

A nem-NSAID jellegű minor analgetikumok: a paracetamol és a metamizol farmakológiája

Dr. Pethő Gábor

**Pécsi Tudományegyetem, ÁOK
Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet**

Krónikus fájdalomterápia – módszertani képzés II.
Távoktatás

2023. április 19.

Az NSAID-ok alapvető hatásai

- **hatásmechanizmus: a ciklooxygenáz enzim(ek) gátlása révén a prosztaglandinok és a TXA₂ szintézisének a csökkentése**
- **Terápiás hatásai**
 - **fájdalomcsillapító hatás**
 - **lázcsillapító hatás**
 - **gyulladásgátló hatás**

Fontosabb mellékhatásai

- **gasztrointesztinális károsodás**
- **vesekárosodás**
- **vérzéshajlam fokozódása** „analgetikum-asztma”
- **szívinfartus, stroke, szívelégtelenség rizikójának fokozódása**

Pethő, 2023

A nem-savas karakterű lázcsillapító analgetikumok (Nicht-saure antipyretische Analgetika)

A paracetamol, metamizolt és aminophenazont hagyományosan „kakukktójas” szereknek tekintik az NSAID-ok között, mert a legtöbb NSAID-dal szemben

- nem savas karakterűek
- nincs klinikailag releváns gyulladásgátló hatásuk, illetve nem gátolják számottevően a COX-enzimeket a perifériás szövetekben; fájdalom- és lázcsillapító hatásukat centrális COX-gátlással magyarázzák
- a gyulladásos szövetekbe rosszul penetrálnak
- kevésbé kötődnek a plazmafehérjékhez → nincsenek lezorítósos gyógyszer-interakcióik
- nincs gyomorkárosító hatásuk

Pethő, 2023

Paracetamol (= acetaminophen) I.

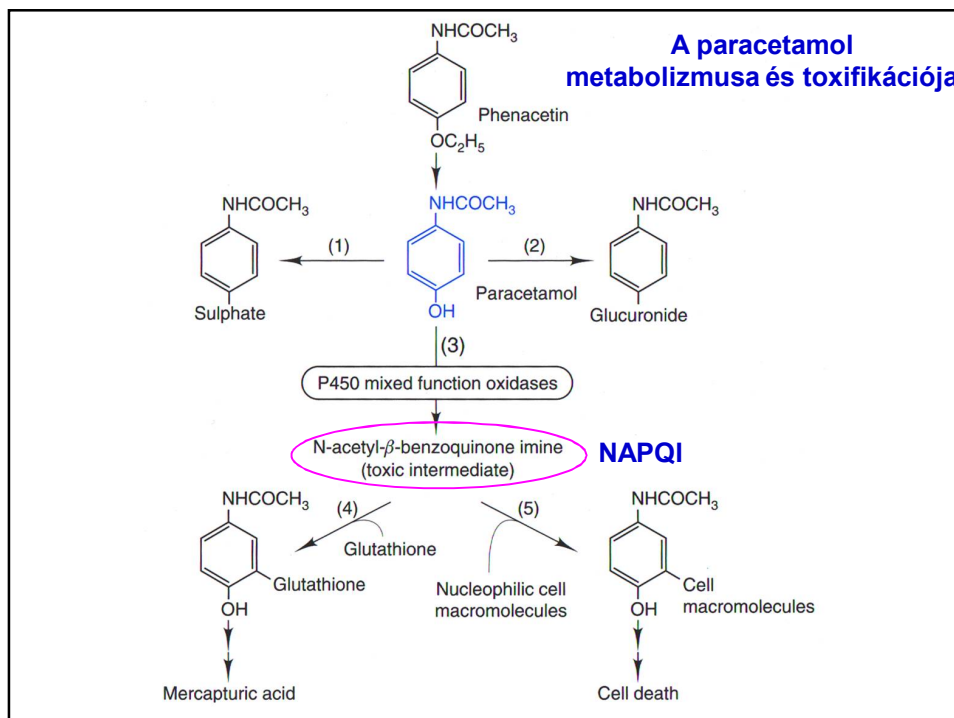
- para-aminofenol (anilin) származéka: analgetikus és lázcsillapító hatású (nem gyulladásgátló)
- előanyaga, a phenacetin 1887-ben került alkalmazásra (már nem használt), a paracetamol 1953 (1893) óta használatos
- a hagyományos nézet szerint a perifériás szövetekben csak gyengén gátolja mind a COX-1, mind a COX-2 enzimet, ezért
 - nem sorolják a hagyományos COX-gátlók közé
 - mentesnek tartják a legtöbb NSAID-mellékhatástól → terápiás adagban jól tolerálható (ép máj és vese esetén)
 - támadáspontját centrálisnak tartják
- összetett analgetikus hatásmechanizmus a KIR-ben: COX-gátlás, endokannabinoid rendszer aktiválása, szerotonerg leszálló fájdalomgátló pályák serkentése (a részleteket lásd később)

