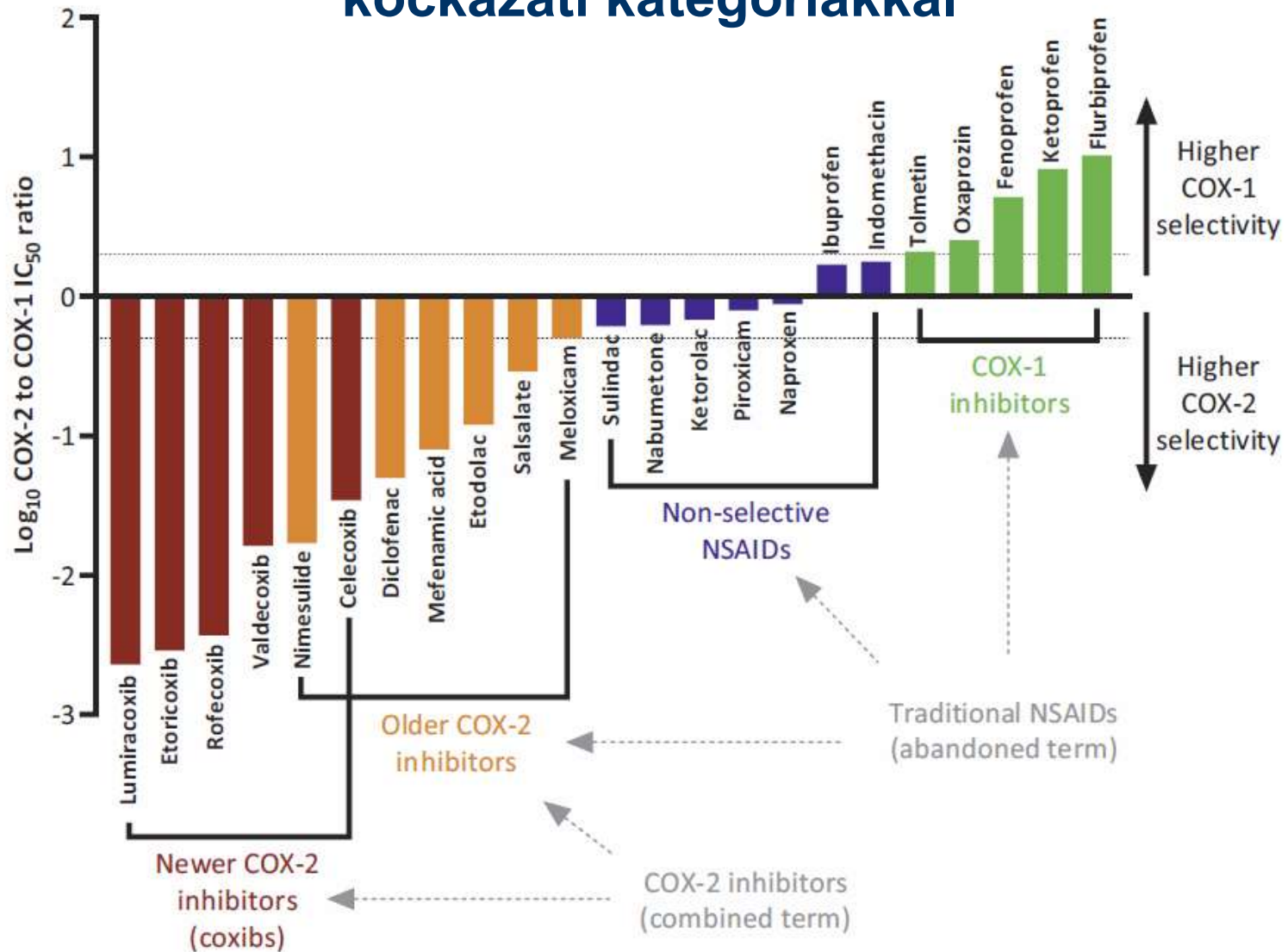
## Hepatotoxicitás

A NSAID-ek okozta hepatotoxicitás, az úgynevezett drug-induced liver injury, DILI két típusa ismert, az akut hepatitis (sárgaság, hányinger, láz, emelkedett szérum transzamináz-szintek) és a krónikus aktív hepatitis (szerológiai és szövettani eltérésekkel). Az AST (aspartát aminosztransferáz) és az ALT (alanin aminosztransferáz) eltérése jelzi a májtoxicitást. A túlérzékenységi reakciót emelkedett nukleáris faktor- vagy simaizomellenes antitest-titerek, eozinofília és limfadenopátia jellemzi. A metabolikus károsodás hátterében genetikai tényezők, a citokróm P450 genetikai polymorfizmusa és a mitochondriális energetikai károsodás (MOS) állhat.

