

# *Molekuły które zmieniły świat* *- życie bez bólu*



Zbigniew Malinowski  
Katedra Chemii Organicznej  
Uniwersytetu Łódzkiego

Łódź, 22 luty 2023r.

# Ból...

Słowo „Ból” wywodzi się z łacińskiego „poena”, oznaczającego karę.

Dawniej sądzono, że *ból* powodowany jest przez złe moce lub jest efektem niezadowolenia bogów.

Starożytni Egipcjanie wierzyli, że *ból* wywoływały duchy umarłych, które po zmroku wchodziły do ciała poprzez nozdrza lub uszy.



*...Z bólem spotykamy się przez całe życie...*

A series of red silhouettes illustrating the human life cycle, from a fetus to an old man, walking from left to right. The silhouettes are set against a bright, glowing background that fades to dark at the edges. Each silhouette is reflected on the ground below it.

*„...boli, to znaczy, że żyje...”*

*...Każdy inaczej reaguje na bodziec bólowy...*

# Do czego potrzebny jest nam ból ?

Ból spełnia w życiu człowieka rolę **ostrzegawczo-obronną**, jest sygnałem potencjalnego zagrożenia, wyzwała odpowiedź organizmu w celu ograniczenia do minimum skutków uszkodzenia...

# Do czego potrzebny jest nam ból ?

...Ból będąc oznaką choroby lub urazu, sygnalizuje konieczność poszukiwania pomocy.

Mimo swego nieprzyjemnego charakteru stanowi o przeżyciu jednostki...

Ból jest traktowany jako **piątym parametrem życiowym** wraz z ciepłotą ciała, częstością oddechów, ciśnieniem tętniczym i tętnem, a zarazem jest „najczęstszym objawem w medycynie”... - stanowi ważną informacją o stanie zdrowia pacjenta.



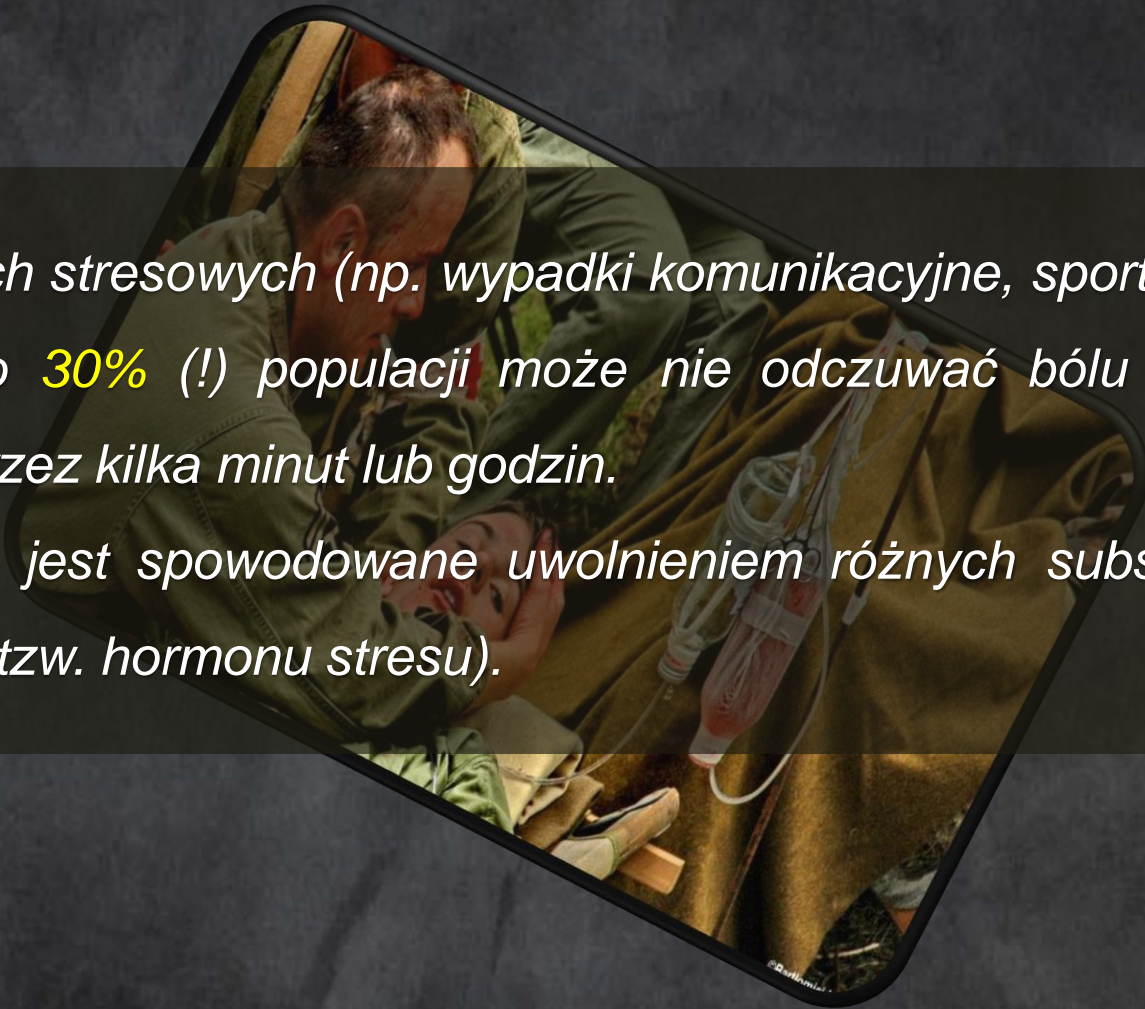
# Analgezyja...

*... to zniesienie odczuwania bólu z zachowaniem innych rodzajów czucia (np. dotyku), uzyskiwane m.in. za pomocą środków farmakologicznych...*

## *Analgezia indukowana stresem...*

*W sytuacjach stresowych (np. wypadki komunikacyjne, sporty walki, pole walki) około 30% (!) populacji może nie odczuwać bólu związanego z urazem przez kilka minut lub godzin.*

*Zjawisko to jest spowodowane uwolnieniem różnych substancji, m.in. adrenaliny (tzw. hormonu stresu).*





# *Analgezia wrodzona, czyli życie bez bólu...?*

*Znane są przypadki osób, które zupełnie nie odczuwają bólu !*

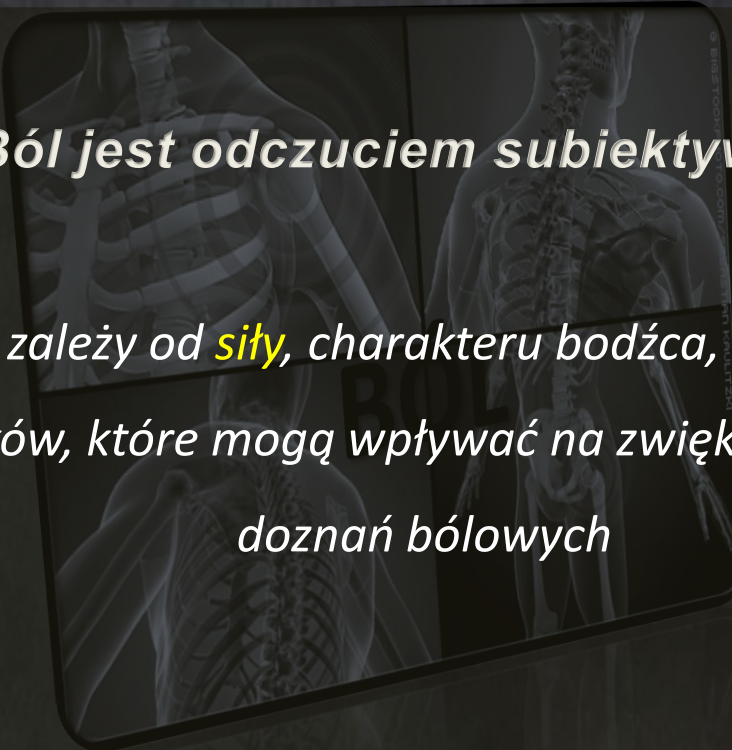
*Przyczyną jest rzadka choroba, będąca wynikiem mutacji genetycznej, która upośledza działanie receptorów bólowych.*

*Ludzie ci narażeni są na ciężkie uszkodzenia, gdyż nie mają właściwych mechanizmów obronnych.*

*Osoby z tym schorzeniem są zdolne do odbioru bodźców niebólowych: dotyku, ciepła, zimna, łaskotania, głaskania.*

*Nie odczuwają bodźców bólowych, jak uderzenie, oparzenie, odmrożenie, skaleczenie, przebicie, złamanie kości kończyn...  
co stanowi bezpośrednie zagrożenie życia*