Pethő, 2023

Paracetamol II.

- dózis: 0,5–1 g/dosi, max. 4 g/die; p.o., rektálisan, i.v. infúzióban
- az aszpirinnel egyenértékű láz- és fájdalomcsillapító
- előnyei az aszpirinnel szemben
 - nincs gyomorkárosító, akut vesefunkció-károsító, vérzési időt megnyújtó hatás
 - adható gyermeknek (nem okoz Reye-szindrómát), nem okoz tüneteket „analgetikum-asztmás” betegben (< 1 g egyszeri dózis esetén)
 - nem okoz húgysavretenciót, nincs lezorításos interakció
- hátrányai: kicsi a terápiás szélessége, életveszélyes mérgezést okozhat, vény nélkül kapható sokféle név alatt (az intoxikáció veszélye nagy)

Pethő, 2023



Paracetamol III.

- p.o., rektálisan jól felszívódik, nem kötődik plazmafehérjékhez
- a májban metabolizálódik konjugáció és kismértékű hidroxiláció révén (a kevés toxikus metabolitot a glutation megköti)
- toxikus dózisok telítik a konjugáló enzimeket → nem-lineáris farmakokinetika + nagyobb mennyiségű toxikus metabolit, amelyet a glutation már nem tud neutralizálni → májsejtnekrózis és renális tubuláris nekrózis miatt máj- és veseelégtelenség: aktív szén p.o. és N-acetylcystein i.v. adása szükséges
- krónikus túladagolásakor analgetikum-nephropathia alakulhat ki
- ellenjavallatok: máj- és vesekárosodás, glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiánya (→ kevesebb glutation), CYP-induktor szerek (→ több toxikus metabolit képződik)

Pethő, 2023

Paracetamol IV: újabb adatok

- intakt sejtekben képes gátolni a vérben mind a COX-1, mind a COX-2 enzimet (4-szeres COX-2-szelektivitással) → a periférián is ható nem-szelektív COX-gátlónak minősül
- a gyulladással szövetekben nem akkumulálódik, és az ottani magas peroxid szint csökkenti a COX-2-gátló hatását → gyulladásgátló hatása nincs
- tartós használata (1 g/nap) megnöveli a kardiovaszkuláris rizikót hasonló mértékben, mint az NSAID-ok; ebben szerepet játszhat vérnyomásemelő hatása
- a normál egyszeri adagnál (1 g) tapasztalt gyenge COX-1-gátlás magyarázhatja a vérlemezkeaggregáció-gátló és a gasztrointesztinális mellékhatások hiányát (utóbbiban nem savas karaktere is szerepet játszhat)

Pethő, 2023

Paracetamol V: újabb adatok

- míg az aggregációgátló hatás egyszeri 2 g per os adása esetén nem mutatható ki, i.v. infúzióban adott magasabb dózisokban már kialakul
- bár a gasztrointesztinális mellékhatások 4 g/nap 1 hétig történő adása esetén nem mutathatók ki, 2 g/nap tartós használata esetén kialakulnak; illetve az együtt adott paracetamol fokozza a hagyományos NSAID okozta károsodást → kombinációjuk nem javasolt
- a fentiek alapján szükséges a paracetamol átfogó klinikai vizsgálata további lehetséges mellékhatások (pl. akut vesefunkciókárosítás) szempontjából

Pethő, 2023

A metamizol I.

