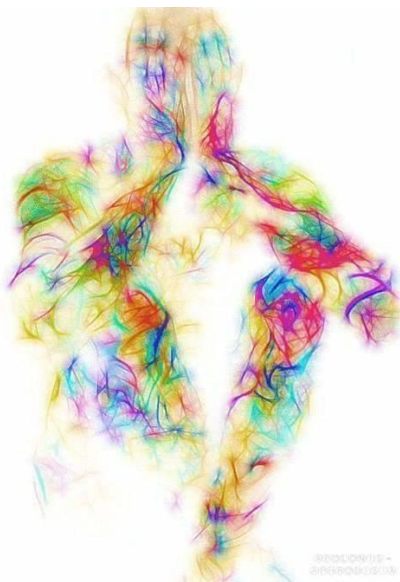


**Ποιο αντιφλεγμονώδες μη στεροειδές φάρμακο
θα διαλέξουμε ανάλογα
με τα χαρακτηριστικά μιας φλεγμονής ;;;**



**Δρ Αχιλ. Ε. Γεωργιάδης
Ρευματολόγος
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών και Παρισίων**

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

**Δυστυχώς γι' αυτή
την ομιλία
δεν πήρα χρήματα!**



Η υποκρισία είναι τόσο παλιά, όσο το δένδρο της Εδέμ!
Orson Welles

**Κλινικά αντιμετωπίζουμε δύο είδη φλεγμονών
οι οποίες θα χρειασθούν ΜΣΑΦ,
την οξεία μετατραυματική φλεγμονή και
την χρόνια ρευματολογική φλεγμονή με εξάρσεις!**

**Και στις δύο τα ΜΣΑΦ
ελέγχουν την ένταση και την διάρκεια
των κλινικών σημείων της φλεγμονής,
μέχρι ο οργανισμός να επιδιορθώσει την βλάβη
(1η περίπτωση)
ή κάποια άλλα φάρμακα να τροποποιήσουν
την βασική νόσο (2η περίπτωση)**

Απαραίτητη προϋπόθεση

**Η ισχυρή σύσταση
όλων των ρυθμιστικών αρχών φαρμάκων
(FDA, EMA κ.λπ.) η οποία αφορά τα ΜΣΑΦ,
και συνοψίζεται ως εξής:**

**Όλα τα ΜΣΑΦ πρέπει να χορηγούνται
για το βραχύτερο χρονικό διάστημα
στην μικρότερη δυνατή αποτελεσματική δόση!**

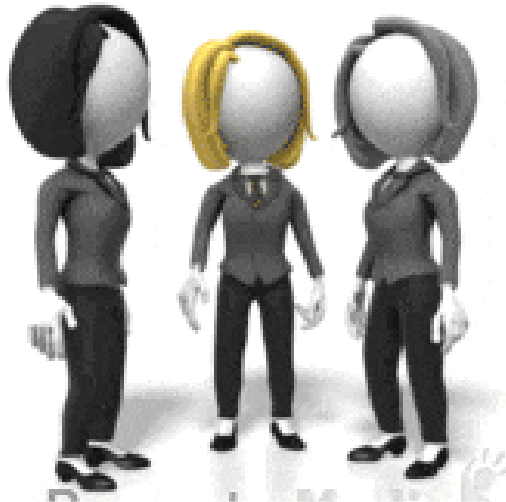
Συμπέρασμα

**Τα ΜΣΑΦ είναι φάρμακα για
την αντιμετώπιση
της οξείας και όχι της χρόνιας φλεγμονής!**



**Αφού καθορίσθηκε
το κλινικό υπόστρωμα
ας δούμε πως γίνεται η επιλογή
του κατάλληλου ΜΣΑΦ...**

**Η Φλεγμονώδης Σούπα στην περιοχή της βλάβης
περιέχει πολλές φλεγμονώδεις ουσίες αλλά οι
κύριες υπεύθυνες για τον οξύ πόνο και την φλεγμονή
είναι οι προσταγλανδίνες**

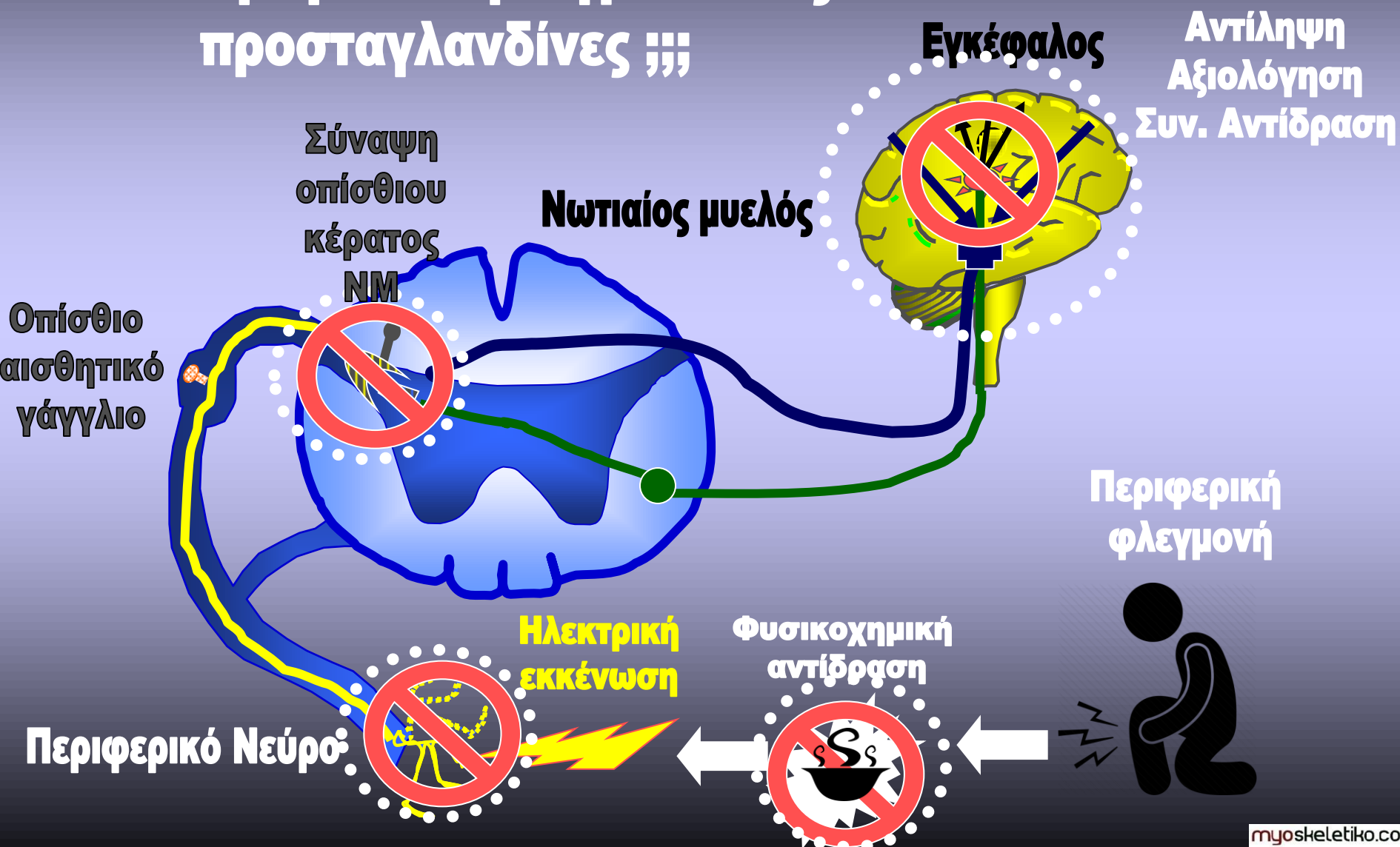


Ποια είναι η δράση των ΜΣΑΦ;;;

Η εξουδετέρωση των προσταγλανδινών



Ποιες είναι οι περιοχές που παράγονται φλεγμονώδεις προσταγλανδίνες ;;;