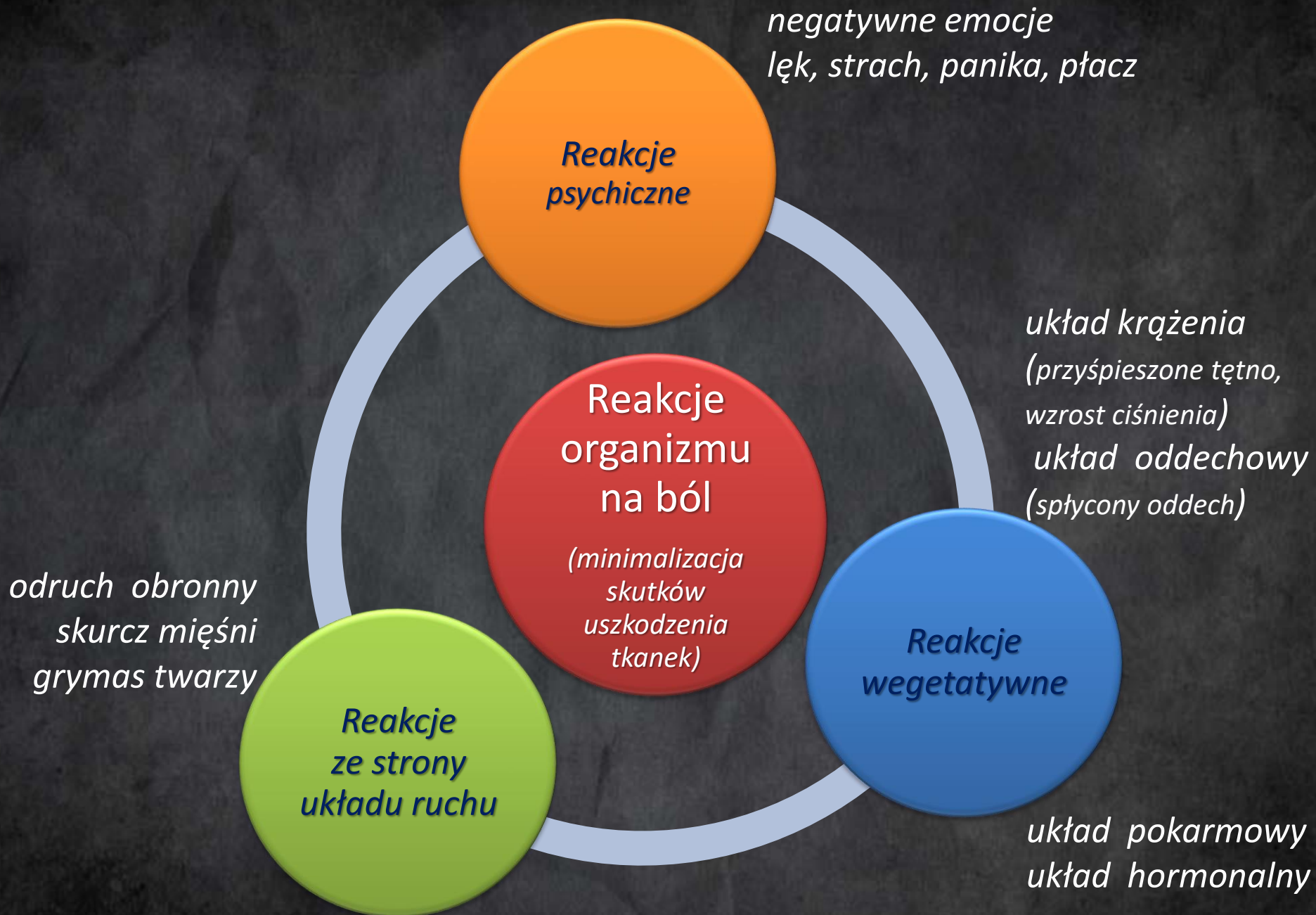




## *Ból jest odczuciem subiektywnym*

*jego odczuwanie zależy od **siły**, charakteru bodźca, **naszej tolerancji na ból** oraz od czynników, które mogą wpływać na zwiększenie lub osłabienie doznań bólowych*

*Ból jest złożonym zjawiskiem fizjologicznym i dużym wyzwaniem dla lekarzy*



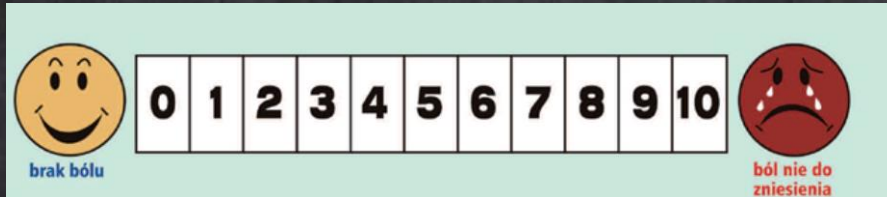


*ból krótkotrwały, trwa kilka dni, tygodni;  
pełni rolę ostrzegawczo-obronną  
(ból pooperacyjny, pourazowy)*



*trwa dłużej niż 3 m-ce;  
sam w sobie jest chorobą;  
nie spełnia roli ostrzegawczej*

# Czy można zmierzyć poziom natężenia bólu ?



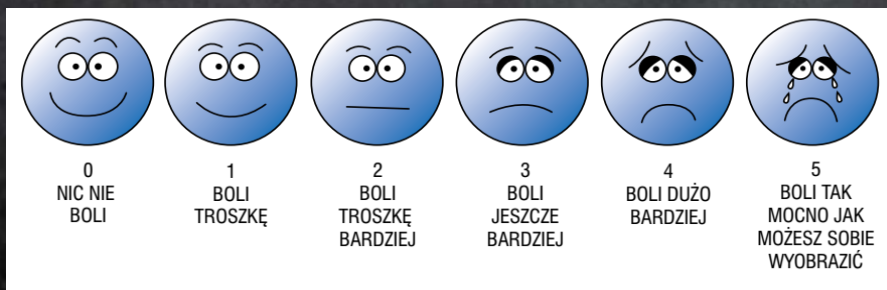
Skala numeryczna



Skala analogowa



Skala słowna



Skala Wonga-Bakera



# Jaki może być ból...

*Ból ostry, przewlekły*

*Ból zlokalizowany, stały  
uciskowy, kostny*



*Ból zlokalizowany,  
rzutowany*

*Ból trzewny  
(narządów  
wewnętrznych)  
rozlany, głęboki, ucisk,  
przeszywający, czasem  
promieniujący do skóry  
lub kończyn*

*Ból nowotworowy:  
- ból towarzyszący  
chorobie  
nowotworowej,  
- ból spowodowany  
leczeniem  
onkologicznym*

*Ból totalny  
wszechogarniający,  
może mieć charakter  
ból ostrego i przewlekłego  
pojawią się negatywne emocje: lęk, depresja*

## Parametry oceny bólu

Próg bólu

Tolerancja bólu

- *Pierwsze wrażenie odczuwania bólu, będące efektem działania bodźca bólowego.*
- *Mierzony jest siłą wywołującego bodźca.*
- *Jest on indywidualny dla każdego człowieka.*
- *Niższy próg bólu mają zwykle kobiety, dzieci, osoby starsze.*
  
- *Zdolność wytrzymywania bólu, do chwili przekroczenia (progu) wytrzymałości na ból.*





*Czynniki podwyższające próg bólu  
(wzrost odporności na działanie czynników bólowy)*

- Sen
- Wypoczynek
- Towarzystwo
- Współczucie
- Leki przeciwbólowe
- Poprawa nastroju

*Czynniki obniżające próg bólu  
(bodziec o mniejszej sile wywołuje ból)*

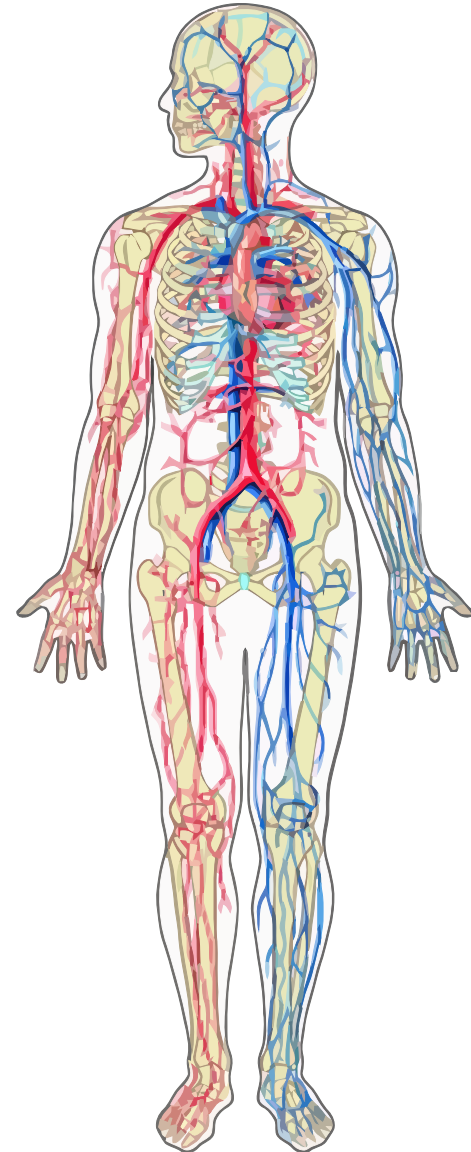
- Zmęczenie
- Bezsenna
- Smutek
- Depresja
- Rezygnacja, brak wiary w leczenie
- Lęk
- Zamknięcie w sobie

# Jak powstaje odczucie bólu...

Proces powstawania odczuwania bólu nazywany jest *nocycepcją*.

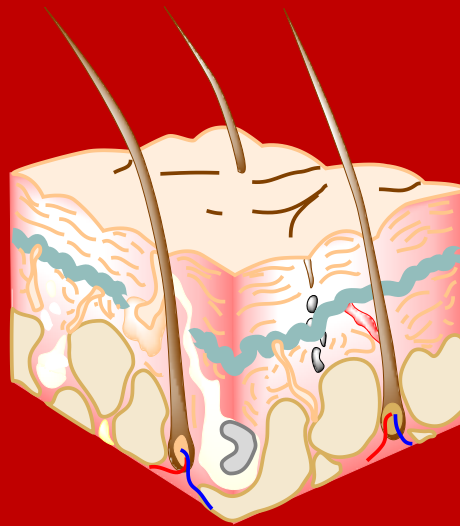
Ból powstaje jako efekt szeregu impulsów elektrycznych biegnących między *nerwami obwodowymi, rdzeniem kręgowym i mózgiem*

Bodziec bólowy uaktywnia receptory bólowe (*nocyceptory*), które rozmieszczone są w wolnych zakończeniach nerwowych, znajdujących się w skórze (*najwięcej!*), tkance podskórnej, kostnej, mięśniach, stawach, organach wewnętrznych (*najmniej*).



# Jak powstaje odczucie bólu...

Do odbioru bodźców na 1 cm<sup>2</sup> skóry służy około 200 punktów wrażliwych na ból, 20 na dotyk, 13 na zimno, 1-2 na ciepło.



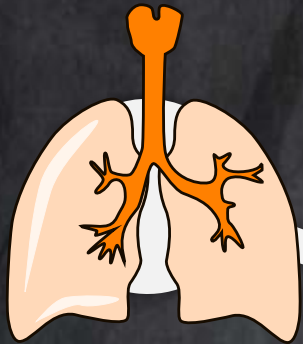
Znane są okolice skóry, w których znajduje się mało zakończeń nerwowych (*policzek, grzbiet dłoni, skóra sklepienia czaszki*) a ich nakłuwanie prawie nie wywołuje bólu.



# Czy wszystko boli...

Ból organów wewnętrznych może promieniować np. do pleców, łopatk.

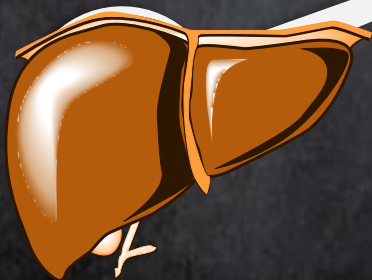
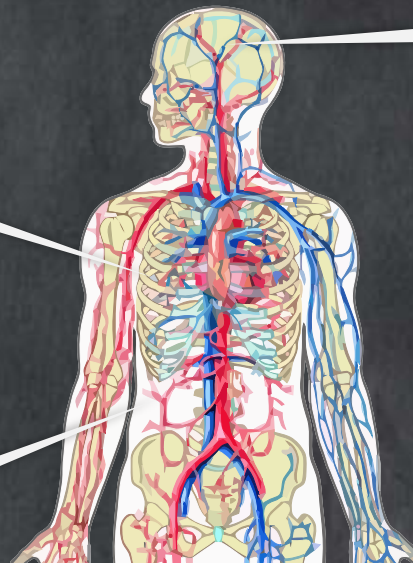
Bóle te mogą rzutować się na skórze w regionach odległych od bolących narządów.



