

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A BIOCHEMICKÝCH VĚD

TOXICITA AMINOFENOLICKÝCH LÉČIV
BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

AUTOR PRÁCE:

Monika Brožová

VEDOUCÍ PRÁCE:

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.

2018

UNIVERSITY OF PARDUBICE
FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY
DEPARTMENT OF BIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL
SCIENCES

TOXICITY OF AMINOPHENOLIC DRUGS
BACHELOR THESIS

AUTHOR THESIS: Monika Brožová
SUPERVISITOR: doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.

2018

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 24.6.2018

Monika Brožová

Poděkování:

Tímto bych chtěla poděkovat panu doc. RNDr. Tomáši Roušarovi, Ph.D. za vedení mé bakalářské práce, odborný dohled, vstřícný přístup a cenné rady, které mi při zpracování práce poskytl. Dále bych chtěla poděkovat své rodině za trpělivost a podporu po dobu studia.

Anotace

Tato bakalářská práce se zabývá toxicitou vybraných aminofenolických léčiv a pro kompletnost je zde uvedena i toxicita ibuprofenu. V úvodu jsou zmíněny základní informace o analgetických a antipyretických přípravcích a o jejich možných hepatotoxických a nefrotoxických účincích. Dále je zde vysvětlena biotransformace xenobiotik a v další části práce jsou podrobně popsána 4 léčiva – paracetamol, fenacetin, mesalazin a ibuprofen. U těchto léčiv je detailně charakterizován především jejich metabolismus a toxicita.

Klíčová slova

Hepatotoxicita; nefrotoxicita; xenobiotika; paracetamol; mesalazin; ibuprofen; fenacetin.

Annotation

This bachelor thesis describes the toxicity of selected aminophenolic drugs and the toxicity of ibuprofen is also presented. The introduction contains basic information about analgesic and antipyretic drugs and their likely hepatotoxic and nephrotoxic effects. In addition, the thesis characterizes biotransformation of xenobiotics and describes in detail four drugs, i.e. acetaminophen, phenacetine, mesalazine and ibuprofen, regarding their acting, metabolism and toxicity.

Keywords

Hepatotoxicity; nephrotoxicity; xenobiotics; acetaminophen; mesalazine; ibuprofen; phenacetine.

Seznam použitých zkratk

APAP Paracetamol

CYP450 Cytochrom P450

FSH Folitropin

LH Luteinizační hormon

NAC *N*-acetylcystein

NAPQI *N*-acetyl-*p*-benzochinonimin

Obsah

1. Úvod	11
2. Játra.....	12
2.1 Detoxikace xenobiotik	12
3. Paracetamol	16
3.1 Historie.....	16
3.2 Účinek a metabolismus APAP	17
3.3 Dávkování APAP	18
3.4 Intoxikace APAP	19
3.4.1 Intoxikace APAP u dětí	20
3.5 Klinické příznaky předávkování APAP	20
3.6 Antidotum pro APAP předávkování.....	21
4. Fenacetin.....	24
4.1 Metabolismus fenacetinu	24
4.2 Toxicita fenacetinu	25
5. Mesalazin	26
5.1 Historie mesalazinu.....	26
5.2 Toxicita mesalazinu	27
5.3 Mechanismus účinku a dávkování mesalazinu	28
5.4 Ulcerózní kolitida a Crohnova choroba	29
6. Ibuprofen	31
6.1 Cystická fibróza.....	31
6.2 Metabolismus ibuprofenu.....	32
6.3 Toxicita ibuprofenu.....	33
7. Závěr	35
8. Seznam literatury.....	36

1. Úvod

Hlavním cílem současného vývoje léčiv je optimalizovat léčebné přínosy a zároveň minimalizovat jejich nežádoucí účinky. Pojem léčivo zahrnuje léčivé látky, jejich směsi a různé léčivé přípravky, které jsou určeny k léčbě nebo prevenci onemocnění, ke stanovení diagnózy, nebo k ovlivnění a úpravě fyziologických funkcí pacientů.

V poslední době se čím dál častěji užívají analgetické a antipyretické přípravky. K tomuto zvýšení dochází především užíváním analgetik bez lékařského předpisu. Ukázalo se, že více než 87 % lidí po celém světě užívá více než 50 let alespoň jeden lék denně (*Hoffmann, 2013*).