Metamizol-Na (= dipyron = noraminophenazon-natrium-mesylat)

- pro-drug, amely a gyomorban nem enzimatikusan hidrolizálódik a fő aktív metabolit 4-metil-aminophenazonná, amely gyorsan felszívódik a bélből, a májban a szintén aktív 4-aminophenazonná, majd 4-formil-aminophenazonná alakul; p.o. adás után a metamizol nem mutatható ki a vérben, i.v. adás után is csak rövid ideig
- erős analgetikus és lázcsillapító hatása van; kólikás fájdalomban is hat; csak magasabb dózisban van gyulladásgátló hatása (nem használják ki)
- összetett analgetikus hatásmechanizmus a KIR-ben: centrális COX-izofoma gátlása, az endokannabinoid rendszer aktiválása, a leszálló fájdalomgátló pályák aktiválása

Pethő, 2023

A metamizol II.

- bár korábban döntően centrális hatásmódját tételezték fel, újabb adatok szerint gátolja a vérben mind a COX-1, mind a COX-2 enzimet, nem-szelektív módon → a periférián is ható COX-gátlónak minősíthető
- olyan mértékben gátolja (átmenetileg) a COX-1-et, ami klinikailag releváns vérlemezkeaggregáció-gátló hatást okoz → felmerült i.v. adásának lehetősége szívinfarktus akut kezelésében
- perifériás COX-1-gátló hatása ellenére nincs gyomorkárosító hatása (ennek nem-savas karaktere is lehet az oka)
- akut renális mellékhatásai lehetnek
- „analgetikum-asztma” előfordulhat

Pethő, 2023

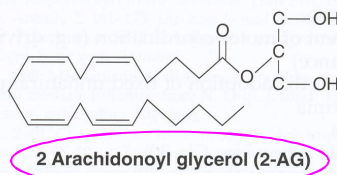
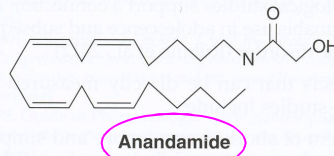
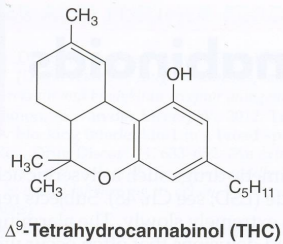
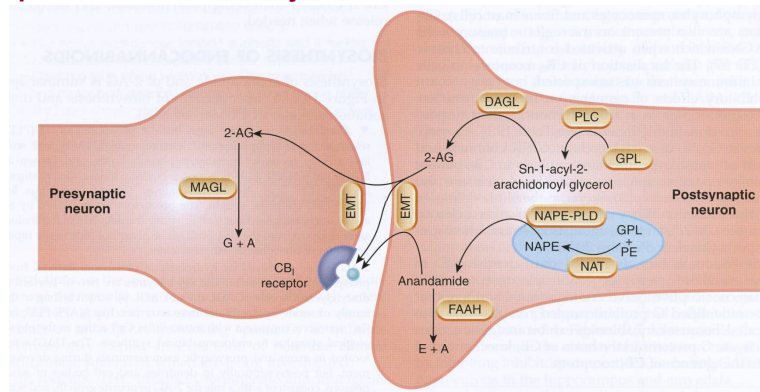
A metamizol III.