*ptuca*



*mózg*



*wątroba*

*wątroba, ptuca, mózg*

*Są narządy, które nie mają unerwienia czuciowego, nie są same w sobie zdolne do wywoływania bólu.*

# Historia leczenia i poznawania bólu...

## Papirusy egipskie

(ból jako objaw choroby, jednak wiedza na temat jego mechanizmów była znikoma)



**Herofilos z Aleksandrii**  
opisał budowę mózgu, nerwy

**Erasistratos**  
wykonywał wiwisekcje na skazańcach, prowadząc pierwsze badania bólu  
Stworzył atlas budowy człowieka

**Galen**  
medyk gladiatorów, uważał, że ból wynika z naruszenia ciągłości tkanek

**Awicenna**  
wyróżnia 15 rodzajów bólu w zależności od wywołującej go przyczyny

synteza i odkrycie właściwości ASA, a po 70 latach mechanizmu działania

## Albucasis

lekarz arabski, zwalczał ból za pomocą wyciągów z roślin

## Kartezjusz

stworzył pierwszy schemat drogi bólowej od miejsca zranienia a kończącej się w mózgu

# Historia leczenia bólu...

## Wyciągi z roślin

Hipokrates około 400r. p.n.e. zastosował wyciągi z liści wierzby  
W Chinach stosowano wyciąg z kory wierzby



*mak  
(opium)*



*mandragora*



*cykuta  
(użyta do otrucia  
Sokratesa)*



*lulek czarny*

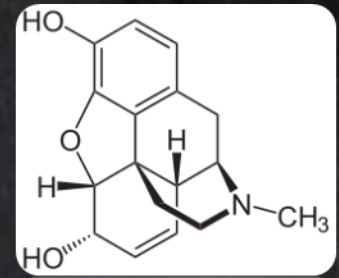


*wierzba*

W X wieku Albucasis – lekarz arabki stosował gąbki nasączone wyciągami z opium, mandragory rzadziej cykuty



# Historia leczenia bólu...



## Wyciągi z roślin

Opium to wysuszony sok z niedojrzałych makówek maku lekarskiego; jest mieszaniną kilkunastu składników (alkaloidów). Głównym składnikiem o właściwościach przeciwbólowych, lepszym niż surowe opium, jest morfina (wyzolowana w 1803r.)  
Ostateczne potwierdzenie struktury morfiny nastąpiło dopiero w 1968r.



*mak  
(opium)*



*mandragora*



*cykuta  
(użyta do otrucia  
Sokratesa)*



*lulek czarny*



*wierzba*

Opium stosowano w Egipcie około 1550r. p.n.e.

Galen (129-199r. n.e.) uznał opium za najsilniejszy środek znieczulający, zwalczający bóle przewlekłe, obrzęki...

# Historia leczenia bólu...

## Wyciągi z roślin



mak  
(opium)



mandragora



cykuta  
(użyta do otrucia  
Sokratesa)

*Koktajle wyciągów roślinnych z Winem*

*Wino  
jako środek medyczny używane  
było już około 6 tys. lat temu  
w Sumerze.*

*Alkohol  
w dawce około 300 mg na 100 ml  
krwi powoduje głęboką śpiączkę  
i zwalnia przewodnictwo  
w układzie nerwowym.*



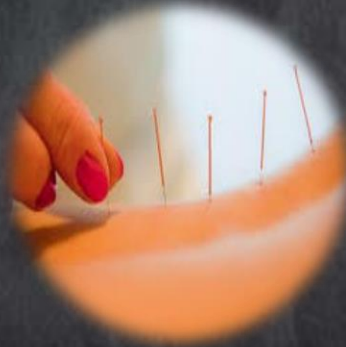
# Historia leczenia bólu...

## Naturalna elektroterapia



drętwa

## Akupunktura



2600 lat p.n.e.  
Chińczycy zaczęli leczyć ból przy użyciu akupunktury.

Alternatywą dla wyciągów z roślin było leczenie bólu za pomocą źródeł naturalnej elektryczności.

W Egipcie wykorzystywano elektryczność ryb, np.: drętwy czy węgorza.

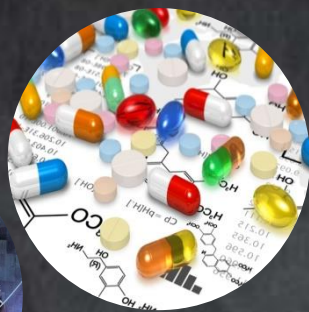
Grecy i Rzymianie również znali te ryby i używali elektroterapii, aby uśmierzać podagrę i ból głowy.



# Leczenie bólu dzisiaj...



*leczenie chirurgiczne*



*leczenie farmakologiczne*



*zabiegi neuromodulacyjne (TENS)  
przezskórna elektrostymulacja nerwów*



*akupunktura*



*zabiegi manualne (masaż klasyczny)*

*bezpośrednia stymulacja  
nerwów obwodowych,  
leczenie fizykalne  
(termoterapia,  
krioterapia,  
laseroterapia,  
magnetoterapia...)  
psychoterapia,  
hipnoterapia,  
techniki relaksacyjne...*



# *Leczenie bólu dzisiaj...*

**Jak skutecznie leczyć ból ????**



*podawać  
odpowiednią  
drogą (najlepiej  
jeżeli jest to  
sposób  
nieinwazyjny)*

*zastosować  
odpowiedni lek*



*podawać lek z  
odpowiednią  
częstotliwością*

*użyć  
odpowiednią  
dawkę*





# Leczenie bólu dzisiaj...

## Rodzaje leków przeciwbólowych

### Leki nieopiodowe

*paracetamol  
(przeciwbólowe,  
przeciwgorączkowe)*

*niesteroidowe leki  
przeciwzapalne – NLPZ  
(przeciwbólowe,  
przeciwzapalne,  
przeciwgorączkowe, przeciwagregacyjne)  
(kwas acetylosalicylowy,  
ibuprofen).*

### Leki opiodowe

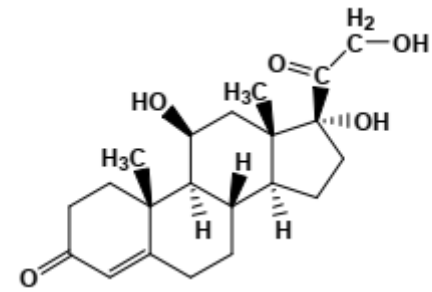
*słabe leki opiodowe  
(tramadol, kodeina),*

*silne leki opiodowe  
(morfina, metadon)*





## *Leczenie bólu dzisiaj...*



Nazwa **niesteroidowe leki przeciwzapalne – NLPZ** pochodzi od tego, iż wykazują one odmienną budowę od związków o działaniu przeciwzapalnym – **kortykosteroidów**



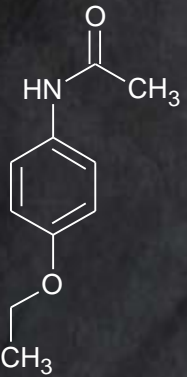
## Leczenie bólu dzisiaj...

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) opracowała wytyczne leczenia bólu znane jako trójstopniowa drabina analgetyczna.



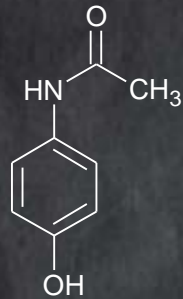
## pochodne *para*-aminofenolu

fenacetyna



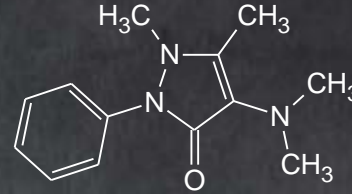
1878r. (1887r.)

paracetamol



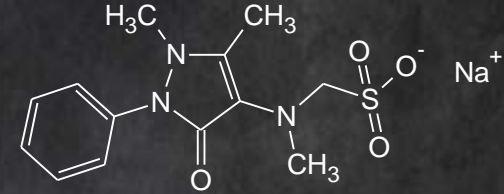
## pochodne pirazonu

aminofenazon



1893r. (1896r.)

metamizol  
(pyralgina)



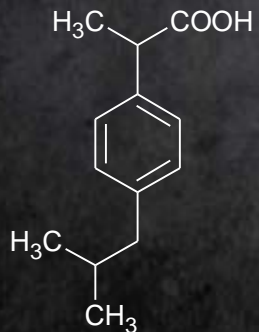
1920r. (1922r.)