Často používanými léčivy k léčbě bolesti jsou nesteroidní protizánětlivé léky a paracetamol. Dostupnost těchto léčiv se v jednotlivých zemích liší. Diskutuje se o vhodnosti prodeje analgetik bez lékařského předpisu s ohledem na značná zdravotní rizika spojená s nevhodným užitím léků, včetně intoxikace a projevu možných nežádoucích účinků, jako jsou hlavně hepatotoxicita a nefrotoxicita (*Sarganas, 2015*).

Výskyt hepatotoxicity a nefrotoxicity způsobené léky roste s jejich počtem užití a s jejich snadnou dostupností. Hepatotoxicita patří mezi hlavní příčiny morbidity a mortality náledekem použití léčiv na celém světě a je tak nejčastějším důvodem stažení nových léků z trhu. Podle statistik má nejméně 1100 léčiv potenciální hepatotoxické účinky (*Xie, 2017*).

Většina léků vyvolávajících nefrotoxicitu způsobuje toxické účinky běžnými patologickými mechanismy, včetně tubulární toxicity, pozměněné intraglomerální hemodynamiky, zánětu, krystalové nefropatie, rhabdomyolýzy a trombotické mikroangiopatie (*Akindede, 2018*). Mezi léky nefrotoxické patří především nesteroidní protizánětlivé léky, které mohou způsobovat akutní i chronické nežádoucí účinky zahrnující reverzibilní ischemii, chronické onemocnění ledvin, urotheliální nádory a speciálně papilární podtyp renálního karcinomu (*Jhorawat, 2016*).

2. Játra

Játra jsou největším orgánem v lidském těle, který plní více než 500 metabolických funkcí, jako jsou např. detoxikace, skladování, syntéza bílkovin. Tudíž jsou nejzranitelnějším orgánem vůči poškození chemickými toxickými látkami (Yoshioka, 2017). Játra produkují žluč, která se vylučuje z těla střevním traktem. S sebou nese různé produkty metabolismu, které je nutné z těla včas odstranit, aby nedošlo k jejich nahromadění, které může následně vést k poškození jater a i celého těla. Příčinami poškození jaterních buněk, které vykazují vysokou aktivitu cytochromu P450 a jsou předním místem metabolické transformace, mohou být látky průmyslové, přírodní, doplňky stravy, pesticidy nebo předávkování určitými léčivými přípravky. Některé léky mohou poškodit játra i při používání v terapeutickém rozmezí (Nipanikar, 2017; Szultka-Mlynska, 2016). Játra jsou tedy hlavním orgánem, který se významně podílí na biotransformaci endogenních i exogenních sloučenin včetně léčiv (Szultka-Mlynska, 2016). Metabolismus xenobiotik je pravděpodobně ovlivněn populačními a individuálními změnami metagenomu a metabolismu hostitele (Sharma, 2017).

2.1 Detoxikace xenobiotik

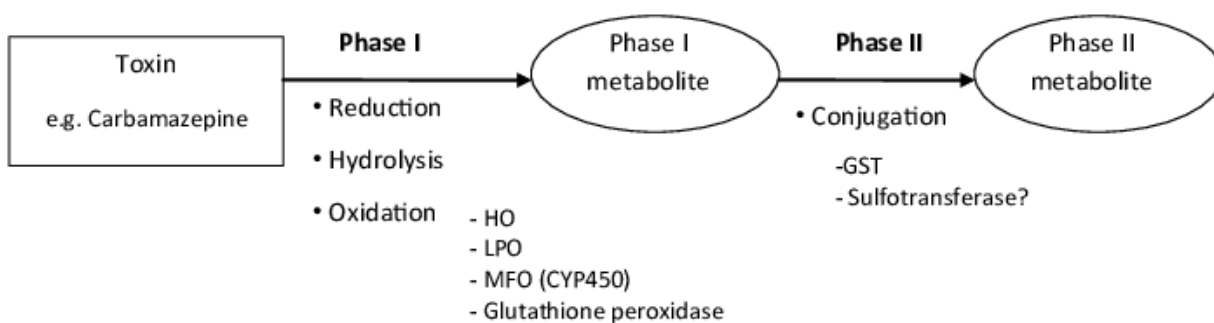
Xenobiotika jsou pro organismus cizorodé chemické látky, které se močí nebo stolicí vylučují v nezměněné podobě pouze minimálně. Mohou vyvolávat reakce od signalizace a adaptace až k buněčné smrti (Klotz, 2017). Způsobují různou toxicitu v biologických systémech. Mohou být děleny na anorganické a organické sloučeniny. Odhaduje se, že organická xenobiotika způsobují 80 – 90 % chemické indukované toxicity v lidské populaci (Park, 2014).