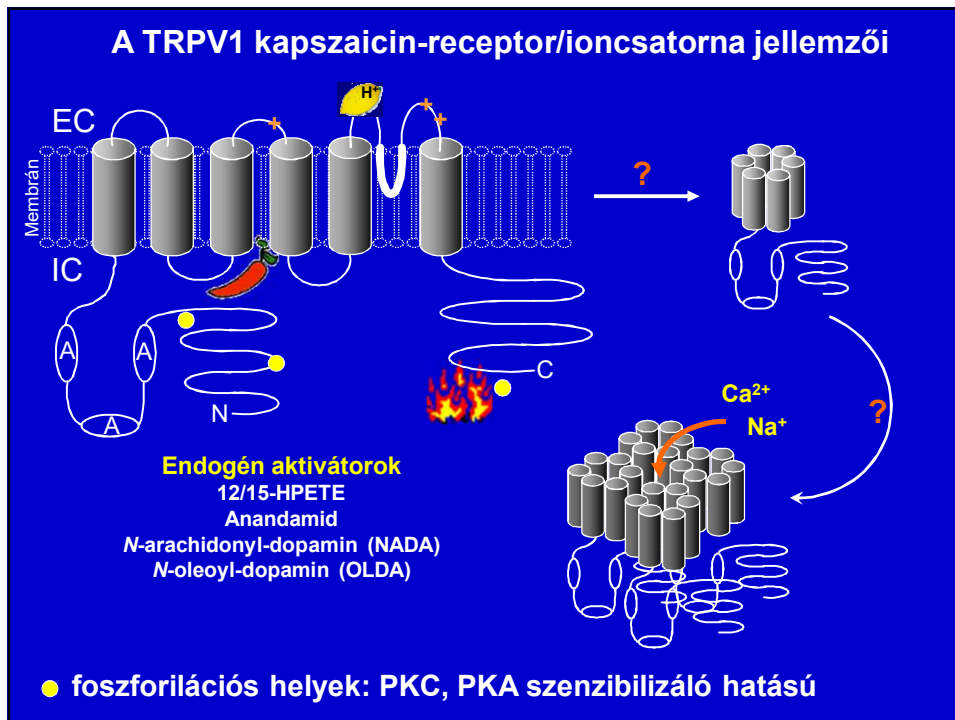
- allergiás reakciókat, nagyobb adagban hipotenziót és konvulziót okozhat
 - több országban már régen bevonták az agranulocytosis veszélye miatt, de újabb vizsgálatok szerint a kockázat nagyon kicsi (nem nagyobb, mint a paracetamolnál)
 - adagolása: 0,5–1 (2,5!) g/dosi, max. 4 g/die, p.o., i.m., i.v.
-
- a phenazon (= antipyrin), aminophenazon (= aminopyrin), propyphenazon hasonló szerkezetű fájdalom- és lázcsillapítók

Pethő, 2023

A kannabinoidok: alapfogalmak

- **fitokannabinoidok: tetrahidrokannabinol (THC), kannabidiol (a THC nem pszichoaktív prekurzora)**
- **endokannabinoidok: anandamid (arachidonoil-etanolamid), 2-arachidonoil-glicerol (2-AG)**
- **CB₁ (neuronális) és CB₂ (B-sejtek, NK-sejtek, glia) kannabinoidreceptorok, opioidokéhoz hasonló jelátviteli mechanizmusokkal**





A kapszaicin TRPV1-receptor/ioncsatorna jellemzői

- **név:** **Transient Receptor Potenciál Vanilloid = TRPV**
- **lokalizáció:** a polimodális nociceptív afferensek sejtteste, axonja és végződései
- **struktúra:** ligandum-vezérelt ioncsatorna 6 transzmembrán szakasszal, tetramer formációban
- **aktiváló ingerek**
 - kapszaicin, resiniferatoxin (RTX), alacsony pH, forró ingerek
 - anandamid, lipoxigenáz-termékek
- **működés:** Na⁺-, K⁺- és Ca²⁺-permeábilis kationcsatorna
- **hasonló szerkezetű és működésű a TRPA1-csatorna, amelyet számos kémiai irritáns és hideg ingerek aktiválnak**

A paracetamol centrális analgetikus hatásának mechanizmusai I.