## Analgetyki nieopioidowe

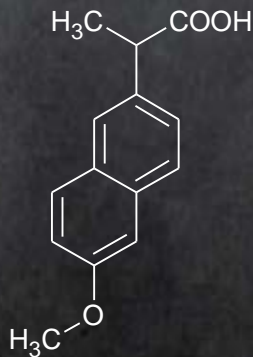
### pochodne kwasu arylopropionowego

### pochodne kwasu arylooctowego

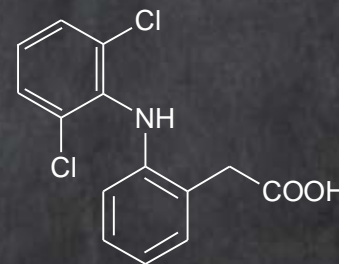
ibuprofen



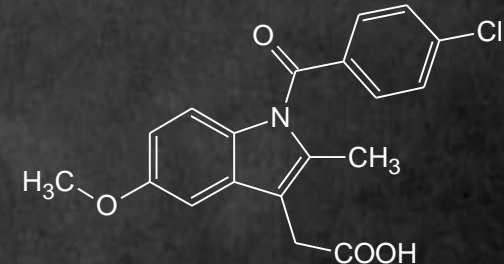
naproksen



diklofenak



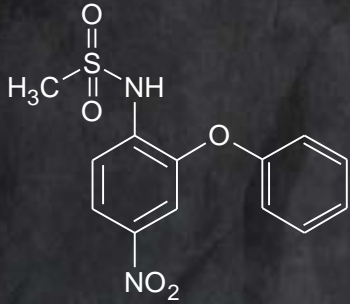
indometacyna



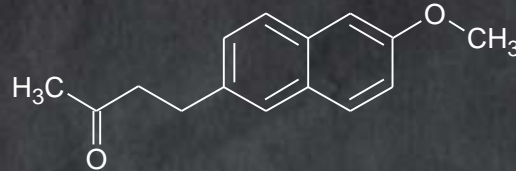


inne

nimesulid

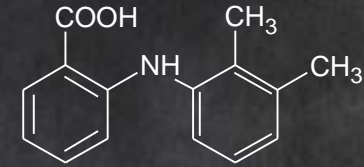


nabumeton



pochodne kwasu fenamowego

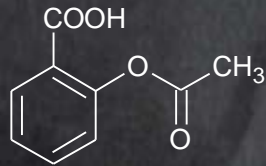
kwas mefenamowy – Mefacit



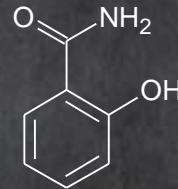
## Analgetyki nieopiodowe

pochodne kwasu salicylowego

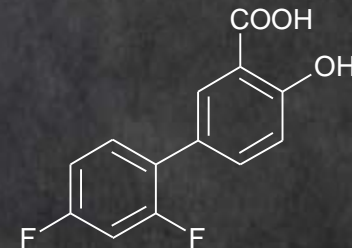
ASA



salicylamid



diflunisal

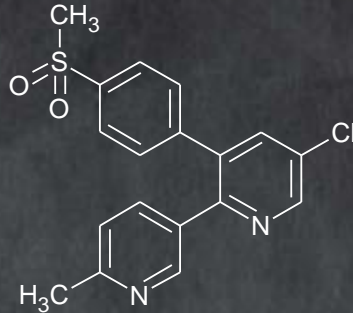


## koksyby

celekoksyb



etorykoksyb



Analgetyki nieopiodowe

# Analgetyki nieopioidowe (NLPZ) zastosowanie





# Analgetyki nieopioidowe (NLPZ) działanie uboczne





## *Leczenie bólu dzisiaj...*

Analgetyki nieopiodowe (NLPZ) mechanizm działania

Efekt przeciwgorączkowy NLPZ

jest wynikiem działania na ośrodki termoregulacji

w podwzgórzu, w przypadku gdy temperatura ciała jest wyższa

od temperatury fizjologicznej normy 36,6 °C





## *Leczenie bólu dzisiaj...*

### Analgetyki nieopiodowe (NLPZ) mechanizm działania

#### Efekt przeciwbólowy i przeciwzapalny

jest związany z powstrzymaniem syntezy prostaglandyn na drodze hamowania aktywności cyklooksygenazy – enzymu, który uczestniczy w przekształcaniu kwasu arachidonowego w prostaglandyny.

Prostaglandyny, pomimo że są mediatorem bólu i procesu zapalnego to w niektórych tkankach pełnią ważne funkcje –

wpływają na:

- prawidłowe działanie nerek, - śluzówkę żołądka czy - krzepliwość krwi.





## *Leczenie bólu dzisiaj...*

### Analgetyki nieopiodowe (NLPZ) mechanizm działania

Znane są dwie formy COX — COX-1 oraz COX-2  
(COX-3 odmiana COX-1)

Obie izoformy mają podobne centra aktywne oraz masę cząsteczkową, jednak występują w różnych komórkach i charakteryzują się odmiennym działaniem.

**Cyklooksigenaza 1 (COX-1)**, enzym konstytutywny czyli jest stale obecny w komórkach. Za pośrednictwem wytwarzanych przez nią prostaglandyn wykazuje działanie ochronne na błonę śluzową żołądka oraz wpływa na naczynia krwionośne.

Jej zablokowanie odpowiada za pojawienie się działań niepożądanych; m.in. w błonie śluzowej żołądka dochodzi do zmniejszenia wydzielania śluzu i osłabienia bariery ochronnej przed kwasem solnym – może to prowadzić do powstawania wrzodów żołądka.



## *Leczenie bólu dzisiaj...*

### Analgetyki nieopiodowe (NLPZ) mechanizm działania

Znane są dwie formy COX — COX-1 oraz COX-2  
(COX-3 odmiana COX-1)

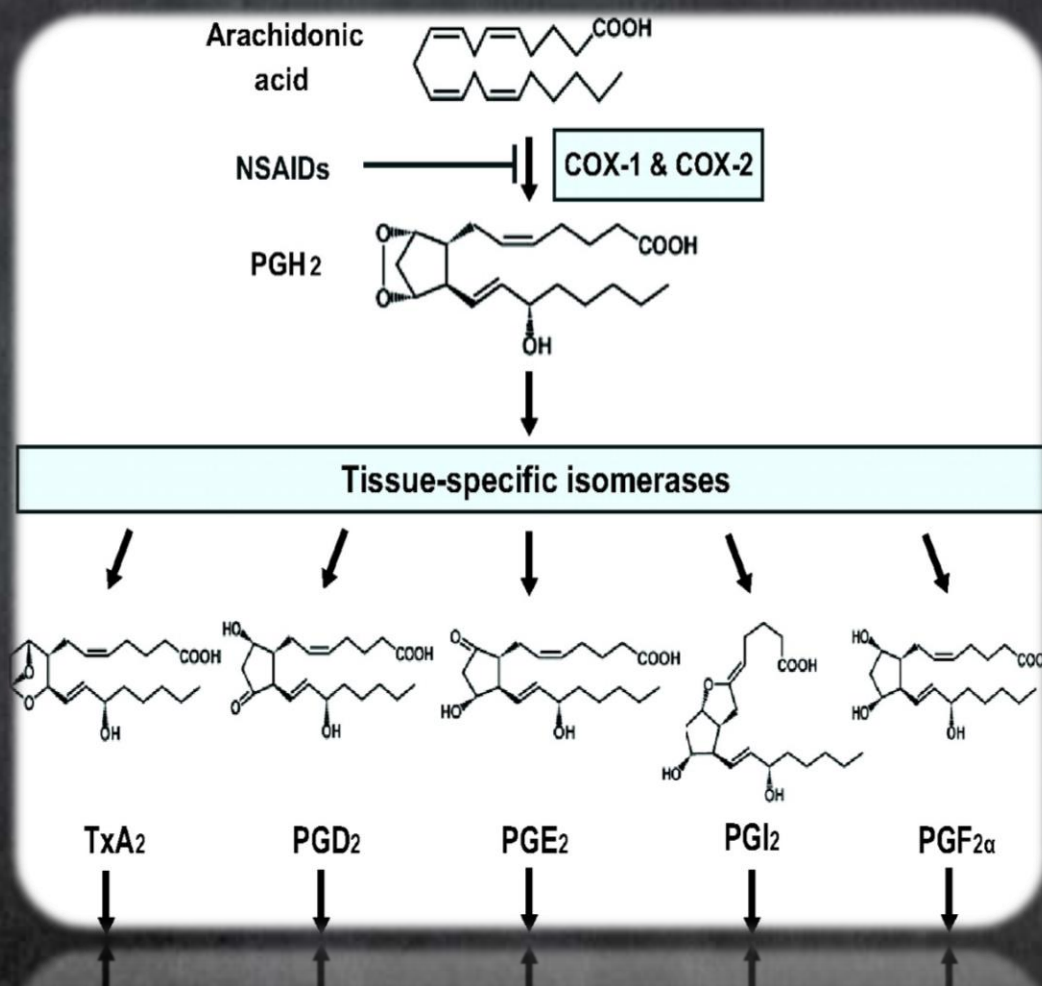
**Cyklooksygenaza 2 (COX-2)** jest wytwarzana przez uszkodzone tkanki, komórki śródbłonna, i stanowi indukowalną formę enzymu, odrywającą ważną rolę w procesach zapalnych. **Jest aktywna głównie w procesie zapalnym.**

Zahamowanie jej aktywności warunkuje przeciwzapalne i przeciwbólowe działanie leku

# Leczenie bólu dzisiaj...

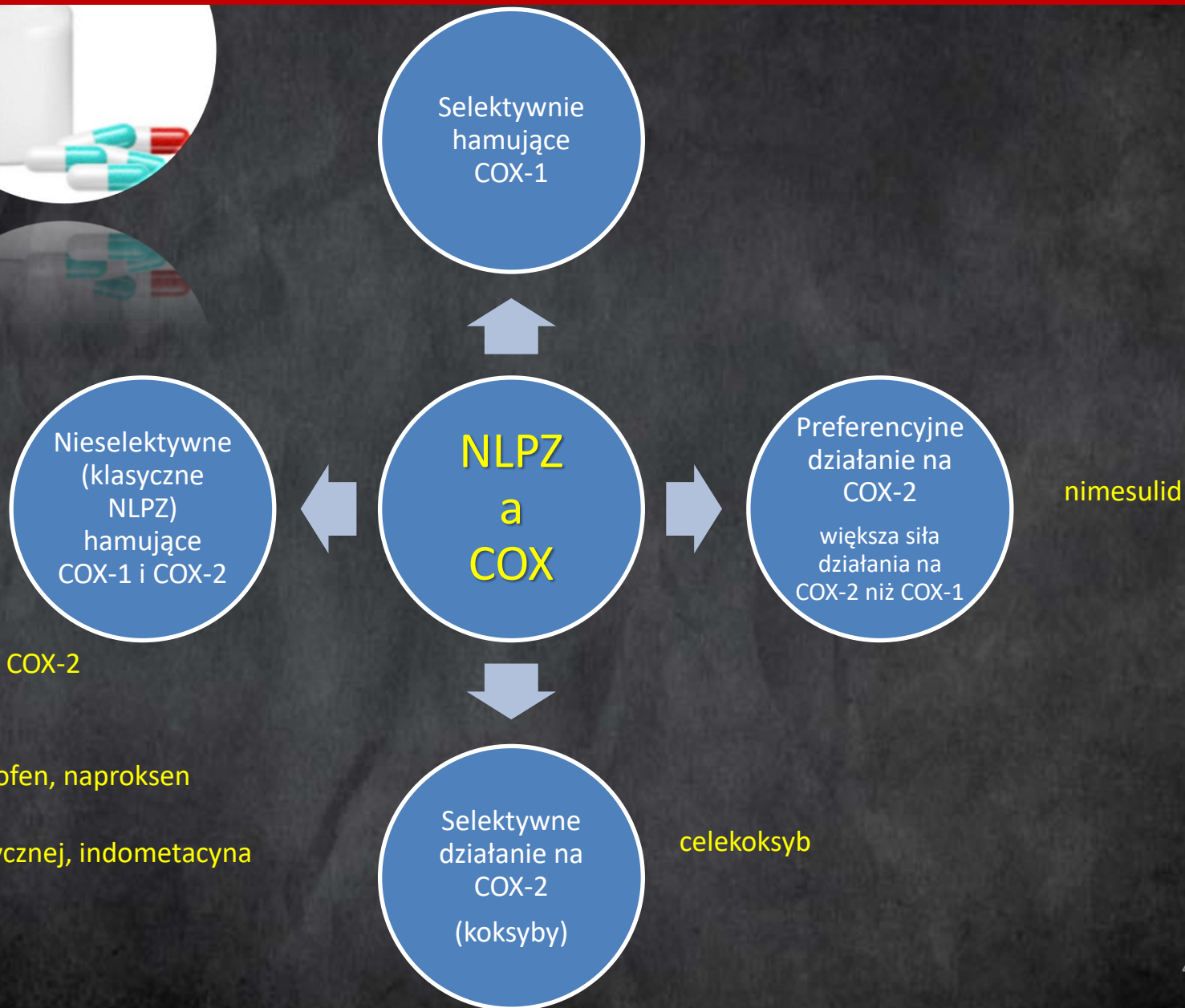
## Analgetyki nieopioidowe (NLPZ) mechanizm przeciwbólowy

hamują aktywność cyklooksygenazy prostaglandynowej, niezbędnej do syntezy prostaglandyn z kwasu arachidonowego