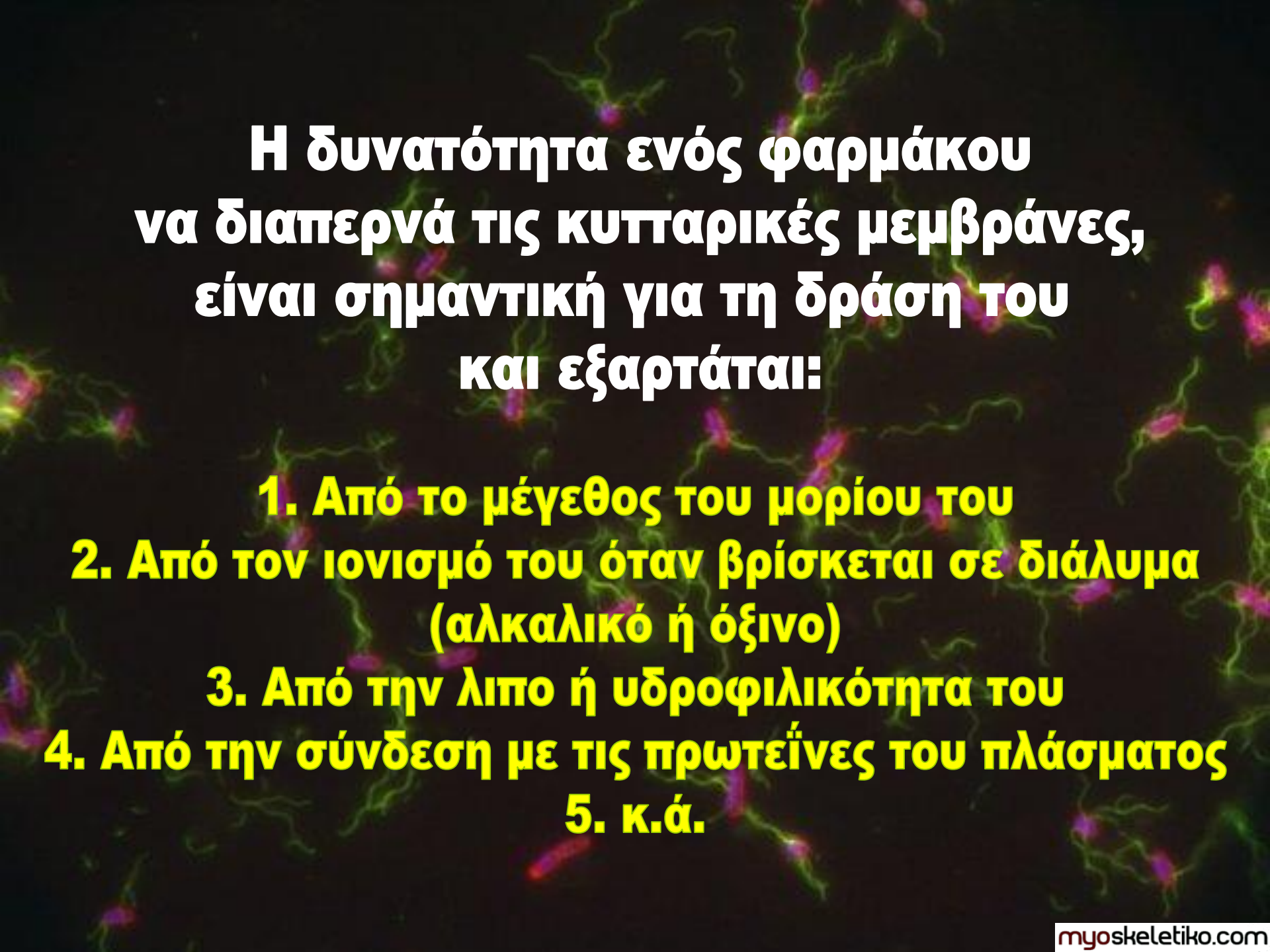
Συμπέρασμα

**Ενα ΜΣΑΦ για να δράσει,
θα πρέπει να φθάσει
αφ'ενός στην περιοχή της περιφερικής φλεγμονής,
αφ'ετέρου στο Εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ)
μέσα στο οποίο είναι βυθισμένο
το νευρικό μας σύστημα!**

Φραγμοί στη κυκλοφορία των φαρμάκων. Οι κυτταρικές μεμβράνες ...



- α) των κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου**
- β) των κυττάρων του τοιχώματος των αγγείων**
- γ) των κυττάρων στόχων**

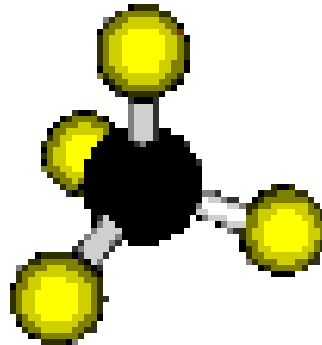


**Η δυνατότητα ενός φαρμάκου
να διαπερνά τις κυτταρικές μεμβράνες,
είναι σημαντική για τη δράση του
και εξαρτάται:**

- 1. Από το μέγεθος του μορίου του**
- 2. Από τον ιονισμό του όταν βρίσκεται σε διάλυμα
(αλκαλικό ή όξινο)**
- 3. Από την λιπο ή υδροφιλικότητα του**
- 4. Από την σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος**
- 5. κ.ά.**

Ιονισμός

**Ονομάζεται η ηλεκτρική φόρτιση
των μορίων των φαρμάκων**



**Ο Ιονισμός των μορίων των φαρμάκων
εξαρτάται από το Ph του διαλύματος που ευρίσκονται!**

Βασική γνώση

**Τα ιονισμένα φάρμακα
περνούν δύσκολα τις κυτταρικές μεμβράνες!**

**Τα μη ιονισμένα φάρμακα
περνούν εύκολα τις κυτταρικές μεμβράνες!**

pH πλάσματος ~7,4 αλκαλικό.

pH εντός κυττάρου αλκαλικό ~7,2

αλκαλικό



VS



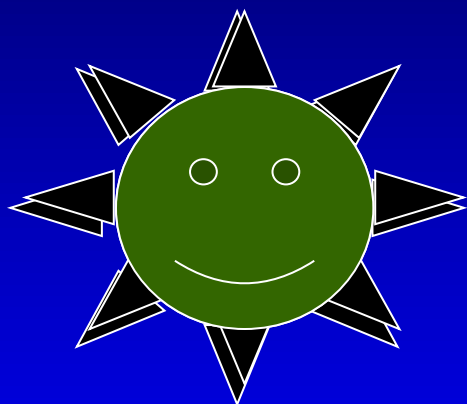
όξινο

Ενδαγγειακή σύνδεση φαρμάκων

pH πλάσματος 7,2-7,4

Ηλεκτρικές δυνάμεις
Van der Waals

Φάρμακο



Ελεύθερο

Φάρμακο

Φάρμακο

Δραστικό

Ιονισμένο όπως

τα περισσότερα

ΜΣΑΦ (pK_a 2,5-4,5)