# A prostaglandinok COX-függő és COX-független (MOS) toxikus szervi hatásai egymás mellett is létezhetnek



# A NSAID-ek relatív COX-1 és COX-2 szelektivitása a kockázati kategóriákkal



# Multimodális analgetikus terápia NSAID komponenssel

Az akut fájdalmak kezelésének korszerű módja a multimodális fájdalomcsillapítás: a különböző támadáspontú analgetikummal történő egyidejű kezelés. Ebbe a koncepcióba illeszthető a NSAID-ok, akár az előírtnál kisebb dózisban való alkalmazása, ezáltal kedvezőbb mellékhatás profil elérése, és ennek a kisebb hatóanyag mennyiségű NSAID terápiának tramadollal, paracetamollal vagy ezek fix kombinációival történő együtt adása révén jó hatásfokú fájdalomcsillapítás elérése. Fix dózisú kombinációk közepesen erős és erős fájdalomban: paracetamol enyhe opioidokkal (pl. kodein, tramadol) vagy erős opioidokkal (p.o. morfin, oxikodon); hidrokodon/ibuprofen (7,5 mg/400 mg) p.o., maximálisan 7 nap; oxikodon/ibuprofen (5 mg/400 mg) p.o., maximálisan 7 nap; dexketoprofen/tramadol (25 mg/75 mg), maximálisan 5 nap. A gyógyszer-kombinációk eredményességének kulcsa a NSAID és az opioid megfelelő megválasztása, illetve ezek optimális aránya.