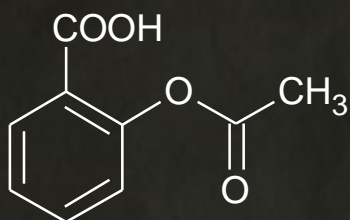
# Analgetyki nieopioidowe (NLPZ) mechanizm działania



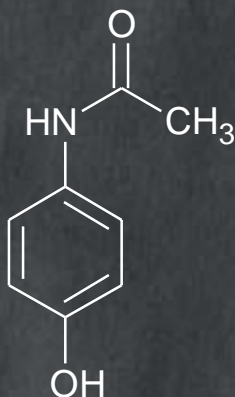


# Leczenie bólu dzisiaj...

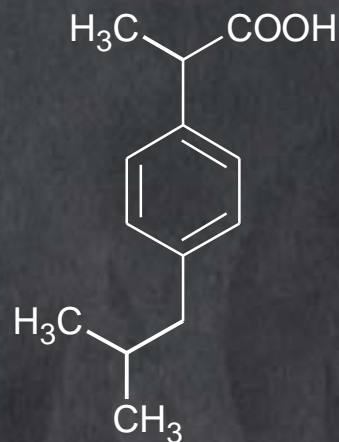
## Analgetyki nieopiodowe



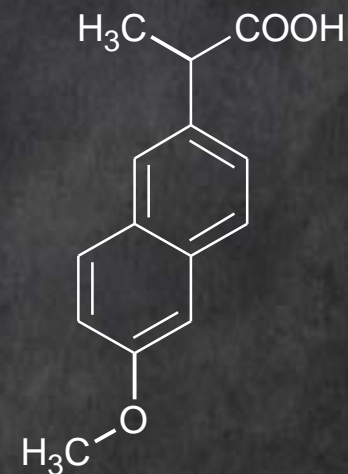
aspiryna



paracetamol



ibuprofen



naproksen

# Aspiryna – supergwiazda wśród leków...

Salicyna i kwas salicylowy działają przeciwbólowo ale podrażniają śluzówkę żołądka

Hipokrates stosuje wyciągi z kory, liści wierzby w uśmierzaniu bólu

Rafaele Piria, włoski chemik wykazał, że salicyna jest glikozydem; otrzymał kwas salicylowy wykorzystując salicynę

Felix Hoffmann, chemik pracujący dla firmy Bayer otrzymuje czysty kwas acetylosalicylowy

400r.  
p.n.e.

1828r.

1838r.

1852r.

1859r.

1897r.

Johann Buchner, profesor farmacji z Monachium, wyizolował z kory wierzby żółtą krystaliczną substancję - salicynę

Charles Gerhardt, francuski chemik, jako pierwszy modyfikuje kwas salicylowy wprowadzając grupę acetylową, jednak produkt nie był czysty, nie poznał jego budowy

Hermann Kolbe, profesor chemii z Uniwersytetu w Marburgu opracował metodę syntezy kwasu salicylowego



# Aspiryna – supergwiazda wśród leków...

Aspirin - Vorsicht 44

Dr. Hoffmann

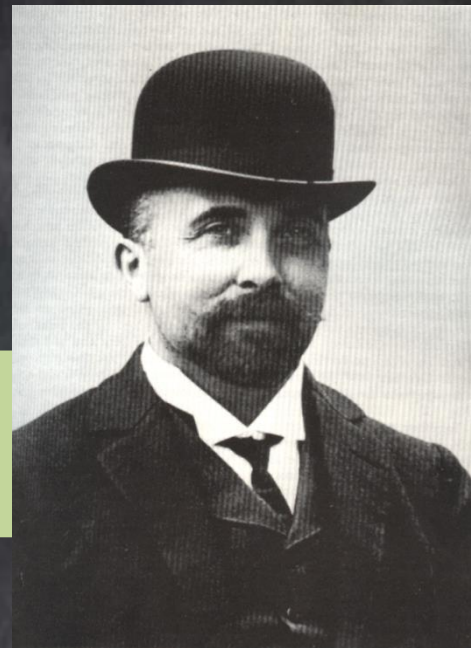
Acetylsalicylsäure.

Kauf man 100,0 Salicylsäure mit 150,0 Siedeanhydrit 3  
Stunden unter Rückfluß, so ist die S. quantitativ  
entzickelt. Auf demselben ist Essigsäure es ist man es feld  
in Wasser, es sei 6,66 gewichtsteile  $\frac{1}{136}$  gewichtsteile  
(Literaturangabe ist 118) Von ferner ist die Ungefahr  
de Lhermiter gibt das reine Acetylprodukt keine ferner  
sollt man beim kochen, wobei sie sich leicht in die Schmelz-  
sauer zerlegt. Auf die physischen Eigenschaften  
wie man ferner ferner ist die Ungefahr, unter ferner  
sollt man Acetylsalicylsäure unter ferner ist die Ungefahr  
und ferner ist die Ungefahr. G.D.

Elberfeld, den 10. VII. 1897

F Hoffmann

dr Felix Hoffmann



Przepis na produkcję aspiryny  
z kwasu salicylowego z 1897r.

# Aspiryna – supergwiazda wśród leków...



Trzy kluczowe postacie biorące udział w odkryciu aspiryny

Arthur Eichengrün,  
szef działu farmaceutycznego  
firmy Bayer, odpowiedzialny  
za rozwój nowych leków  
inicjuje badania  
laboratoryjne

Felix Hoffmann,  
chemik pracujący dla  
firmy Bayer  
otrzymuje czysty kwas  
acetylosalicylowy

1897r.

1899r.

Rejestracja Aspiryny  
Heinrich Dreser,  
odpowiedzialny za badania  
kliniczne w firmie Bayer opisuje  
właściwości przeciwgorączkowe  
i przeciwbólowe

Aspiryna była pierwszym  
lekiem testowanym klinicznie  
przed wprowadzeniem  
do sprzedaży





suchen

Erweiterte Suche

chemie-schule.de

Lehre von den Stoffen ▶

Modelle in der Chemie ▶

Verbrennung - Luft - Sauerstoff ▶

Wasser - Wasserstoff - Redoxvorgang ▶

Atombau und Periodensystem ▶

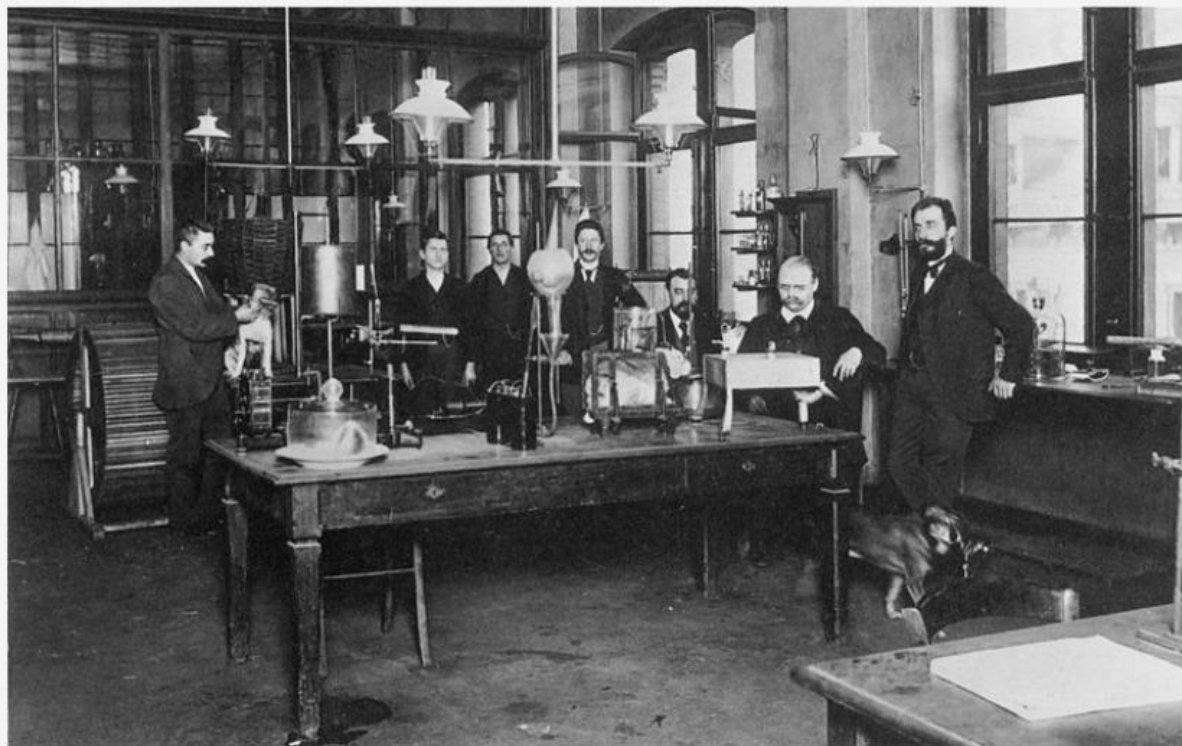
Grundlagen der Bindungslehre ▶

Halogene - Alkalimetalle - Redoxreaktionen ▶

Säure - Base - Reaktionen ▶

Lexikon ▶

Specials ▶



Originaldatei (4.102 × 2.555 Pixel, Dateigröße: 1,59 MB, MIME-Typ: image/jpeg)

Diese Datei stammt aus Wikimedia Commons und kann von anderen Projekten verwendet werden. Die Beschreibung von deren Dateibeschreibungsseite wird unten angezeigt



# Aspiryna – supergwiazda wśród leków...



Felix Hoffmann,  
chemik pracujący dla  
firmy Bayer  
otrzymuje czysty kwas  
acetylosalicylowy

Aspiryna  
w Księdze Rekordów  
Guinnessa jako  
najlepiej sprzedający  
lek przeciwbólowy

Aspiryna  
obniża ryzyko  
zawału serca  
Zapobiega  
agregacji płytek  
krwi

1897r.