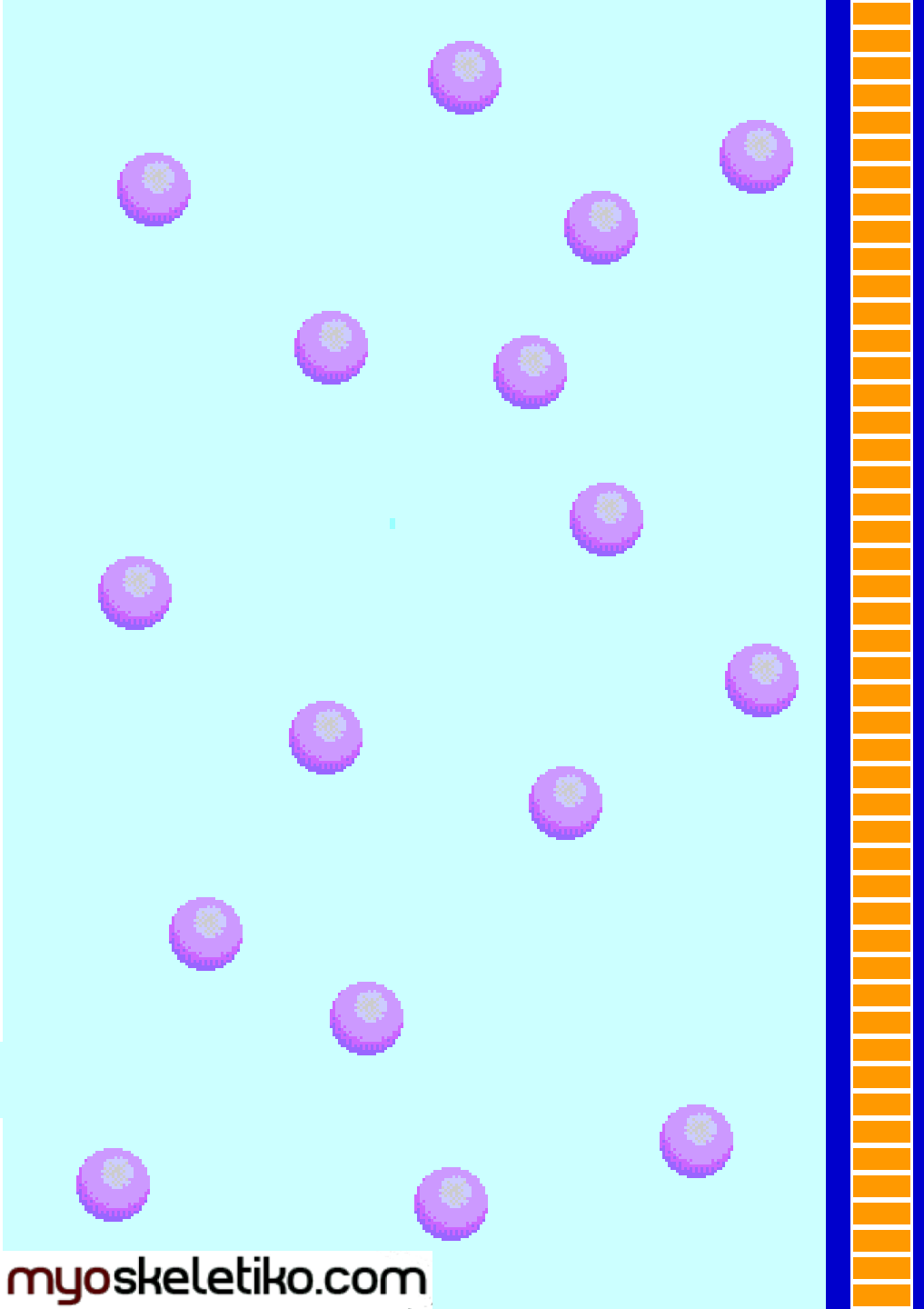
Δεσμευμένο

Φάρμακο

Αδρανές

Αρα τα αλκαλικά φάρμακα
που συνδέονται
πολύ με πρωτεΐνες
και είναι με μεγαλύτερο
βαθμό ελεύθερα
είναι και τα πιο δραστικά!

**Δράση ΜΣΑΦ
στην περιφερική φλεγμονή...**

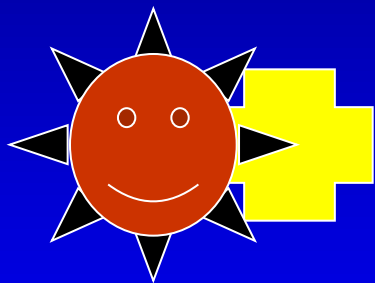


**Οι μακρομοριακές ουσίες
δηλαδή φάρμακο
και πρωτεΐνη μεταφοράς
διέρχονται δυσκολότερα
από το τοίχωμα των αγγείων
εκτός και εάν**

**Υπάρχει φλεγμονή
(διεύρυνση των πόρων)
Στα αγγεία του ήπατος
(μεγαλύτεροι πόροι)
Στα αγγεία του νεφρού
(μεγαλύτεροι πόροι)**

Περιφερική Φλεγμονή

Αίμα
(αλκαλικό
περιβάλλον)



Ιονισμένο ΜΣΑΦ
με λευκωματίνη
(αδρανές μέσα
στο αίμα)

Φλεγμονή
(Οξινο περιβάλλον)

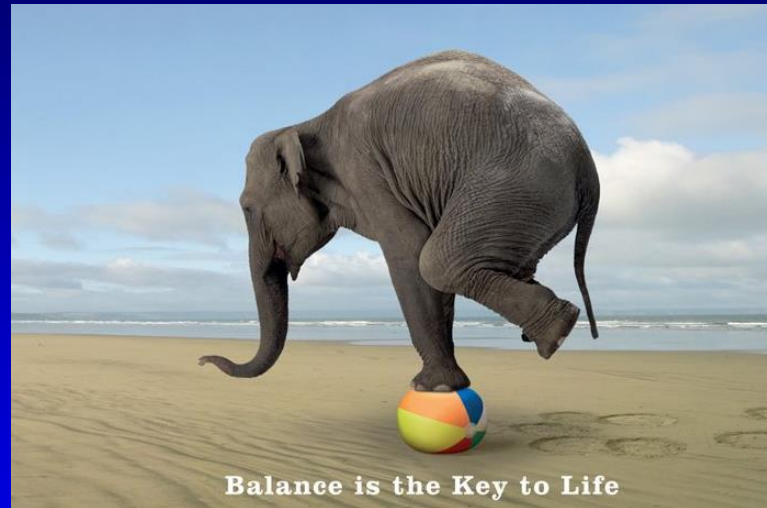
Κυτταρόπλασμα
(αλκαλικό
περιβάλλον)



Παγίδευση
και δράση

Φαγοκύτταρο

**Ελεύθερο και συνδεδεμένο φάρμακο
ευρίσκονται σε συνεχή δυναμική ισορροπία
στον οργανισμό!**



**Όταν το ένα μειώνεται λόγω
δράσης στους ιστούς, μεταβολισμού ή αποβολής,
αντικαθίσταται από το άλλο
έτσι ώστε να υπάρχει πάντα ισορροπία**

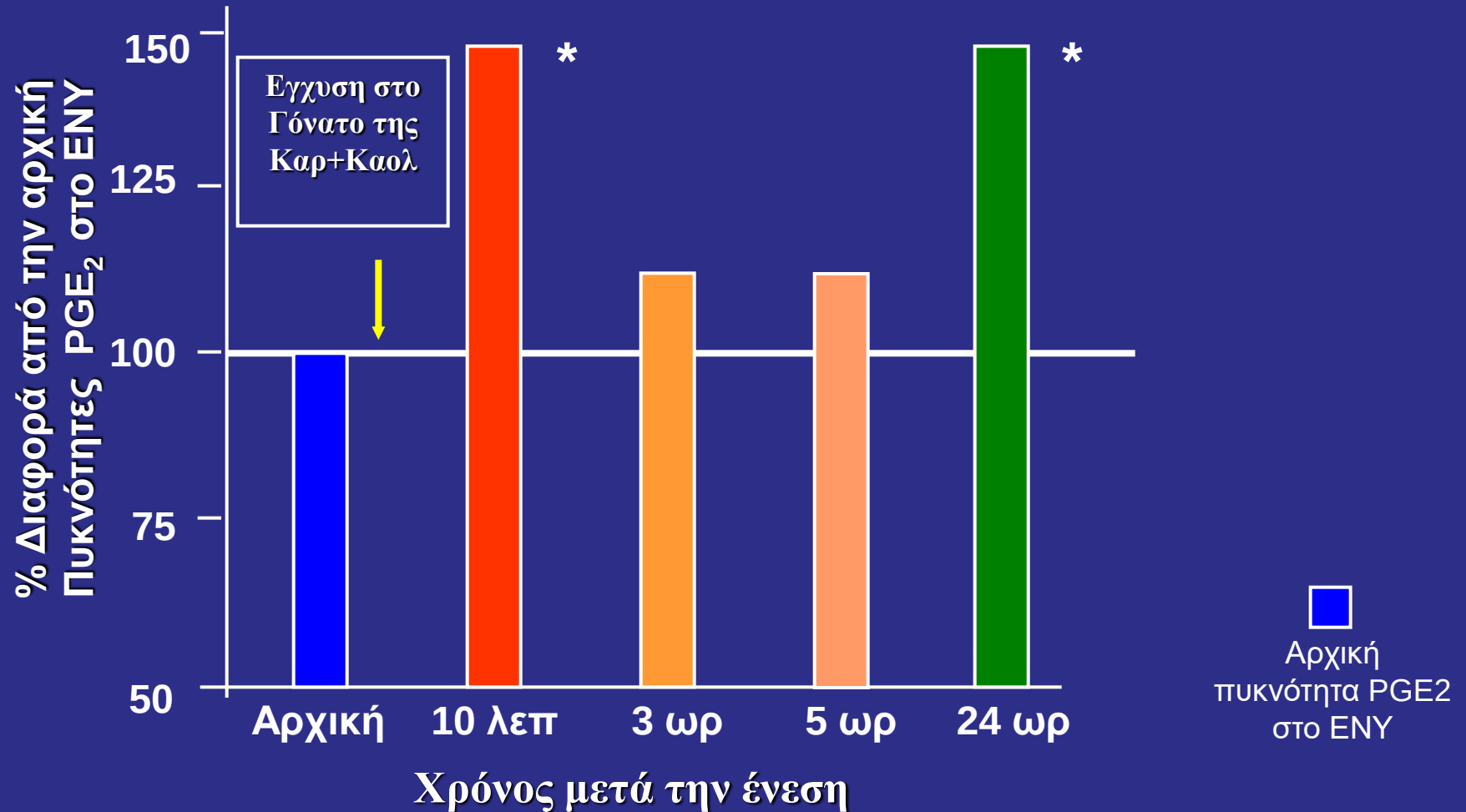
**Ο πόνος δημιουργείται συνήθως στην περιφέρεια
όμως η αξιολόγησή του γίνεται στο ΚΝΣ.**