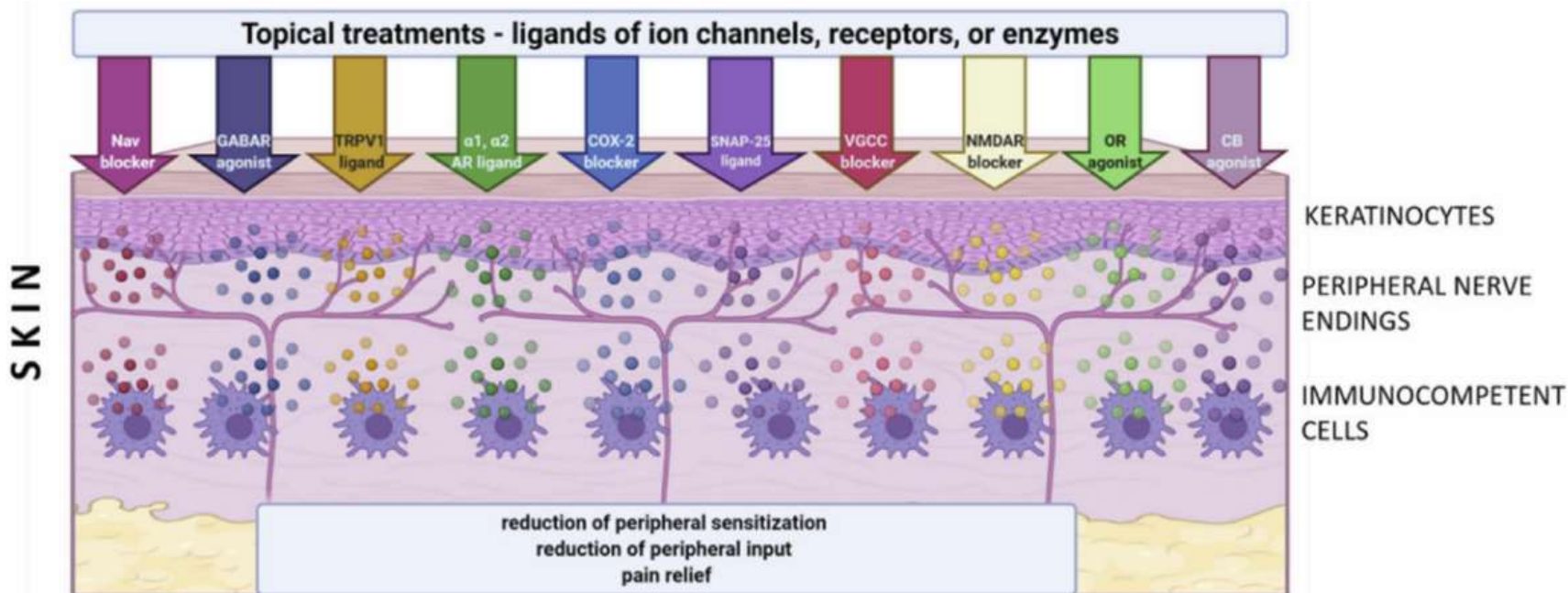
# Alternatív NSAID-ek

A metamizol a pirazolon-származékok közé tartozó erős fájdalom- és lázcsillapító, mérsékelt gyulladáscsökkentő hatású vegyület. A metamizol a nem-opioid analgetikumok között az egyik legerősebb fájdalomcsillapító. A COX-gátló kontinuum ismerete óta gyenge COX1 és COX-2, azonban jó centrális COX-3 gátló.

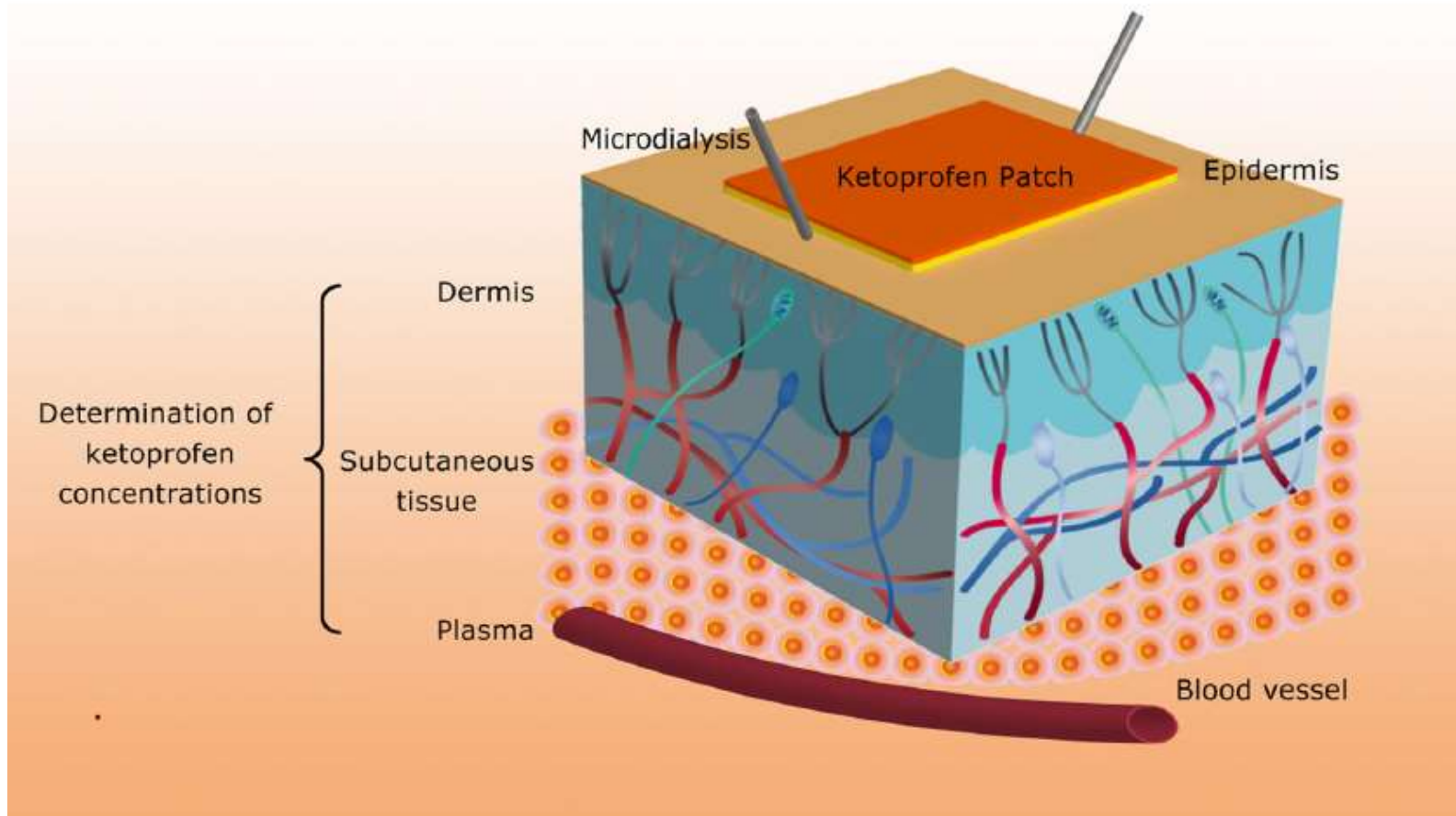
A paracetamol a phenacetin aktív metabolitja, gyenge gyulladáscsökkentő, centrális támadásponjú. A központi idegrendszer konstitutív COX-1 és COX-2 enzimét, valamint a COX enzimkomplex (ciklooxygenáz és peroxidáz) peroxidáz komponensét gátolja, centrális támadásponjú. Megnyitja a gátló neuronok Transiens Receptor Potenciál (TRP) Ca csatornáit, a beáramló calcium aktiválja a gátló impulzusokat.