1899r.

1950r.

1969r.

1971r.

1982r.

1990r.

Rejestracja Aspiryny  
Heinrich Dreser  
opisuje właściwości  
przeciwgorączkowe  
i przeciwbólowe

Aspiryna  
„leci na Księżyc  
z Apollo 11”

John Vane  
profesor farmakologii z Londynu  
wykazał, że Aspiryna ma działanie  
przeciw- : *bólowe, gorączkowe*  
i *zapalne*, hamując wytwarzanie  
prostaglandyn

Nagroda Nobla  
dla Johna Vane

# Aspiryna – supergwiazda wśród leków



W USA dzienne spożycie Aspiryny wynosi około 35000 kg !!!

**Aspiryna traktowana jest jako uniwersalny lek na wszystko...**

W latach 90 XXw. Aspiryna biła rekordy sprzedaży  
W 1998r. wyprodukowano 50000 ton ASA, co dałoby 100 miliardów tabletek 500mg.

W Anglii dzienne spożycie Aspiryny wynosi 6000 kg !!!

# Aspiryna – supergwiazda wśród leków...



Długotrwałe przyjmowanie ASA może prowadzić do uszkodzenia błony śluzowej żołądka i jelita cienkiego. Konsekwencją są krwawienia z przewodu pokarmowego oraz wrzody żołądka

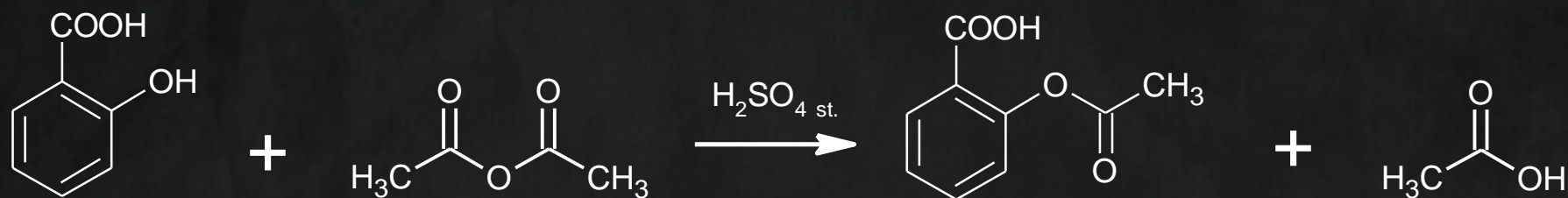
Aspiryny nie mogą przyjmować kobiety w ciąży. Lek ten może być przyczyną rozszczepu podniebienia, wad serca i niskiej masy urodzeniowej dziecka.

Nie należy stosować kwasu acetylosalicylowego u dzieci do 12 lat.

Kwasu acetylosalicylowego nie mogą stosować również osoby uczulone na ten związek, chorujące na astmę oskrzelową, cukrzycę, cierpiące na choroby układu pokarmowego i ze skazami krwotocznymi.



# Aspiryna – supergwiazda wśród leków...

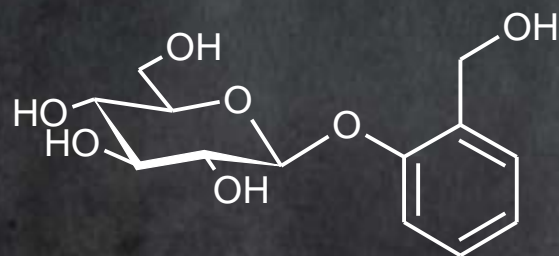
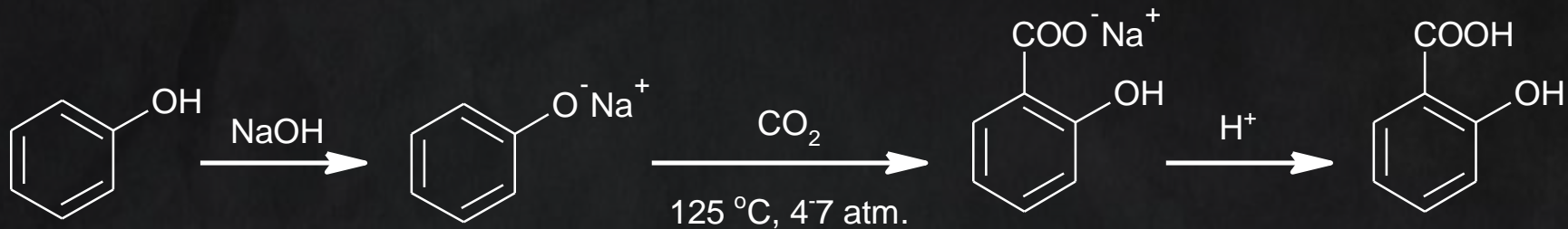


kwasy acetylosalicylowy



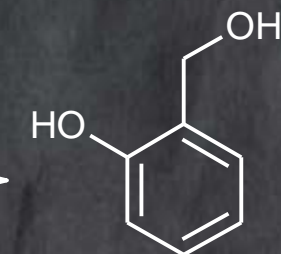
# Aspiryna – supergwiazda wśród leków...

## Reakcja Kolbego-Schmitta



salicyna  
z kory wierzby

hydroliza



alkohol salicylowy  
(saligenina)

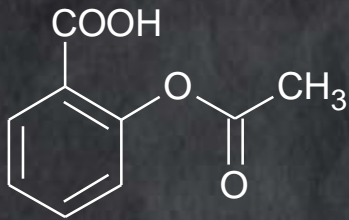
[O]

kwas salicylowy

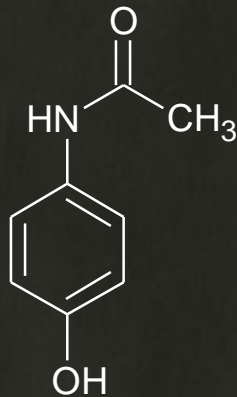


# Leczenie bólu dzisiaj...

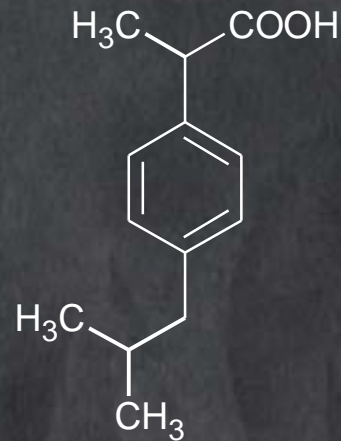
## Analgetyki nieopiodowe



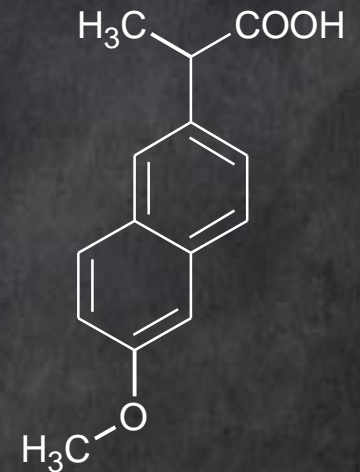
aspiryna



paracetamol



ibuprofen



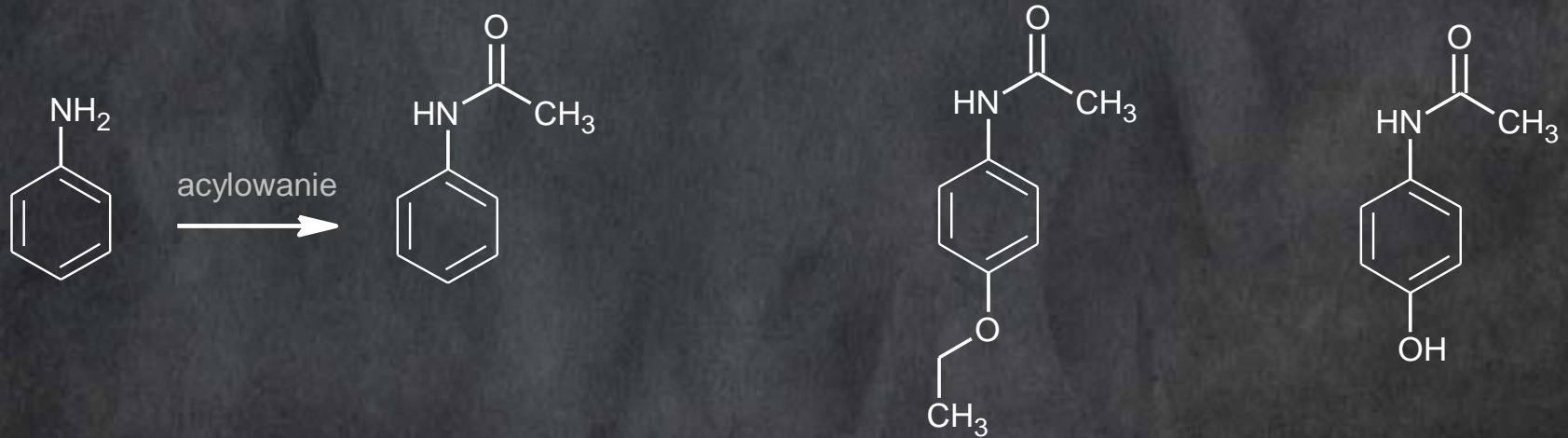
naproksen



# Paracetamol – historia leku...

Paracetamol ma działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, ale nie wykazuje działania przeciwzapalnego.

Mechanizm działania paracetamolu jest wciąż niejasny, mimo iż od ponad pół wieku jest stosowany w leczeniu.



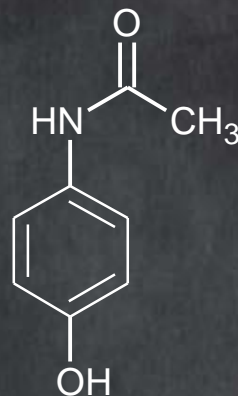
anilina  
przeciwbólowe  
lata 80-te XIXw.  
(toksyczny)

acetanilid  
(antyfebryna, 1886r.)  
przeciwbólowe  
(*ale silnie toksyczny*)

p-etoksyacetanilid  
(fenacetyna, 1887r.)  
przeciwbólowe  
(*uszkadza nerki*  
„tabletki z krzyżykiem”)

N-acetylo-p-aminofenol  
Paracetamol  
1878 Harmon Morse

## *Paracetamol – historia leku...*



Paracetamol znany był od końca XIXw., ale dopiero w 1949r. potwierdzono jego działanie przeciwbólowe!