Δράση του ΜΣΑΦ στο ΚΝΣ

**Απαραίτητη προϋπόθεση
το ΜΣΑΦ
που θα επιλέξουμε
θα πρέπει να εισέρχεται στο ΕΝΥ!**

Ο ρόλος των Προσταγλανδινών στην έναρξη και διατήρηση του πόνου στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΕΝΥ)

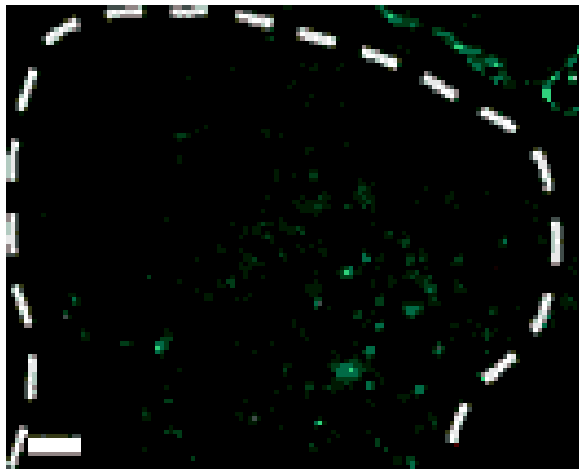
Εγχυση Καρραγενίνης - Καολίνης στο γόνατο 9 ποντικών



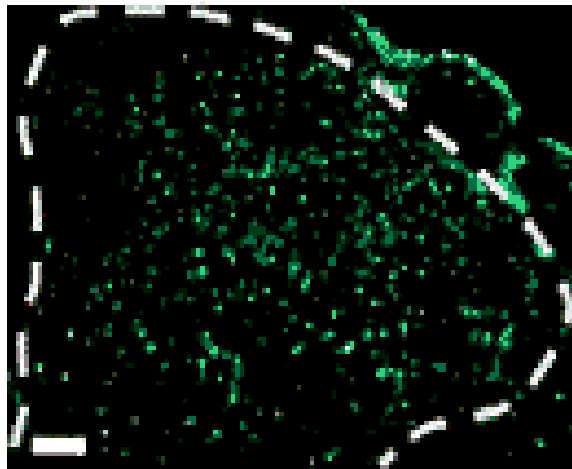
* $P < 0.05$. PGE₂ = prostaglandin E₂.

Αύξηση της COX-2 στο οπίσθιο κέρας του N M στην προσυναπτική περιοχή κατά τη διάρκεια της φλεγμονής

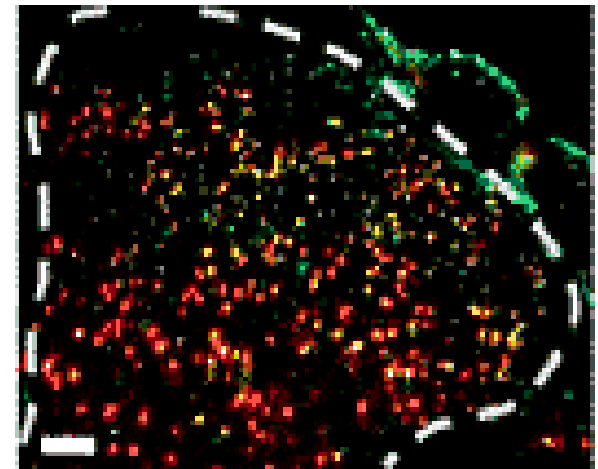
Ανευ φλεγμονής



Αρχή φλεγμονής



Εξέλιξη της φλεγμονής

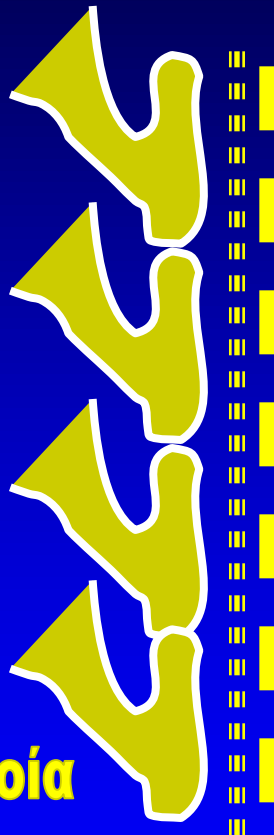


**Το αποτέλεσμα αυτό δείχνει
ότι η παρουσία άρα και η δράση,
ενός ΜΣΑΦ στο ΚΝΣ
θα πρέπει να διατηρείται καθόλο το 24ωρο,
ώστε να αναστέλλει
και την καθυστερημένη έκλυση PGE2 !**

**Αρα φάρμακα με
μεγάλη διάρκεια ημιαποβολής
μας εξασφαλίζουν αυτήν την προϋπόθεση,
ενώ αυτά με μικρό χρόνο ημιαποβολής
πρέπει να δίνονται πιο συχνά.**

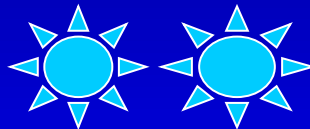
Κοινό Τριχοειδές Αγγείο Τριχοειδές Αγγείο ΚΝΣ