Mezi xenobiotika patří i léčiva. Do organismu vstupují několika cestami. Nejčastěji se do těla dostávají trávicím traktem. Touto cestou se do jater dostávají nejrychleji. Dále do organismu vstupují také pokožkou, respiračním systémem nebo při injekčním podání.

Rozhodující mechanismus pro usnadnění a eliminaci chemických látek z organismu a pro snížení jejich farmakologické aktivity se nazývá biotransformace. Biotransformace neprobíhá pouze v játrech, ale i v místech, kde xenobiotika do organismu vstupují nebo z něj naopak vystupují. Je závislá

na mnoha faktorech, jako jsou např. věk, pohlaví, stav organismu. Většina léčiv vstupuje do buněk prostřednictvím transportérů. Jedná se o proteiny, které tvoří transmembránový kanál s hydrofilními postranními řetězci aminokyselin, které překrývají lipidovou dvojvrstvou (Hoffmann, 2013). Za metabolismus a detoxikaci léků jsou odpovědné jaterní buňky – hepatocyty. Biotransformace se dělí na tři fáze.

Reakce I. a II. fáze (Obr.1) přeměňují sloučeniny na ve vodě rozpustnější a méně reaktivní deriváty, což umožňuje snazší vylučování (Hoffmann, 2013). V první fázi dochází k navázání malých funkčních skupin ke xenobiotickým substrátům nebo k převádění existující funkční skupiny na jinou. Xenobiotika nebo jejich metabolity mohou být dále metabolizovány konjugací s dalším substrátem, kdy vznikají další metabolity, jako jsou glukuronid, sulfát, cystein, glycin, glutathion. Konjugačních procesů se účastní enzymy druhé fáze. Až na některé výjimky se konjugační reakce druhé fáze považují za hlavní inaktivační a detoxikační cesty xenobiotik (Fu, 2016).



Obr. 1: Katalytické funkce COX-1 a COX-2 (Quinn, 2012)

Enzymy I. fáze jsou enzymy cytochromu P450 (CYP450) (Obr. 2), které se vyskytují především v hepatocytech. Tvoří téměř 75 % metabolismu užívaných léků a jiných xenobiotik a jsou nezbytné pro jejich biotransformaci. Tyto reakce odstraňují potencionální toxické sloučeniny, mohou ale také vést k tvorbě nových toxických nebo karcinogenních metabolitů (González-Ponce, 2017; Zhang, 2017).

CYP450 je široce distribuován v živých organismech od mikroorganismů po savce. Převážně katalyzuje monooxygenázové reakce, které metabolizují řadu endogenních látek a detoxikují exogenní substráty. Zvýšená aktivita

CYP450 urychluje metabolismus léků a proto je také často důvodem pro rezistenci vůči lékům (Zhang, 2017). Více než 80 % současných léků na předpis podstupuje nevyhnutelný krok biotransformace zprostředkované CYP450. Tento proces omezuje rychlost biotransformace a vylučování léků (Pakharukova, 2015). Enzymy cytochromu CYP450 mohou metabolizovat protoxiny na toxiny, což má negativní vliv na lidské zdraví. Exprese a aktivita CYP450 se mění od prenatálního období až po dospělost. Tato variabilita aktivity CYP450 může vést až k závažným farmakologickým účinkům způsobeným změnou lékové dispozice, která může vést k nadměrné expozici, nebo k toxické interakci mezi léky (Salder, 2016).