A phenylbutazon nem-szelektív, erős hatású, azonban gyomor-bél és csontvelő toxicitása miatt humán alkalmazása erősen kockázatos, csak rövid ideig, gyomorvédelem mellett, szoros felügyelet mellett jöhet szóba.

# Topikus analgetikus készítmények – hatóanyagok szubkután támadáspontjai



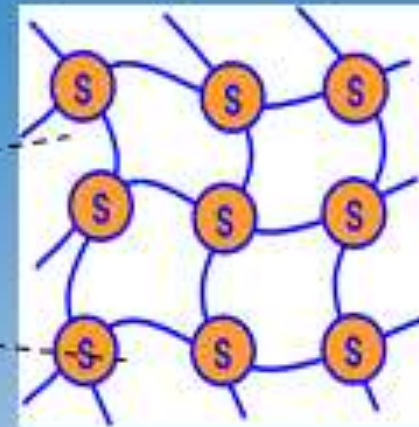
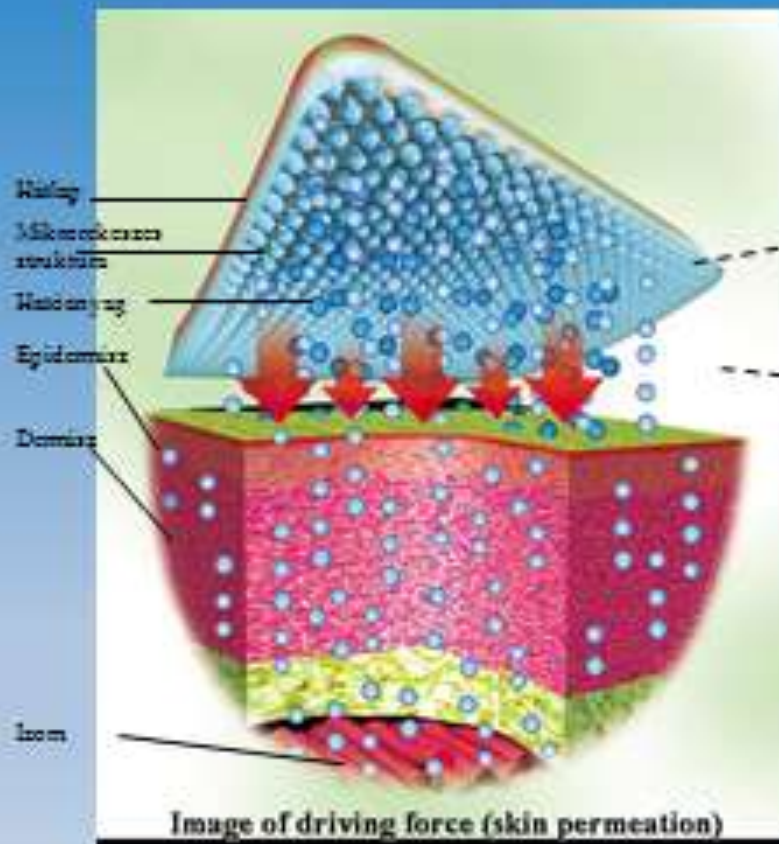
# A NSAID hatóanyag megoszlása a bőr alatti szövet és a plazma között



Wang M, Li L, Xie J. et al. Transdermal adhesive patches loaded with ketoprofen evaluated by dynamic detection of percutaneous absorption. *AAPS Pharm Sci Tech* 2017, 18, 2141-2148.