α
ρ
α
τ
ε
κ
ο
ρ
ι
α



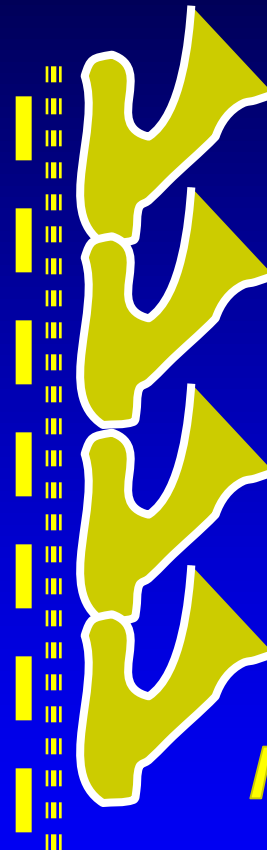
Λιπόφιλη γλοία

Φάρμακα λιπόφιλα
αλκαλικά
και μη ιονισμένα



Φάρμακα υδρόφιλα
όξινα
και ιονισμένα

pH αίματος 7,2 - 7,4

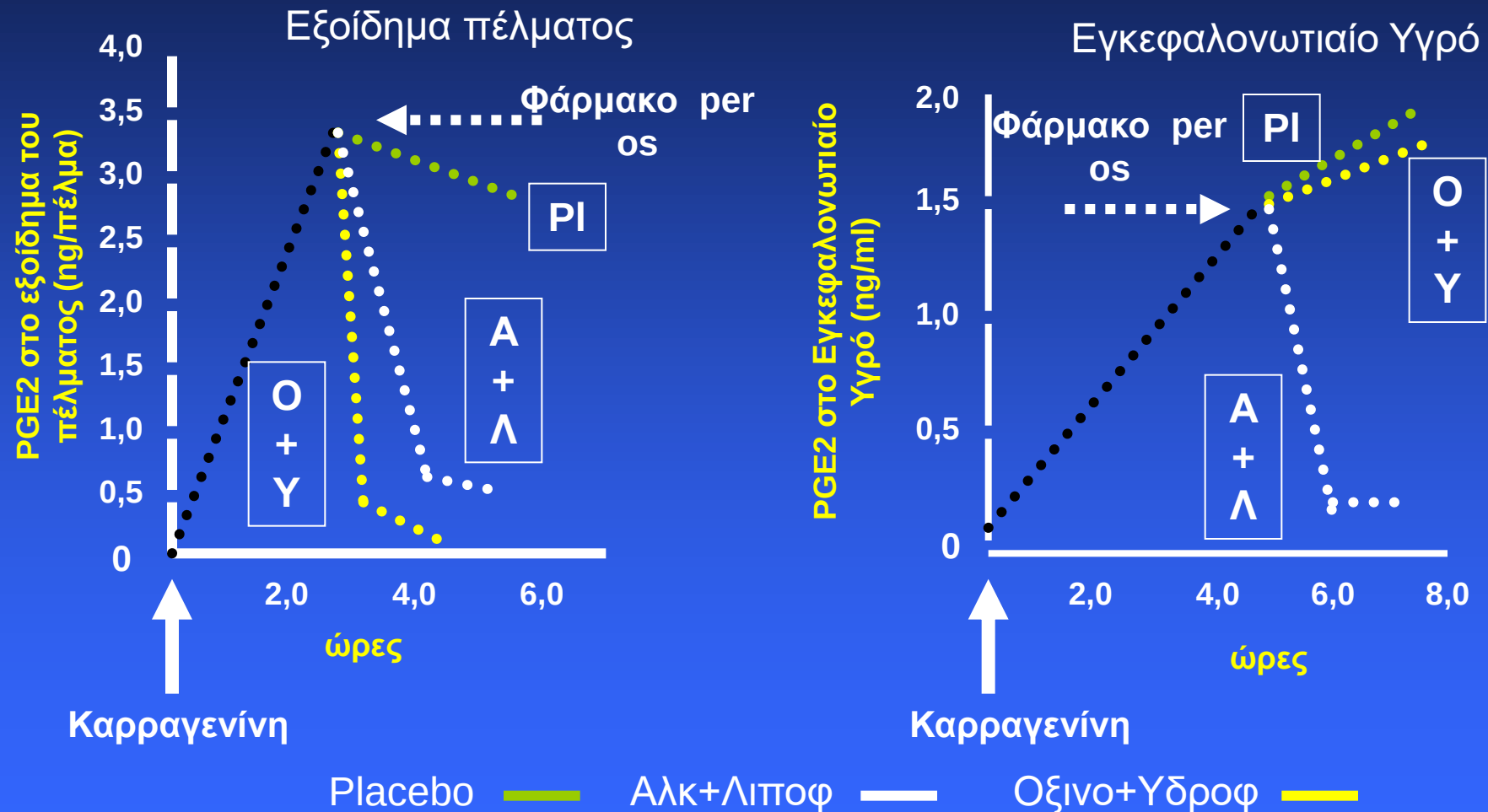


α
ρ
α
τ
ε
κ
ο
ρ
ι
α

Λιπόφιλη γλοία

Αιματοεγκεφαλικός φραγμός

Διαφορές στην είσοδο στο ΕΝΥ μεταξύ ενός ισχυρά όξινου ($pK_a=3,84$) και υδροφιλικού ($\log P=2,28$) φαρμάκου και ενός αλκαλικού ($pK_a=10,2$) και λιποφιλικού ($\log P=3,2$) φαρμάκου



Ekman E. et al., A New Era in Pain Management With COX-2 Specific Inhibitors. Medscape CME Circle 2002.

<http://www.medscape.com/viewprogram/1739>

Συμπεράσματα

**Ενα φάρμακο για να είναι ισχυρό παυσίπονο
πρέπει να καταργεί τις προσταγλανδίνες στο ΚΝΣ
άρα πρέπει να εισέρχεται στο ΕΝΥ !**

Τα ΜΣΑΦ που εισέρχονται εύκολα στο ΕΝΥ είναι:
α) Μικρού Μοριακού Βάρους
β) Αλκαλικά
και γ) Λιπόφιλα

**Ενας άλλος παράγοντας
επιλογής μεταξύ των ΜΣΑΦ
είναι και οι παρενέργειες
που μπορούν να προκαλέσουν...**

**Η σοβαρότερη παρενέργεια,
στην επιτρεπόμενη διάρκεια και δόση,
που προκαλούν τα ΜΣΑΦ
είναι η βλάβες στον στόμαχο+12/λο !!!**

**Για την αντιμετώπιση
μιας φλεγμονής των αρθρώσεων
χορηγούμε αντιφλεγμονώδη φάρμακα:**

- 1. Κορτικοστεροειδή**
- 2. ΜΣΑΦ**



Οποιοδήποτε ερέθισμα



Φωσφολιπίδια μεμβράνης κυττάρων



Φωσφολιπάση α2

Αναστολή

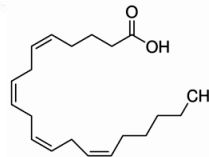
Κορτιζόνη

Αντιφλεγμονώδη
φάρμακα

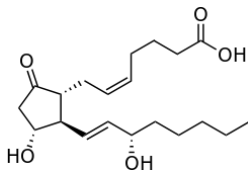
Αναστολή

Κυκλοξυγενάση

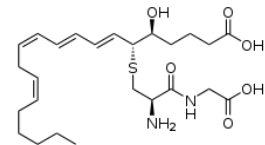
Αραχιδονικό Οξύ



Προσταγλανδίνες



Λευκοτριένες



Κυκλοξυγενάσες

Κυκλοξυγενάση 1 (COX-1)

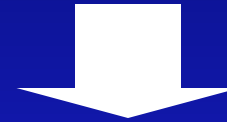
**Δομικό ένζυμο
σε όλα τα κύτταρα**



**Απαραίτητο
για την εύρυθμη
λειτουργία όλων
των κυττάρων
όπως π.χ. του στομάχου,
των νεφρών,
των αιμοπεταλίων κ.α.**

Κυκλοξυγενάση 2 (COX-2)

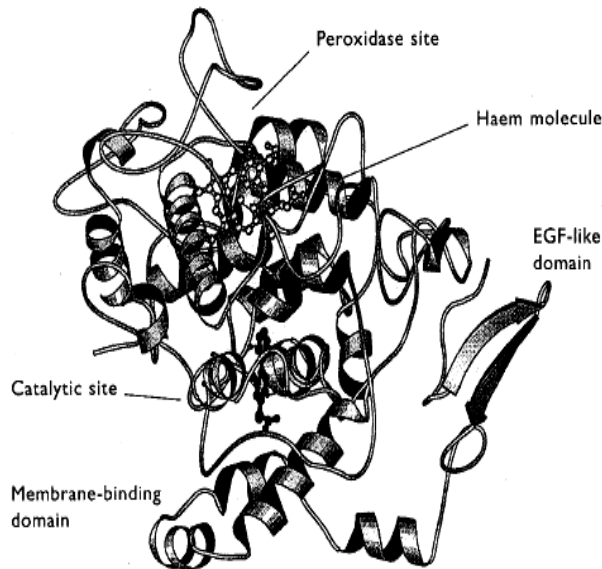
**Επαγόμενο ένζυμο
στη φλεγμονή και τον καρκίνο**