Centrális COX-izofomá(k) gátlása

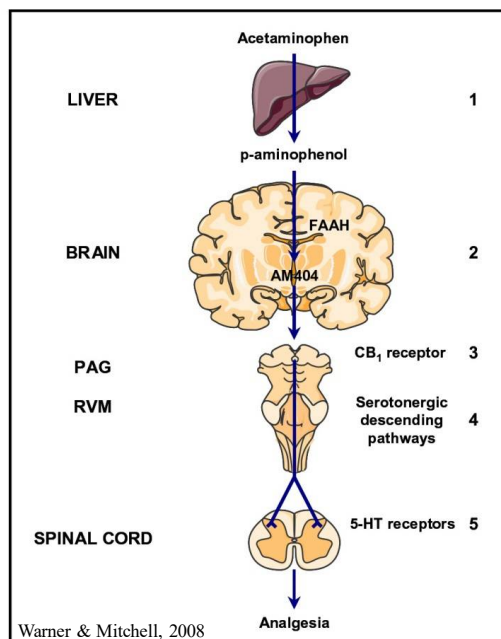
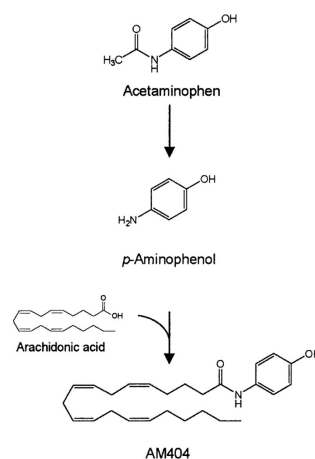
- régi teória szerint a paracetamol a központi idegrendszeren belül képes gátolni a COX enzime(ke)t
- a centrális COX-2-gátlás magyarázhatja a szer analgetikus és lázcsillapító hatását (a COX-3-gátlás szerepe kizárható)

Endogén opioidok felszabadítása

- állatkísérletben a paracetamol antinociceptív hatása gátolható volt opioidreceptor-antagonistával
- azonban egy „pilot” klinikai vizsgálatban a naloxon nem csökkentette az i.v. adott paracetamol analgetikus hatását a forró ingerrel kiváltott cerebrális potenciálok mérése során

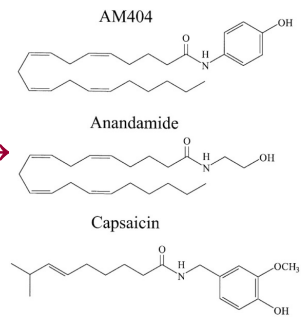
Pethő, 2023

A paracetamol centrális analgetikus hatásának mechanizmusai II.



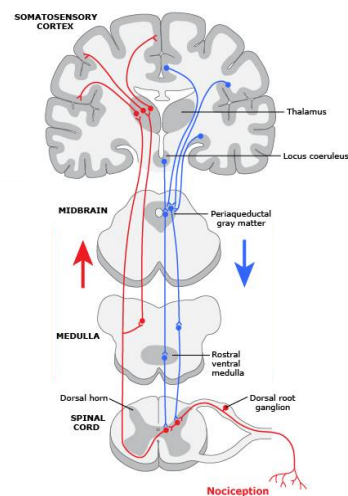
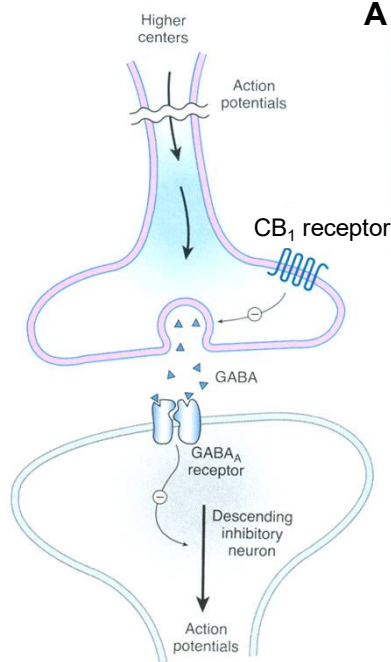
A paracetamol centrális analgetikus hatásának mechanizmusai III.