# A hatékony tapasz technológia - TDDS

A TDDS\* rekeszeiben helyezkednek el a hatóanyag molekulák, amelyek felszabadulása fokozatos.



A TDDS technológia

- homogén hatóanyageloszlást eredményez,
- gyorsabb hatóanyagfelszabadulást biztosít,
- segíti az adhéziót és a bőrhöz való pontos illeszkedést.

\*TDDS: Transdermal Delivery System

# A transzdermális NSAID alkalmazás célcsoportjai

A helyi transzdermális NSAID készítmények legfőbb célcsoportjait biztonsági előnyeik jelölik ki. A helyi hatású készítmény olyan betegeknek is alkalmazható, akiknek orális terápia nem adható vagy a hatóanyag szisztémás mellékhatásai miatt magas rizikójúak. Ilyenek elsősorban a gyomor-béltraktus vérzési kockázatait hordozó betegek (erozív gastritis és fekély, warfarin típusú antikoagulánsokkal kezelve), a veseelégtelenség súlyos stádiumaiban lévők, myokardiális infarktus ismétlődésére veszélyeztetettek. Ide sorolhatók még a mentális állapotuk miatt rossz compliance-al rendelkezők, nyelőcső-striktúrával élők, jelentős gyomor-bél-resectiót szenvedettek.

Időskorúak jelentős részében a gyógyszermetabolizáció meglassulásával (máj- és veseparenchyma és funkció csökkenése) és komorbiditásaik miatti polipragmázia kockázataival (neurotrop alapgyógyszerelés) kell számolni. Számukra jelentős kockázatcsökkentés jelent, hogy a helyi hatású készítmény elkerüli a máj first-pass metabolizmusát, magasabb koncentráció érhető el a fájdalmas struktúrákban kisebb plazmakoncentráció, kevesebb mellékhatás mellett. A legjobb hatásfokúak a TDDS (Transdermal Drug Delivery System) technológiával készült NSAID tapaszok.

# Hazai NSAID vonatkozású közlemények

Herszényi L. et al.: Gasztroenterológiai-reumatológiai konszenzus a hatékony gasztroprotekciónak szükségességéről nemszteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásakor. Centr. Eur. J. Gastroent. Hepatol. 2020; 6: 143-151./

Orvostovábbképző Szemle 2020; 27: 63–66.

Hodinka L. et al.: Nem-szteroid gyulladáscsökkentők peroralis és transzdermális alkalmazása regionális mozgásszervi fájdalmi szindrómákban. Orv Hetil 2017; 158 Suppl 3: 3–30.

Hodinka L.: Mozgásszervi fájdalmak helyi gyógyszeres csillapítása. Orvostovábbképző Szemle 2022; 29 Különszám: 3-7.

Sütő G.: Nemszteroid gyulladáscsökkentő szerek a mozgásszervi fájdalom csillapításában. Orv. Hetil. 2019; 160: 855–860.

Szamosi Sz.: A topikus nem szteroid gyulladásgátló helye a reumatológiai fájdalomcsillapításban. Magy Reumatol 2017, 58, 20–24.

Szamosi Sz.: A nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek kiválasztásának szempontjai a biztonságosság tükrében. Orv. Hetil. 2018; 159: 1783-1788.

Szántó S.: A nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásának szempontjai. Magy Reumatol 2015; 56: 170–173.

Vereckei E. et al.: Idős reumatológiai betegek hatásos fájdalomcsillapításának kihívásai. Magy.Reumatol. 2021; 62: 78-86.

Vereckei E.: Akut mozgásszervi fájdalom csillapítása. Orvostovábbképző Szemle 2022; 29 Különszám: 13-20.