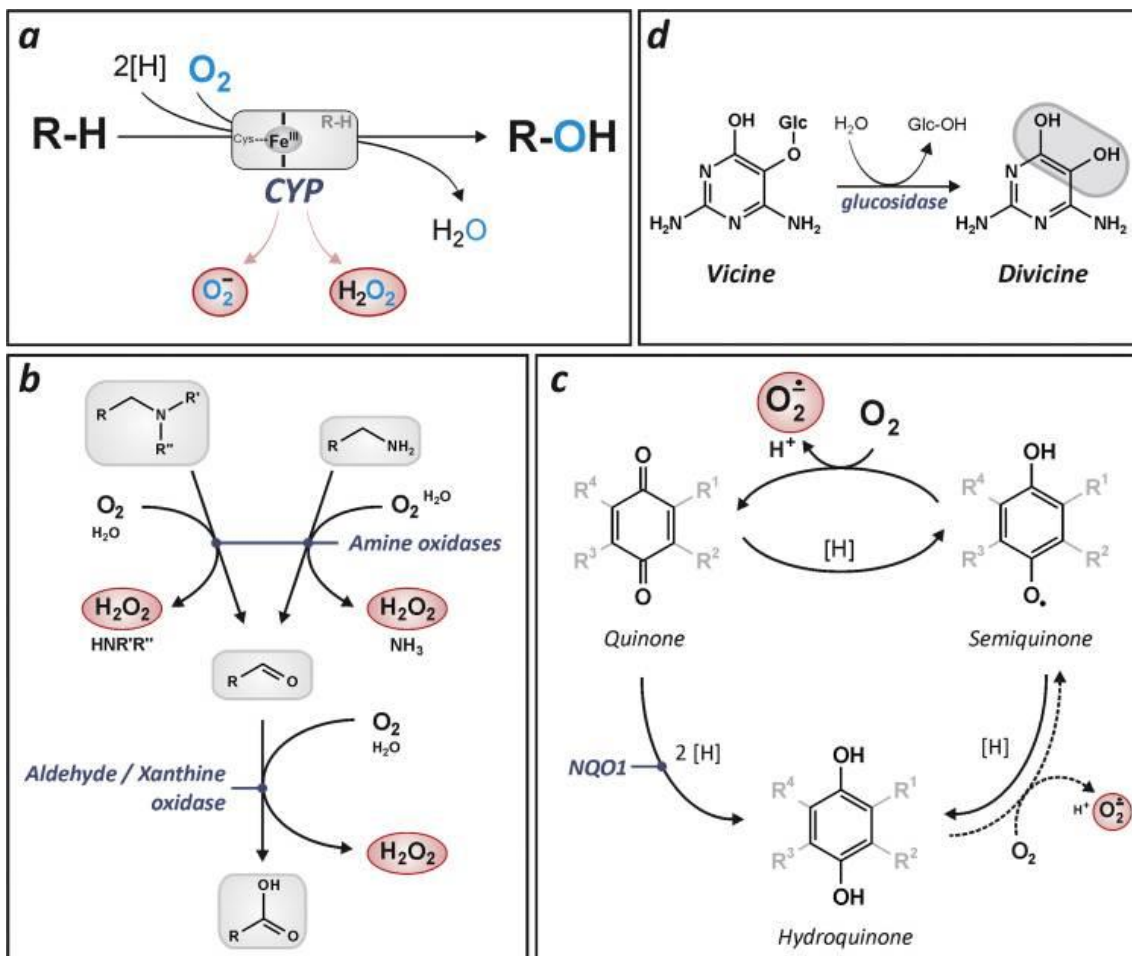


Obr. 2: Struktura cytochromu P450 (upraveno dle Chu, 2016)

III. fáze hraje zásadní roli ve farmakokinetice. Umožňuje migraci hydrofilních molekul, které nemohou proniknout přes buněčnou membránu (Hoffmann, 2013).

Buňky reagují na přítomnost xenobiotik zvýšením biosyntézy proteinů, které se podílejí na výše uvedených fázích biotransformace. Tato buněčná odpověď je převážně způsobena interakcí xenobiotik se signalizačními kaskádami a transkripčními regulátory, tzv. xenosensory.

Biotransformace léků, xenobiotik a látek znečišťujících prostředí vede ke zvýšené produkci volných radikálů v těle, především reaktivních forem kyslíku (Obr 3).



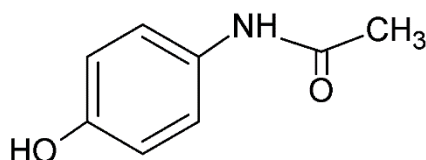
Obr. 3: Xenobiotika a tvorba reaktivních forem kyslíku, (RH - alkyl, ROH – alkylalkohol) (Klotz, 2017)

Tato nadprodukce může vést k peroxidaci lipidů, oxidačnímu stresu a následnému oxidačnímu poškození. Volné radikály reagují s dalšími makromolekulami, jako jsou nukleové kyseliny, proteiny a lipidy a mění intracelulární signální dráhy, které udržují buněčnou homeostázu. Volné radikály dále prostřednictvím oxidačních a prozánětlivých signálů narušují buněčnou rovnováhu a způsobují mitogenezi, mutagenezi, genotoxicitu a cytotoxicitu. V současnosti bylo vyvinuto množství fytochemických antioxidantů, které udržují homeostázu a jsou prevencí a léčbou mnoha nemocí způsobených volnými radikály včetně diabetu, aterosklerózy, hypertenze, parkinsonismu a Alzheimerovy choroby (Abdel-Daim, 2017; Klotz, 2017).