Na rynek leków trafił po raz pierwszy w latach 50-tych XXw. w USA.  
W Polsce paracetamol stał się popularny w latach 90-tych XXw.

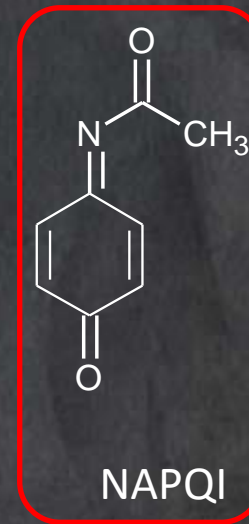
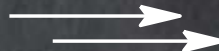
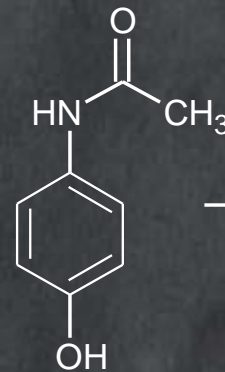
# Paracetamol – historia leku...

Maksymalna jednorazowa doustna dawka to ok. 1 g, maksymalna dawka dobowa – 4 g.

W dawkach powyżej 4 g na dobę może powodować uszkodzenie wątroby.

Dla zdrowego człowieka zażycie jednorazowo 10 g, bez zastosowania natychmiastowego leczenia (*N*-acetylocysteina), może doprowadzić do zgonu w przeciągu 48 godzin.

Alkohol nasila działanie toksyczne paracetamolu!



toksyczne działanie na wątrobę

przedawkowanie

bezpieczna dawka

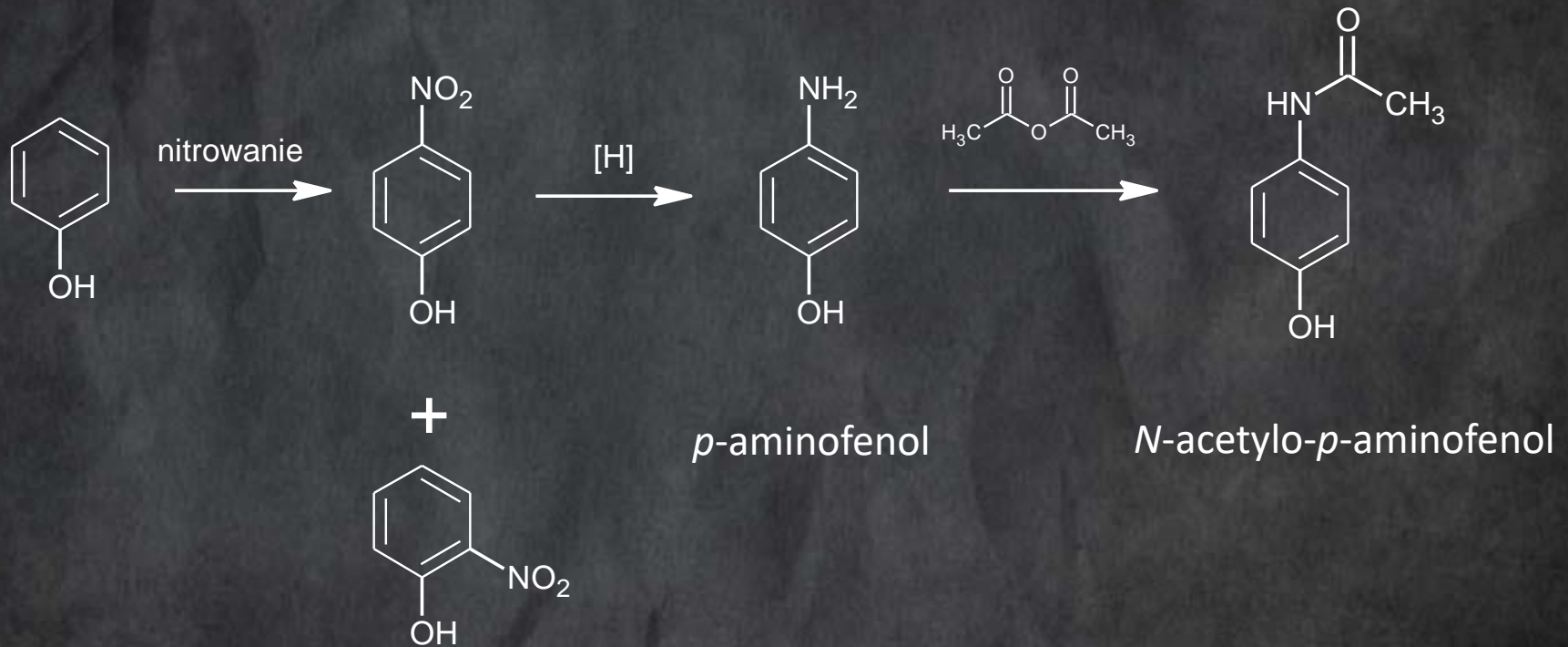
usuwanie z organizmu

Toksyczny metabolit paracetamolu

*N*-acetylo-*para*-benzochinoimina



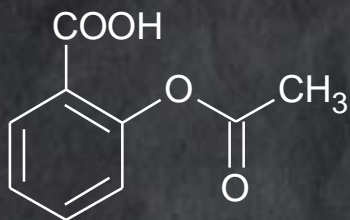
# Paracetamol - synteza



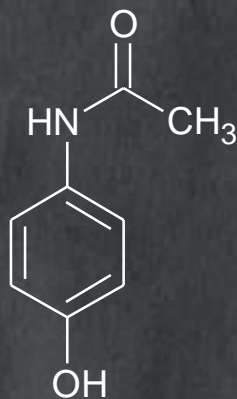


# Leczenie bólu dzisiaj...

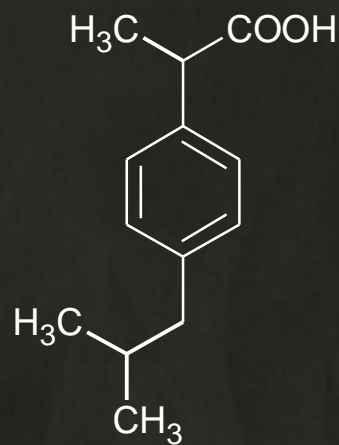
## Analgetyki nieopiodowe



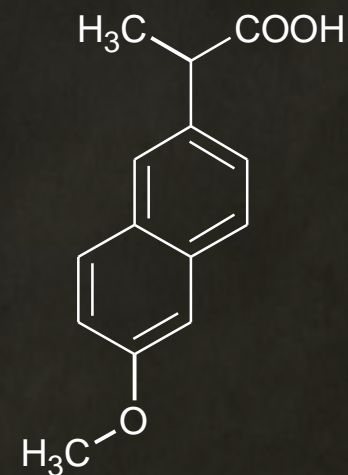
aspiryna



paracetamol



ibuprofen

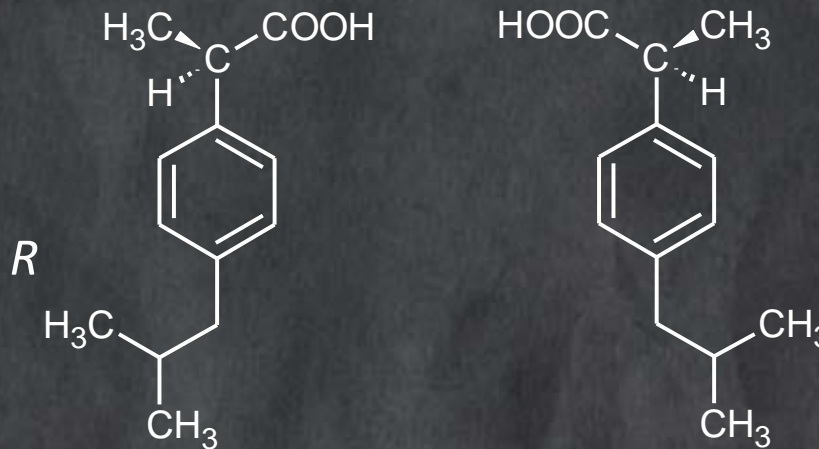


naproksen

# Leczenie bólu dzisiaj...

## Analgetyki nieopiodowe

Nieaktywny farmakologicznie ok. 60% ulega przemianie do aktywnej formy S



Działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwgorączkowe

Dwa stereoizomery ibuprofenu.

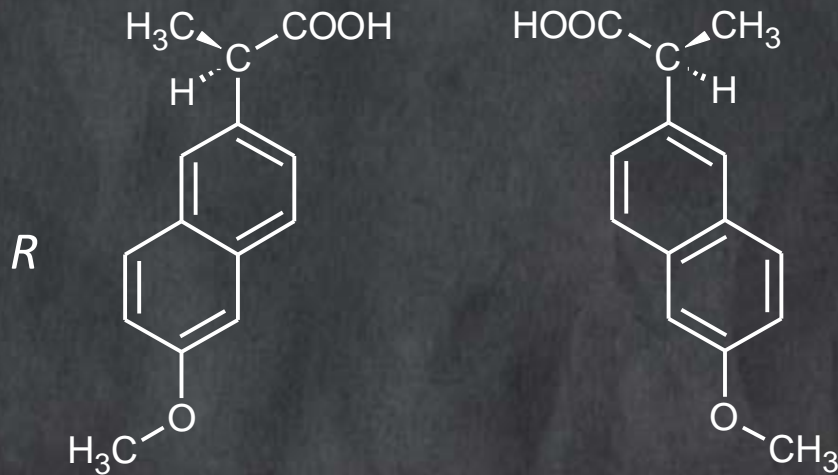
Z powodu obecności w strukturze asymetrycznego atomu węgla, występują one w postaci dwóch optycznie czynnych enancjomerów .



# Leczenie bólu dzisiaj...

## Analgetyki nieopiodowe

Efekt toksyczny  
na wątrobę



Dwa stereoizomery naproksenu.

Działanie  
przeciwzapalne



Z powodu obecności w strukturze asymetrycznego atomu węgla, występują one w postaci dwóch optycznie czynnych enancjomerów .



## Leczenie bólu dzisiaj...

### Leki opioidowe

Leki opioidowe należą do leków stosowanych w bólach ostrych, jak i przewlekłych. Mają innym mechanizm działania niż NLPZ.