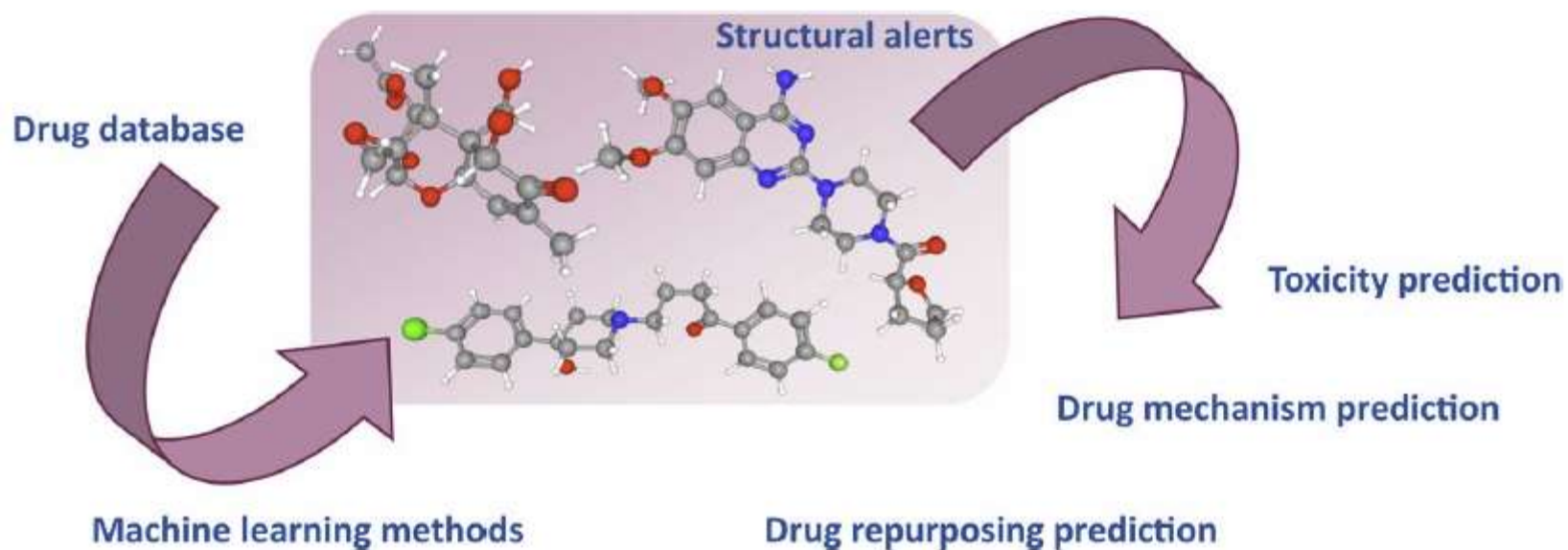
# Idős betegek NSAID terápiája

5. Nem-szelektív COX gátlók és COX-2 gátlók alkalmazása csak egyes biztonságos esetekben – más, terápia kudarca esetén – szoros megfigyelés mellett ajánlott.
  - a. Hipertónia, aktív gyomorfekély, vese-, ischémiás szívbetegség, szívelégtelenség esetén alkalmazásuk ellenjavallt.
  - b. Aktív vagy anamnesztikus gyomorfekély, *Helicobacter pylori* infekció, szteroid vagy szelektív szerotonin reuptake-gátló kezelés esetén alkalmazásuk nem ajánlott.
  - c. Nem-szelektív COX-gátló kezelés csak protonpumpa gátló (PPI) vagy más hatásos gyomorvédelem mellett ajánlott.
  - d. Minden NSAID-szedő idős beteget rendszeresen ellenőrizni kell a gastrointestinalis, renalis toxicitás, hipertónia és szívelégtelenség kockázata miatt.

6. A megfelelő felnött adagokat egyénileg kell a felmért kockázati besorolásnak megfelelően kell meghatározni és azoktól a csökkentés irányába kell eltérni. A maximális szokásos felnött napi adag nem léphető túl, figyelemmel kell kísérni a kombinált tabletták összetételét is.
7. A multimorbid, többféle gyógyszert szedő, szteroid kezelésben, antikoaguláns terápiában részesülő, krónikus máj-, vese-, gyomor- és érbetegek magasabb életkoruktól függetlenül kockázati betegnek tekintendők.