3. Paracetamol

Paracetamol (*N*-acetyl-*p*-aminofenol, APAP) (Obr. 4) známý také jako acetaminofen především v USA a Kanadě, je silné, široce využívané léčivo s analgetickými a antipyretickými vlastnostmi. V porovnání s nesteroidními protizánětlivými léky nemá protizánětlivý účinek z důvodu nedostatečné inhibice syntézy prostaglandinů. Přípravky obsahující APAP (přibližně 150 preparátů) se považují za vysoce bezpečné, pokud se dodržuje doporučené dávkování. V lékárnách jsou tyto přípravky k dostání bez lékařského předpisu. Kvůli jejich snadné dostupnosti se předávkování vyskytují poměrně často (*Schmidt, 2013; Sarganas, 2015*).

APAP se v přípravcích používá také v kombinacemi s jinými látkami, především se jedná o opioidy a difenylhydramin. APAP je podáván v různých prostředcích, jako jsou tablety, kapky, rektální čípky, intravenózní roztoky apod. Předávkování paracetamolem je druhou nejčastější příčinou akutního selhání jater a případné transplantace po celém světě. Ve Spojených státech je paracetamol odpovědný za 80000 akutních návštěv lékaře, 2500 hospitalizací a 500 fatálních otrav za rok (*Mühl, 2016; Schnackenberg, 2017; Argawal, 2017*).