- a májban a paracetamol deacetilálódik p-aminofenollá
- a p-aminofenol bejut az agyba, ahol a zsírsavamid-hidroláz (FAAH) hatására arachidonsavval reagálva az N-acilamin AM404-gyé alakul át
- az AM404 aktív metabolit, amely
 - gátolja a COX-1 és COX-2 enzimet
 - gátolja az endokannabinoid membrán-transzportert (EMT) és a FAAH enzimet → kannabinoidfüggő antinociceptív hatás
 - aktiválja a TRPV1-receptort



Pethő, 2023

A kannabinoidok aktiváló hatása a leszálló gátlópályákra diszinhibíció révén



A paracetamol centrális analgetikus hatásának mechanizmusai IV.

- az **AM404** fokozza az endokannabinoidok hatását, amelyek csökkentik a GABA felszabadulását azokból a preszinaptikus GABAerg neuronokból (**CB₁-receptorok** aktiválása révén), melyek tónusosan gátolják a a periaqueductalis szürkeállományból (**PAG**) kiinduló leszálló antinociceptív pályát → **diszinhibíció** révén **aktiválódik** a leszálló antinociceptív pálya, amelyből a hátsó szarvban **serotonin** szabadul fel

Egyik mechanizmus

- az **AM404** csökkenti az anandamid eliminációját azáltal, hogy gátolja annak neuronális visszavételét és/vagy lebomlását a **FAAH** által

Pethő, 2023

A paracetamol centrális analgetikus hatásának mechanizmusai V.

Másik mechanizmus

- az **AM404** fokozza a 2-arachidonoil-glicerol képződését azáltal, hogy **aktiválja a preszinaptikus TRPV1-receptorok** a **PAG**-ban → glutamát szabadul fel, amely **aktiválja a posztiszinaptikus metabotróp glutamátreceptort (mGlu₅)** → a posztiszinaptikus neuron membránjának foszfolipidjeiből a **PLC** és a **DAG-lipáz** hatására **2-AG** képződik

Pethő, 2023

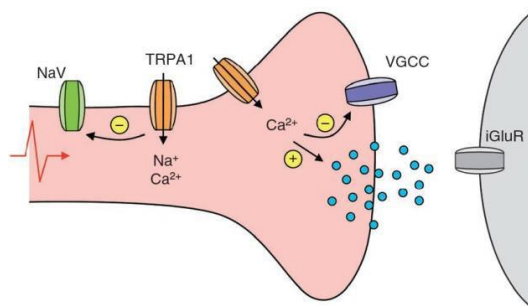
A paracetamol centrális analgetikus hatásának mechanizmusai VI.

- a szisztémásan vagy intratekálisan adott paracetamol antinociceptív hatása a TRPA1-csatorna jelenlétét igényli
- a paracetamoltól nemcsak a májban képződik az elektrofil metabolit N-acetil-p-benzokinonimin (NAPQI), hanem a KIR-ben is
- a NAPQI (de nem a paracetamol vagy a p-aminofenol!) képes aktiválni a TRPA1-csatornát, és az intratekálisan adott NAPQI antinociceptív hatása teljes mértékben TRPA1-függő
- paracetamol → NAPQI (spinálisan) → TRPA1-aktiváció → analgetikus hatás

Pethő, 2023

A paracetamol centrális analgetikus hatásának mechanizmusai VII.

- a nociceptív primer afferensek centrális végződéseiben a NAPQI által kiváltott TRPA1-aktiváció a kationbeáramlás révén depolarizációs blokkot okoz → gátlódnak a feszültségfüggő Na⁺-csatornák (Na_v) + a beáramló Ca²⁺ inaktiválja a feszültségfüggő Ca²⁺-csatornákat (VGCC)
- ezáltal a nociceptív neuron centrális végződéséből akciós potenciál révén kiváltott transzmitter-felszabadulás csökken → preszinaptikus gátlás



Pethő, 2023

A paracetamol centrális analgetikus hatásának lehetséges mechanizmusai: összefoglalás

- **centrális COX-izofomá(k) gátlása**
- **endogén opioidok felszabadítása (ellentmondásos adatok)**
- **leszálló, szerotonerg gátlópályák aktiválása az endokannabinoid rendszer hatásának felerősítése révén: az anandamid eliminációjának gátlása, a 2-AG képződésének a fokozása**
- **spinális TRPA1-receptorok aktivációja**