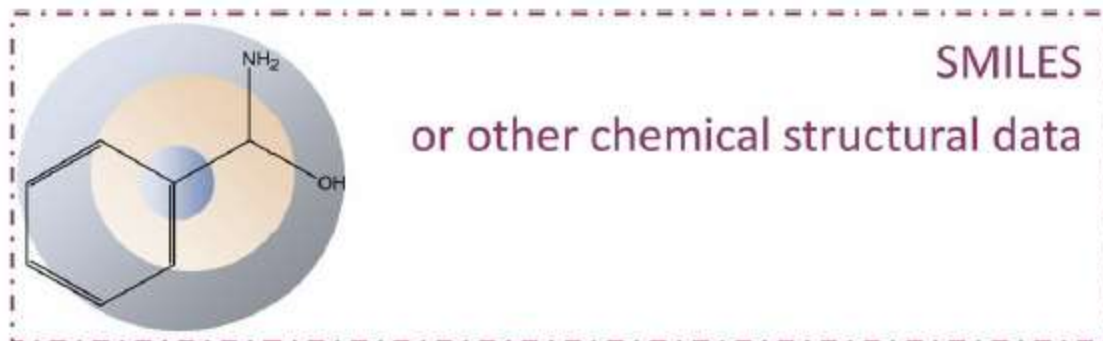
**A kockázatok miatt az idős betegek NSAID terápiáját elsősorban transzdermális készítményekkel ajánlott vezetni**