Działają na receptory opioidowe typu  $\mu$  (*mi*),  $\delta$  (*delta*) oraz  $\kappa$  (*kappa*), odkryte w 1973r.

$\mu$ ( <i>mi</i> )	analgezia, depresja oddychania, zaburzenia regulacji temperatury, euforia, zubożnienie, uzależnienie, zwężenie źrenic
$\kappa$ ( <i>kappa</i> )	analgezia, uspokojenie, zwężenie źrenic, depresja oddychania, uzależnienie
$\delta$ ( <i>delta</i> )	analgezia, depresja oddychania

Receptory opioidowe znajdują się w mózgu, rdzeniu kręgowym oraz w tkankach obwodowych. (Z tego względu rozróżnia się mózgowe, rdzeniowe i obwodowe działanie tych leków.)



## *Leczenie bólu dzisiaj...*

### Leki opioidowe – efekty działania

poza efektem analgetycznym (przeciwbólowym)

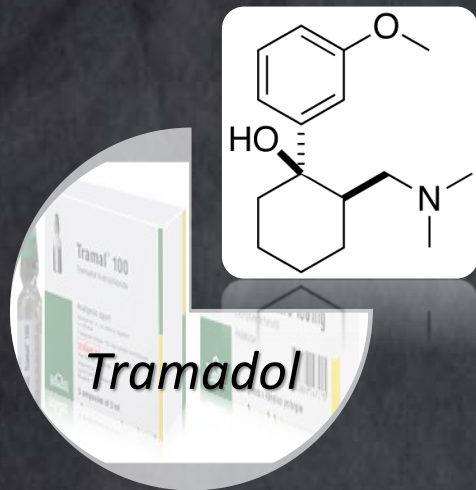
*wywołują także działanie niepożądane:*

- wywołują senność
- zmiana nastroju
- depresja oddychania
- nudności, wymioty
- ograniczają sprawność psychofizyczną
- osłabienie motoryki przewodu pokarmowego
- uzależnienie

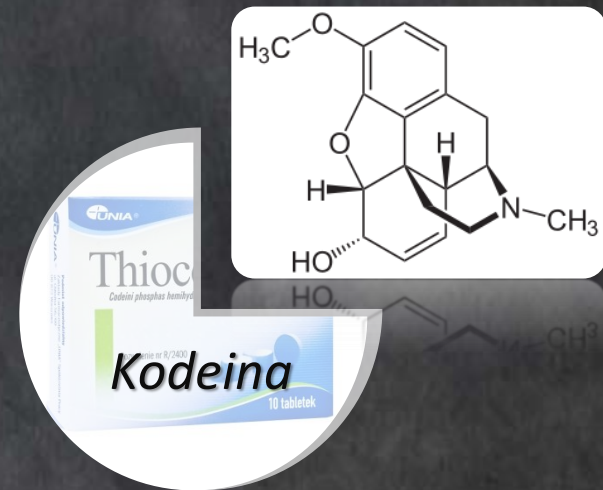


# Leczenie bólu dzisiaj...

## Słabe leki opioidowe



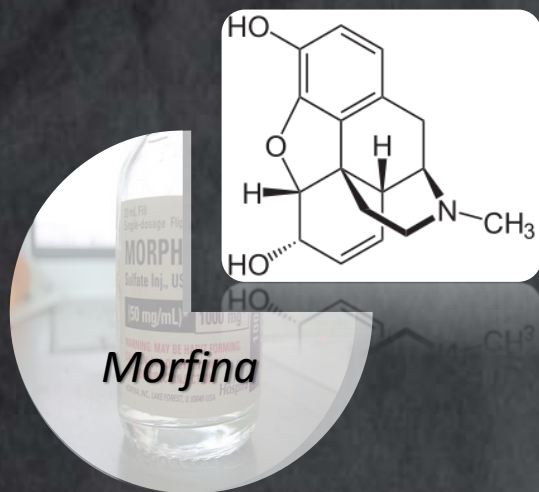
*Tramadol sam lub w połączeniu z paracetamolem jest skuteczny w leczeniu bólu o znacznym natężeniu.*



*Kodeina (metylowa pochodna Morfiny) jest metabolizowana w wątrobie. Około 10% kodeiny ulega przemianie do morfiny. Możliwe że tylko ta część leku odpowiada za działanie analgetyczne.*

# Leczenie bólu dzisiaj...

## Silne leki opioidowe



**Morfina**

Stosowana w bólu o dużym natężeniu.  
Przy podawaniu drogą doustną wchłania się w 30-69%. Zapewnia dobrą kontrolę bólów nowotworowych.  
Czas jego działania wynosi 12 godzin.



**Fentanyl**

Stosowany w bólu o dużym natężeniu.  
75-100 razy silniejszy od morfiny.  
Może być stosowany przez skórnie w postaci plastrów.



## *Leczenie bólu dzisiaj...*

### Enkefaliny

**Morfina** nie tworzy się w organizmie, ale znosi ból działając na receptory opioidowe. Organizm tworzy swoje własne związki które działają na te receptory!!! , jako naturalne środki przeciwbólowe.

W 1975r. Amerykanie Hughes i Kosterlitz wyizolowali z tkanek układu nerwowego peptydy składające się z 5 aminokwasów. Łączą się one z receptorami opioidowymi , wykazując działanie przeciwbólowe. Nazwano je enkefalinami (greckiego *kephale* – głowa)

*Peptydy opioidowe wykazują własności przeciwbólowe,  
ale również mogą wywołać euforię.*





## *Leczenie bólu dzisiaj...*

### Enkefaliny

Pierwsze peptydy endogenne to Met-enkefalina i Leu-enkefalina - pentapeptydy o prawie identycznej sekwencji aminokwasowej, różniące się jedynie jedną resztą aminokwasową na C-końcu (metionina – leucyna)

*Tyr-Gly-Gly-Phe-**Met***

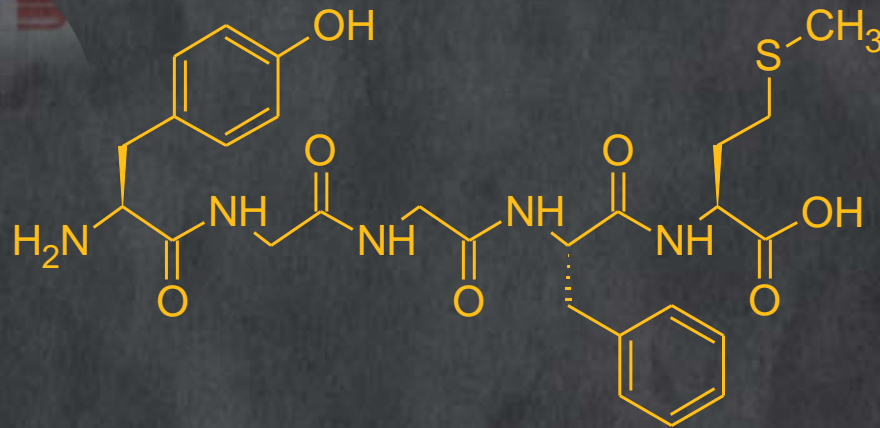
*Tyr-Gly-Gly-Phe-**Leu***

*Przypuszcza się, że enkefaliny są odpowiedzialne za analgezję wynikającą z akupunktury*

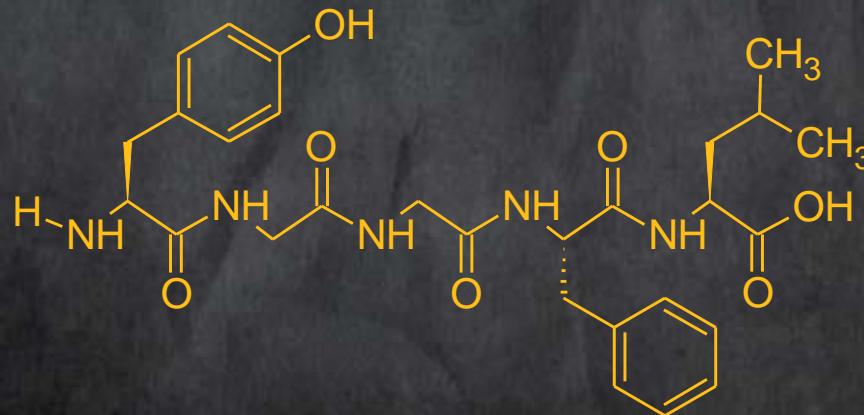


# Leczenie bólu dzisiaj...

## Enkefaliny



*Tyr-Gly-Gly-Phe-Met*



*Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu*



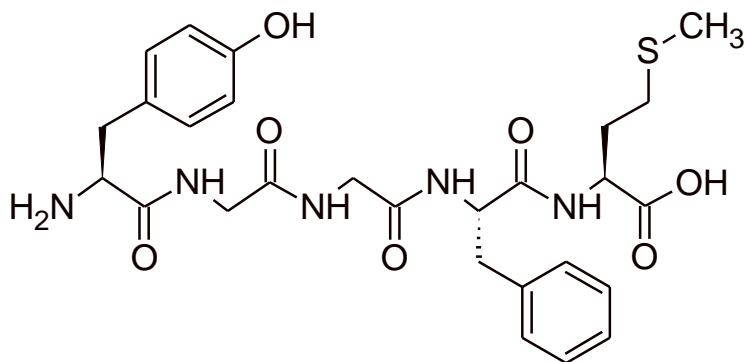
## Leczenie bólu dzisiaj...

### Enkefaliny

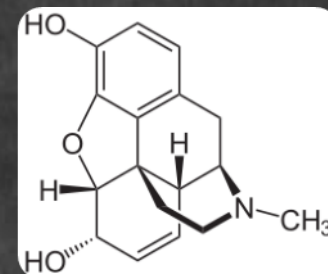
Działanie przeciwbólowe enkefalin jest konsekwencją wiązania się z receptorami  $\delta$ -opiodowymi w mózgu.

Enkefaliny pod względem chemicznym nie są podobne do morfiny, ale oddziałują na te same receptory.

W strukturze enkefalin i morfiny ugrupowania tyraminowego, które odpowiada za oddziaływanie z receptorem  $\delta$ -opiodowym.



tyramina







## *Leczenie bólu dzisiaj...*

### Enkefaliny

Biorą one udział w zaspakajaniu dobrego samopoczucia.  
Peptydy endogenne tworzą się pod wpływem wysiłku fizycznego zakończonego sukcesem, dotyku, przytulenia przez bliską osobę.

*Dziękuję za uwagę*

*Pokazy eksperymentów*