**Απαραίτητο για την
διαχείριση καταστάσεων ανάγκης
του οργανισμού!**

**Αλλά και δομικό
ένζυμο στα νεφρά, τον ΝΜ,
τα οστά, την μήτρα κ.α.**

COX - 1



MB = 71 kDa

Γονίδιο 9 = 22 kb, 11 exons

mRNA(kb)=2.8

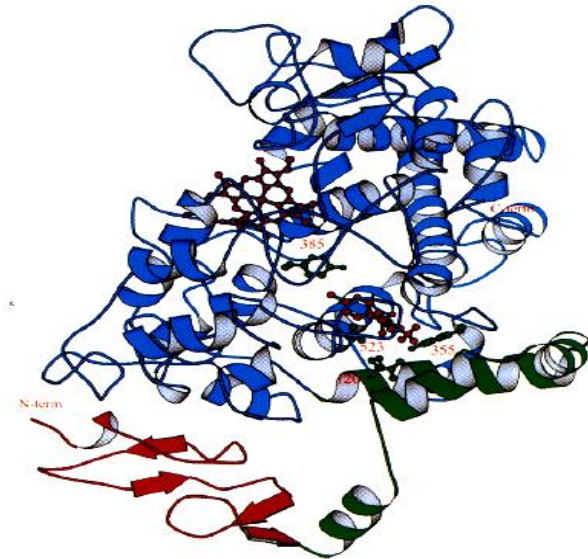
Ομολογία = 60%

Θέση =

Κυτταροπλασματική

Η ασπιρίνη ακετυλιώνει τη σερίνη της θέσης 530

COX - 2



MB = 71 kDa

Γονίδιο 1= 8,3 kb, 10 exons

mRNA(kb) = 4.5

Ομολογία = 60%

Θέση =

Γύρω από τον πυρήνα

Η ασπιρίνη ακετυλιώνει τη σερίνη της θέσης 516

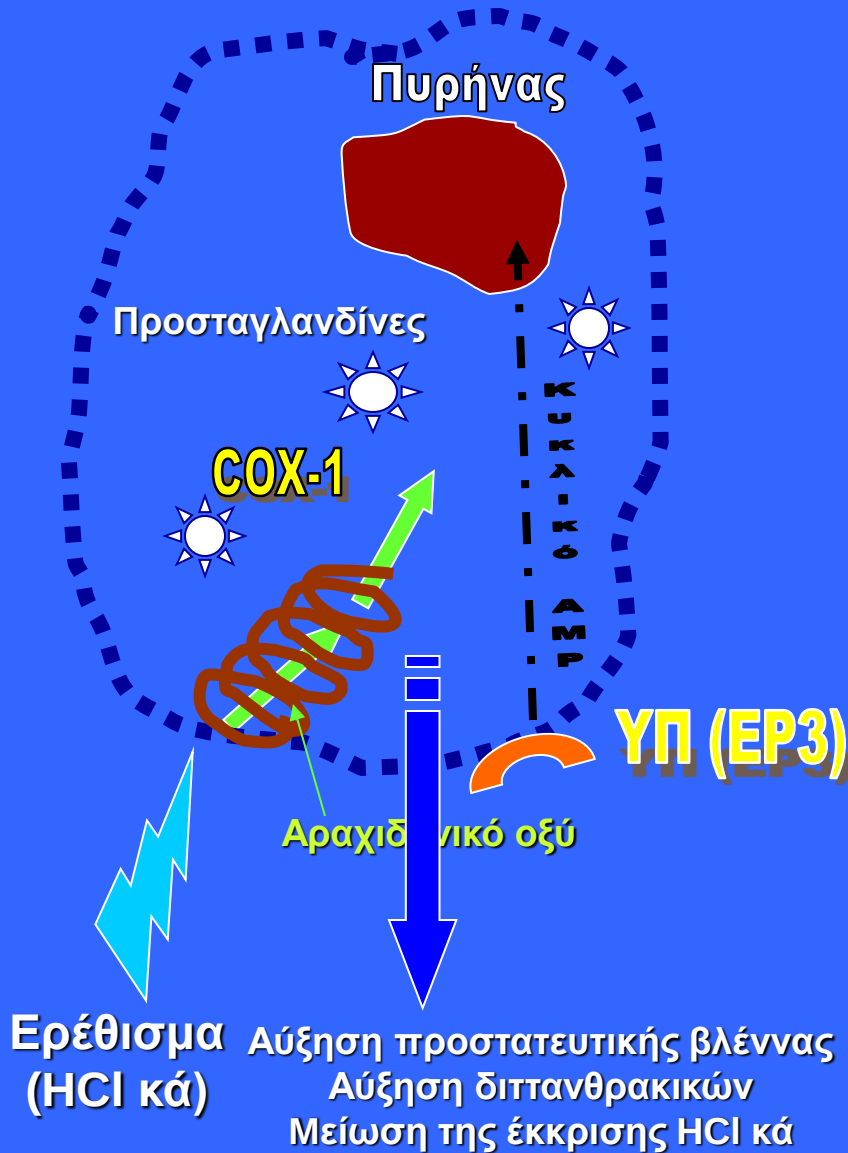
Προσταγλανδίνες δομικές

Προσταγλανδίνες της φλεγμονής

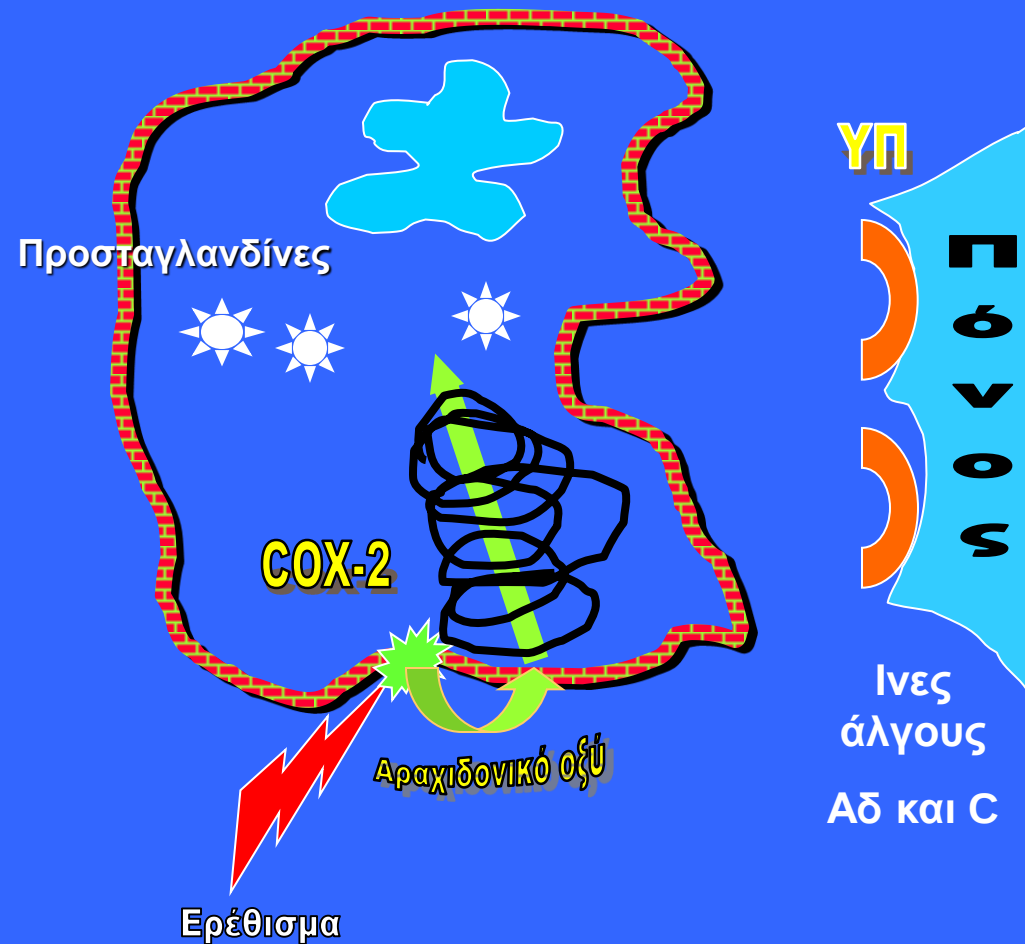


Διαφορά μεγέθους οπής εισόδου αραχιδονικού κατά 17 %

Κύτταρο στομάχου