# Mesterséges intelligencia a gyógyszertervezésben

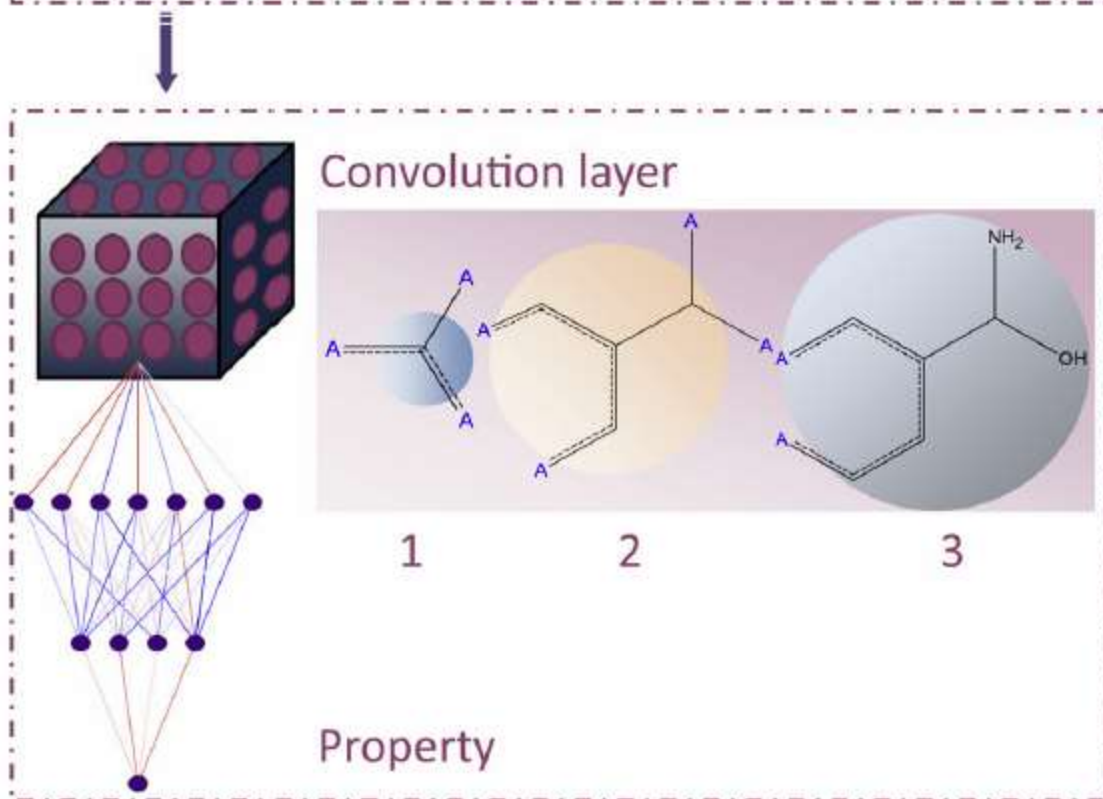


# Mesterséges intelligencia a gyógyszertervezésben – „a mély tanulás”

vegyületek szerkezeti és fizikokémiai adatbázisai



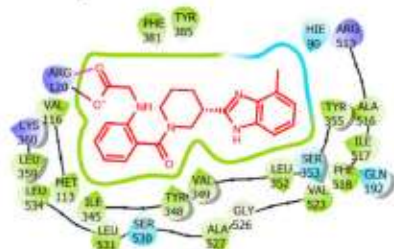
gépi tanulás és a „deep learning” rétegei



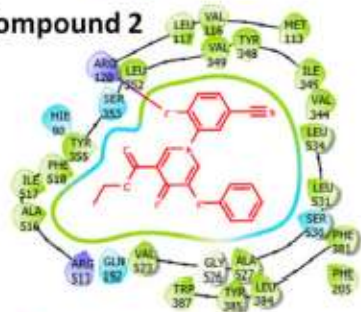
a MI által felajánlott molekulák

# A mesterséges intelligencia a COX aktív zsebeibe illő, gátló kötőerejű molekulákat keres

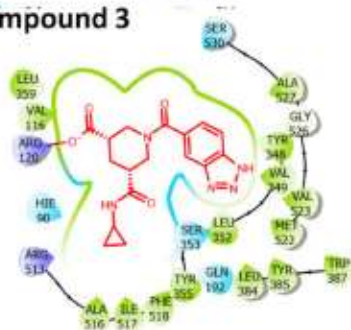
Compound 1



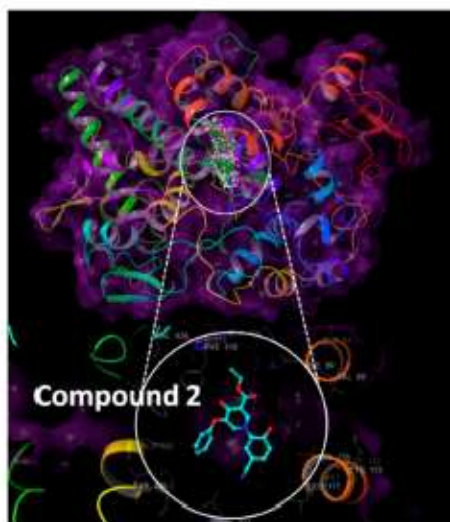
Compound 2



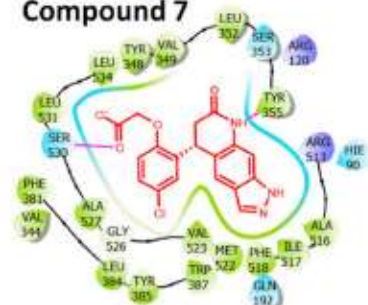
Compound 3



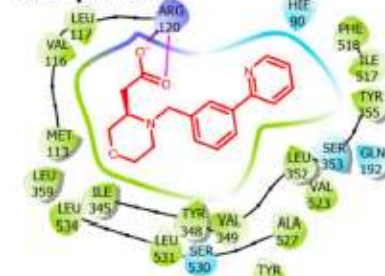
COX-2



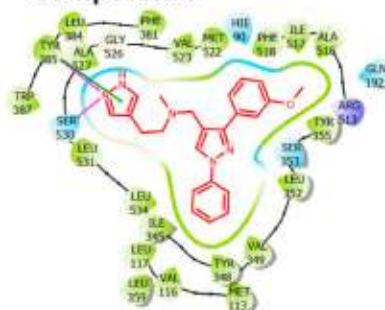
Compound 7



Compound 6



Compound 5



- Charged (negative)
- Charged (positive)
- Glycine
- Hydrophobic
- Metal

- Polar
- Unspecified residue
- Water
- Hydration site
- X Hydration site (displaced)
- Distance
- H-bond
- Halogen bond
- Metal coordination
- Pi-Pi stacking

- Pi-cation
- Salt bridge
- Solvent exposure

# Mesterséges intelligencia - Anti-Inflammatory Compounds Database (AICD)