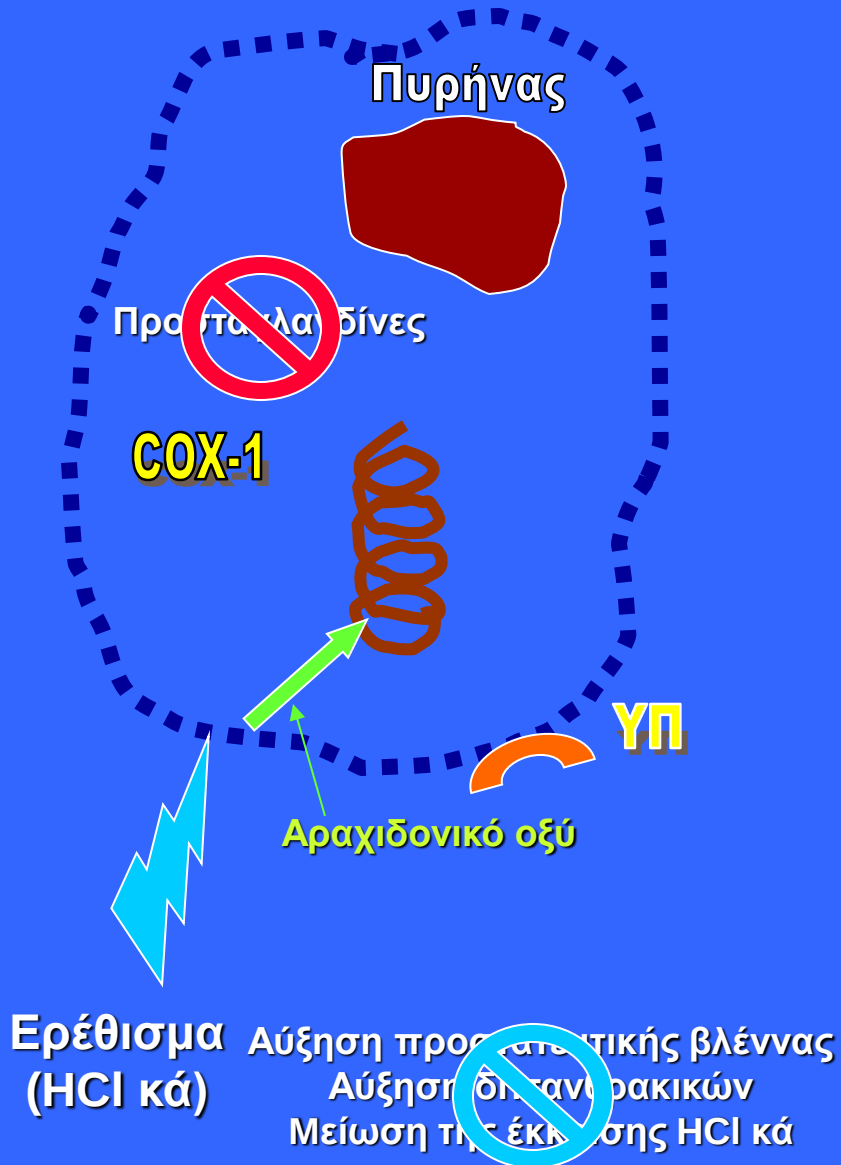
Φαγοκύτταρο



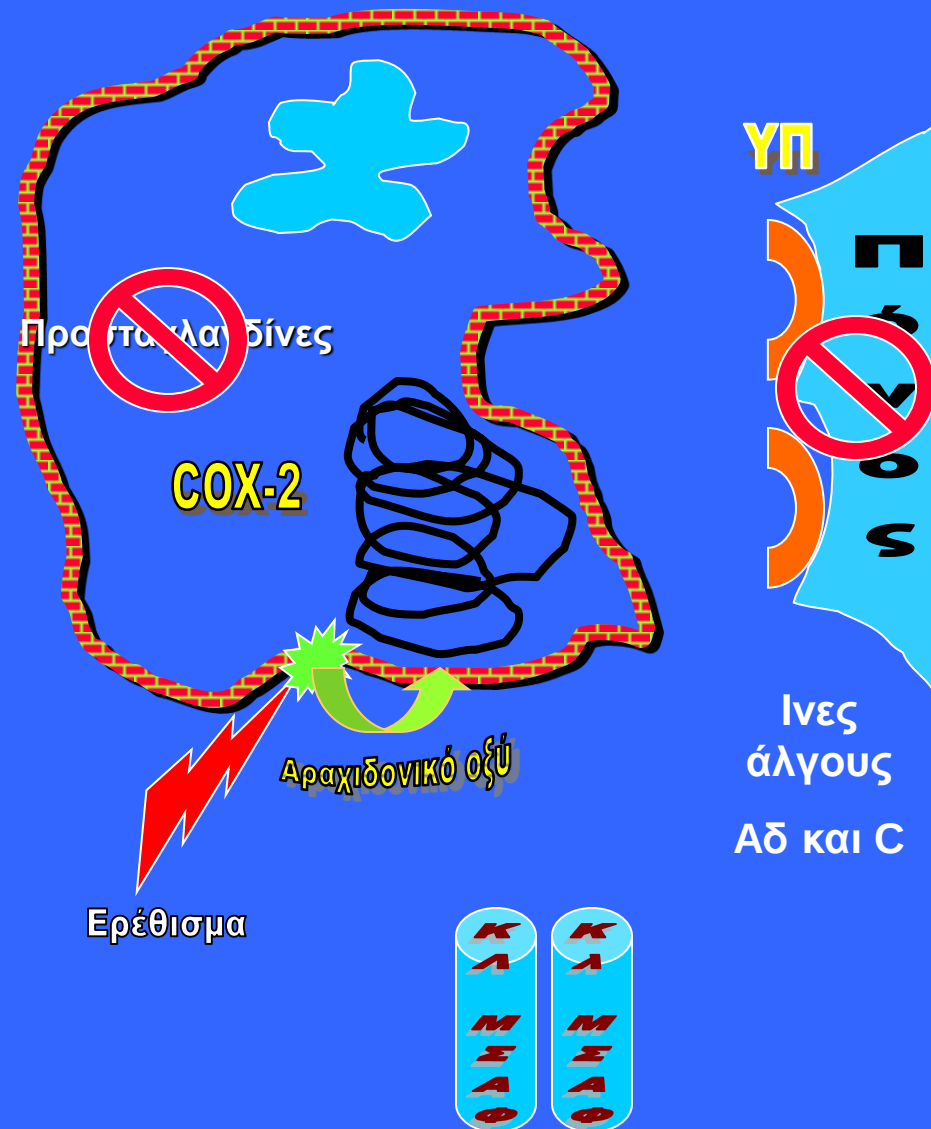
Γαστρεντερικές διαταραχές και ΜΣΑΦ



Κύτταρο στομάχου



Φαγοκύτταρο



Παρενέργειες των κλασικών ΜΣΑΦ στο Γαστρεντερικό Σύστημα

Ελαφρές
Διαβρώσεις, Πετέχειες, Επιφανειακά έλκη
Μέτριες
Χρόνια και εν τω βάθει έλκη
Σοβαρές
Γαστρορραγίες, Διατρήσεις, Αποφράξεις

Παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης γαστρεντερικής νόσου

1. Ιστορικό γαστρεντερικής νόσου

2. Χρόνια χορήγηση κορτιζόνης ή αντιπηκτικού

3. Ηλικία πάνω από 60 ετών!

4. Υψηλές δόσεις φαρμάκου

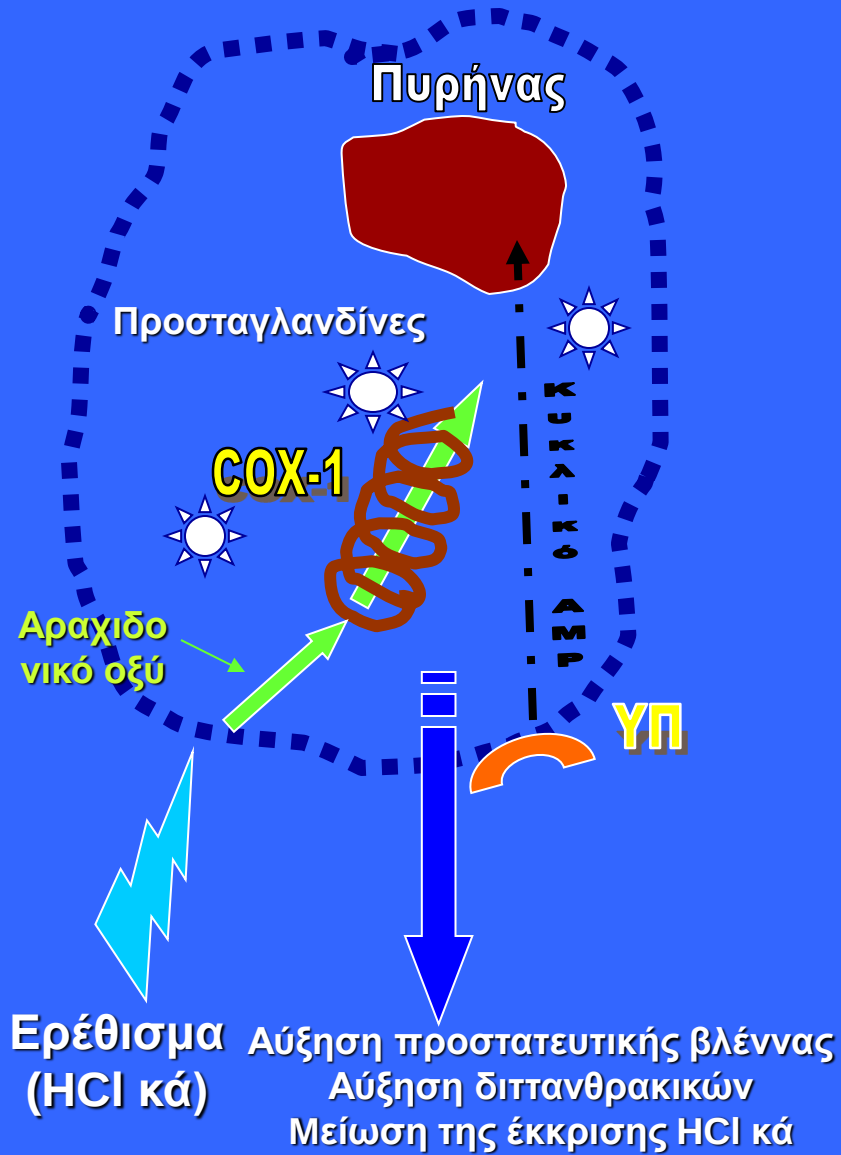
**5. Συνδυασμός ασπιρίνης και ΜΣΑΦ
ή δύο ΜΣΑΦ μαζί!**

Ατομα ή ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών από το στομάχι είναι:

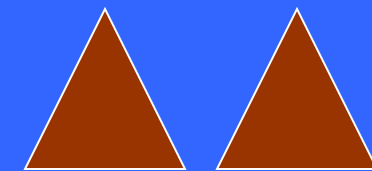
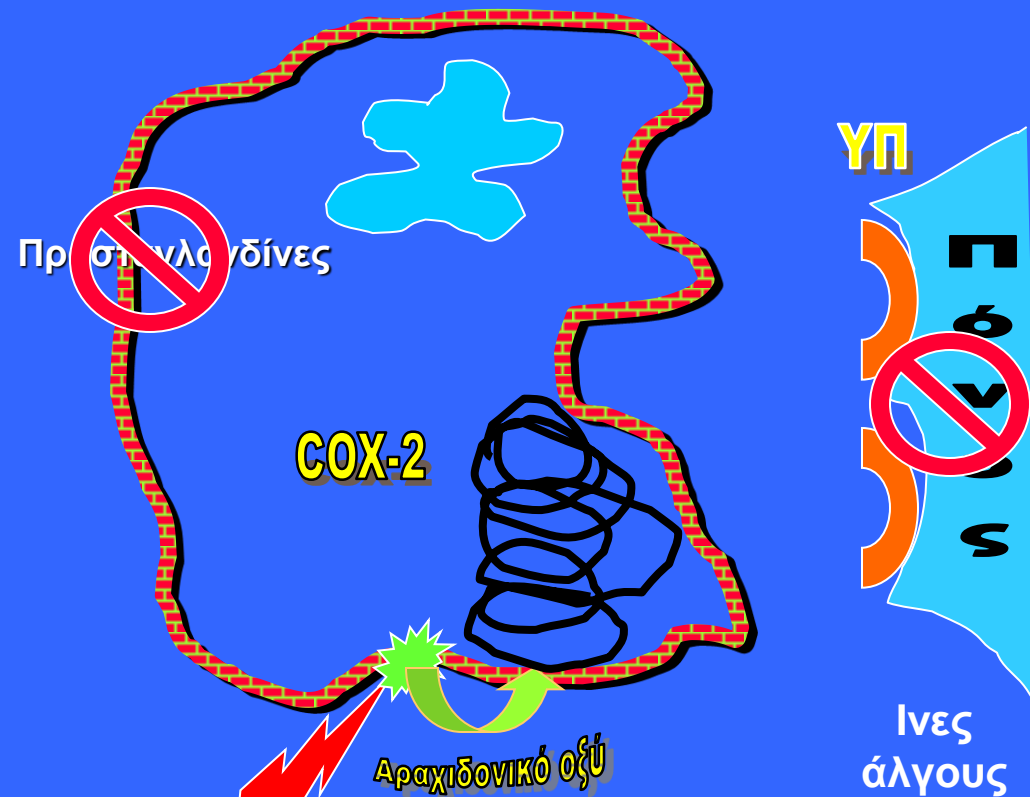
- 1. Ατομα με ιστορικό έλκους στομάχου,
γαστρορραγίας ή νοσηλείας για προβλήματα στομάχου.**
- 2. Ατομα μεγάλης ηλικίας (>65)**
- 3. Ατομα που λαμβάνουν ΜΣΑΦ σε υψηλές δόσεις**
- 4. Ασθενείς με χρόνιες αρθρίτιδες**
- 5. Ατομα που λαμβάνουν συνδυασμό ΜΣΑΦ με
ασπιρίνη, κορτιζόνη ή αντιπηκτικά.**
- 6. Ασθενείς με χρόνια καρδιολογικά, νεφρικά
ή ηπατικά προβλήματα**

Silverstein et al. *Ann Intern Med.* 1995;123:241-249. Simon et al. *Fam Med.* 1996; 28 :204-210. Fries. *J Rheum* 1991;18:6-10. Singh et al. *Arch Int Med.* 1996 156:1530

Κύτταρο στομάχου



Φαγοκύτταρο



Κοξίμπη

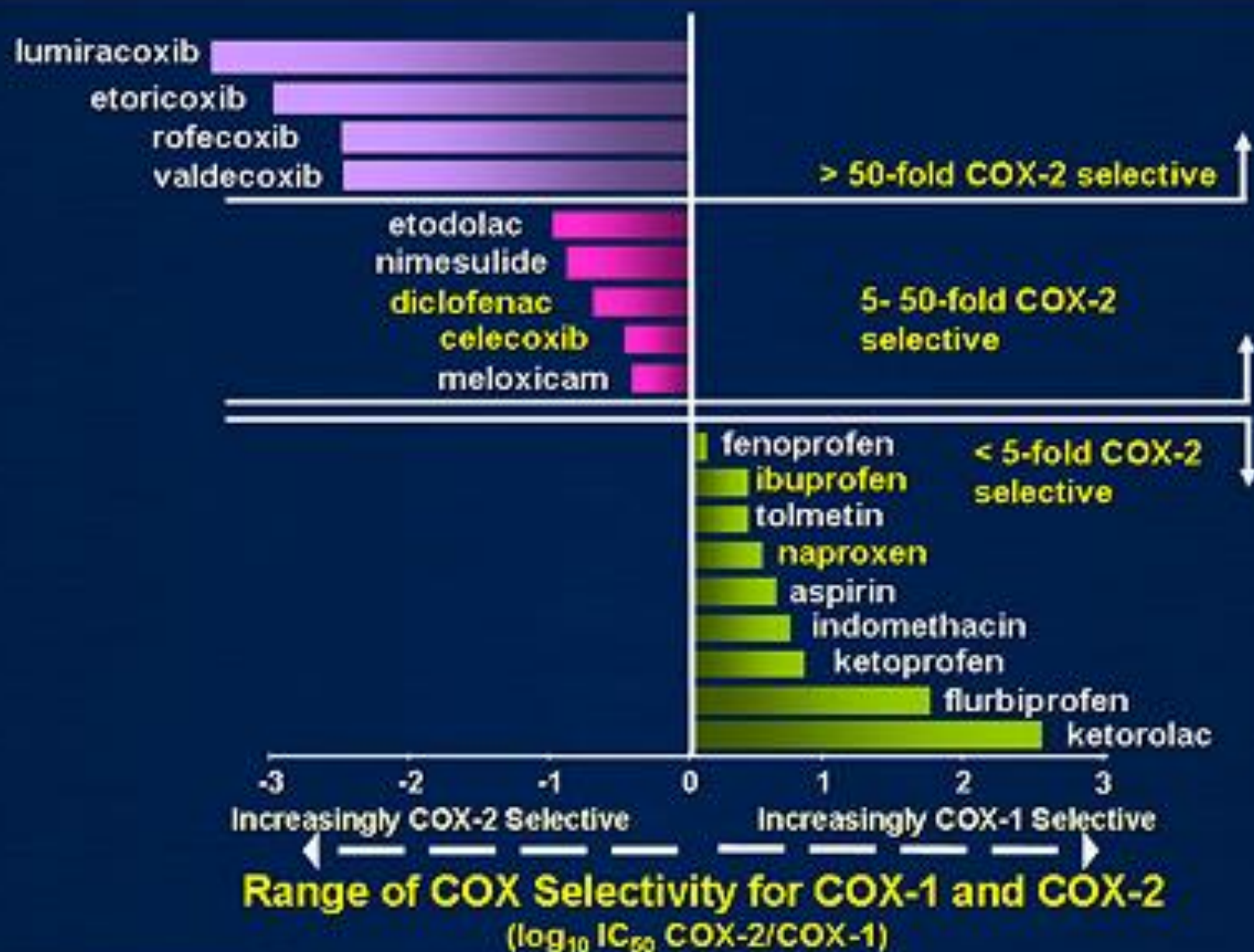
Κοξίμπες

Μια νέα κατηγορία των ΜΣΑΦ

Πλεονέκτημα

**Εχουν την ίδια δραστικότητα
με τα κλασικά ΜΣΑΦ,
αλλά δεν προκαλούν βλάβες
στο γαστρεντερικό σύστημα.**

In Vitro Selectivity: COX-2/COX-1 Ratio



Ερώτημα 1.

Μόνο η αναλογία Cox2/Cox1 καθορίζει την βλάβη που προκαλεί κάποιο ΜΣΑΦ στον στόμαχο, ή υπάρχει και κάποιος άλλος παράγοντας ;;;



Επίδραση των per os ΜΣΑΦ στον τοίχωμα του στομάχου

Τα περισσότερα κλασικά ΜΣΑΦ είναι όξινα (pK_a 3,5-4,5)



Στο όξινο περιβάλλον του στομάχου δεν ιονίζονται



Περνούν εύκολα στο εσωτερικό των τοιχωματικών κυττάρων

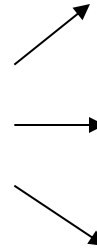
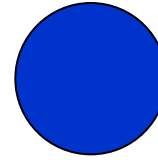


Το εσωτερικό όμως των κυττάρων είναι αλκαλικό και ιονίζονται έντονα και δεν μπορούν να βγουν έξω και

παγιδεύονται



και έτσι αποκλείουν μόνιμα την COX-1 αναστέλλοντας την παραγωγή της PGE2 και της Θρομβοξάνης, άρα δεν παράγονται βλέννα και διττανθρακικά και το κύτταρο καταστρέφεται!



Ερώτημα 2.

**Εάν συμβαίνουν όλα αυτά γιατί ακόμη και
τα παρεντερικά χορηγούμενα ΜΣΑΦ
όπως και οι κοξίμπες
προκαλούν έλκος στομάχου ;;;**



Η απάντηση ακόμη είναι άγνωστη!

**Μήπως η COX-2 παίζει ρόλο
όχι στην δημιουργία αλλά στη επούλωση
των συνεχώς παραγόμενων βλαβών ;;;**



**Σας ευχαριστώ πάρα πολύ
για την προσοχή σας!!!**

**Δρ Αχιλλέας Ε. Γεωργιάδης
Ρευματολόγος
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών και Παρισίων**