Obr. 4: Strukturní vzorec paracetamolu

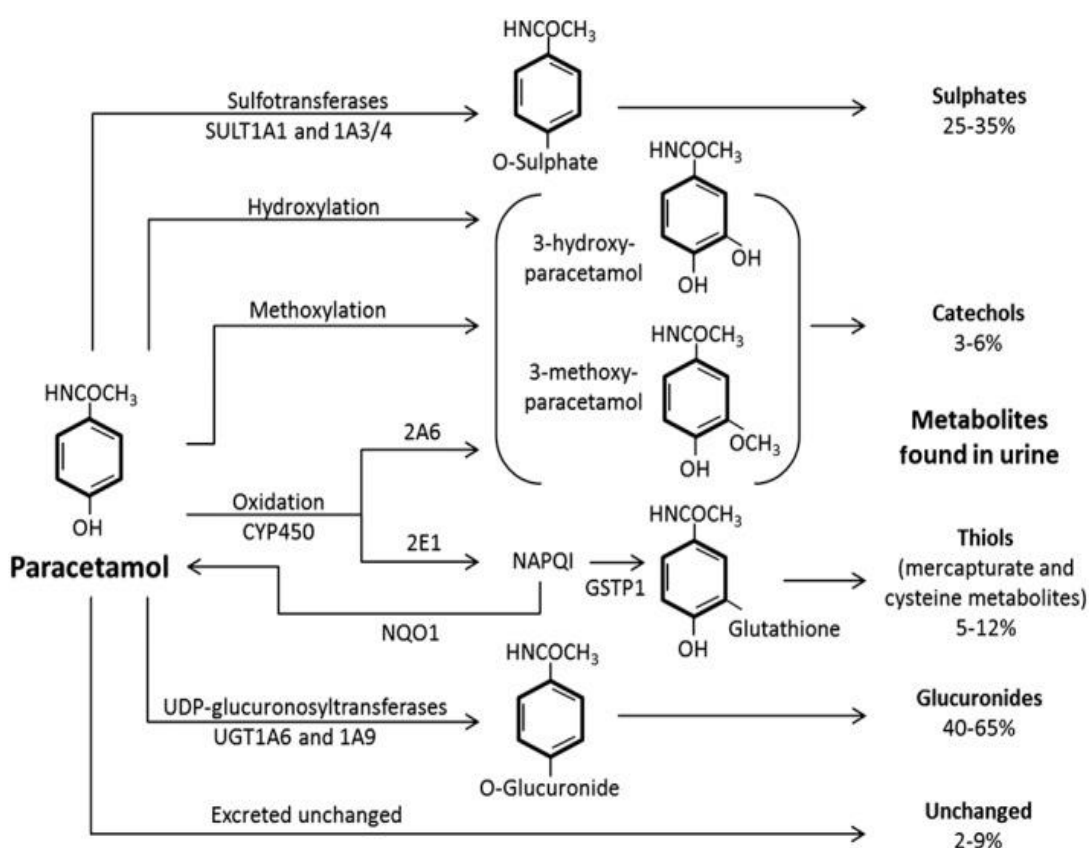
3.1 Historie

Koncem 19. století byly v Německu Harmonem Morsem popsány dva anilinové deriváty s analgetickými a antipyretickými vlastnostmi - fenacetin a acetanilid. Obě látky byly později prokázány jako proléčiva. V roce 1957 získalo léčivo označení "paracetamol" a začalo se při léčbě pacientů využívat častěji (*Hayward, 2015*). Hepatotoxický účinek paracetamolu byl poprvé zaznamenán v roce 1966 Davidsonem a Easthamem, kdy zemřeli dva pacienti na fulminantní nekrózu jater po předávkování paracetamolem. Od té doby

začalo vznikat mnoho studií, které prokazovaly toxické účinky této látky (Mund, 2015).

3.2 Účinek a metabolismus APAP

Předpokládá se, že účinek paracetamolu spočívá v inhibici produkce prostaglandinu v centrálním nervovém systému a tím dochází k perifernímu útlumu bolestivých impulsů. Prochází snadno hematoencefalickou bariérou, tudíž dosahuje vysokých koncentrací v mozkomíšním moku (Sadrolsadat, 2017).



Obr. 5: Cesty metabolismu paracetamolu (Hayward, 2015)

Paracetamol je téměř zcela metabolizován v játrech a to třemi různými cestami (Obr. 5). Jedná se o konjugaci s glukuronátem, konjugaci se sulfátem a transformaci enzymatickým systémem cytochromu P450, zejména enzymy CYP2E1 a CYP1A2. Tyto enzymy generují z APAP *N*-acetyl-*p*-benzochinonimin (NAPQI), který je odpovědný za jeho toxicitu (Mund, 2015; Mühl, 2016; Yoshioka, 2017). Pokud dojde k požití APAP v terapeutické dávce, je většina

paracetamolu metabolizována prostřednictvím prvních dvou cest a pouze 5 % se přeměňuje na NAPQI. Jen velmi malé množství (2 %) je z těla vylučováno beze změny (Mund, 2015; Hayward 2015). NAPQI, který vzniká na cytochromu P450, se ihned konjuguje s redukováným glutathionem za vzniku glutathionového konugátu, jenž po metabolizaci dává vznik dalším netoxickým merkapturátovým a cysteinovým sloučeninám, které jsou vylučovány močí (Yoon, 2016). V případě předávkování jsou cesty konjugace s glukuronátem a sulfátem nasyceny a paracetamol je převážně přeměněn na NAPQI (Agrawal, 2017). Následuje vyčerpání zásob glutathionu, který nemůže být obnovován v takovém množství, které je potřebné pro transformaci NAPQI na neškodný konjugát. Glutathion je jedním z nevýznamnějších antioxidantů, který se zabráňuje vzniku oxidačního stresu. Dochází tedy k navázání velkého množství volného NAPQI v jaterních buňkách. Nevratné kovalentní spojení NAPQI s proteiny hepatocytů činí buňky zranitelnějšími vůči oxidačnímu stresu. Vede to ke změnám metabolismu citrátového cyklu, mastných kyselin, k poklesu generace ATP, jehož nedostatek způsobuje nekrózu buněk, dále k aktivaci c-jun N-terminální kinázy a následně k hepatocelulárnímu poškození a často i k samotnému selhání jater (Mund, 2015; Gündüz, 2015; Mühl, 2016; Schnackenberg, 2017).

3.3 Dávkování APAP

Ačkoliv je APAP považován za bezpečné léčivo, může způsobit závažnou hepatotoxicitu a nefrotoxicitu, pokud je užíván dlouhodobě nebo krátkodobě ve velkém množství. Doporučená denní dávka pro dospělého činí 500–1000 mg při obvyklém podávání po 4–6 hodinách, nesmí ale překročit 4 g za den. U dětí je dávka 15 mg/kg každých 6 hodin až do 60 mg/kg za den. Toxicita se projevuje v dávce 7,5–10 g za den nebo 140 mg/kg. Maximální koncentrace APAP v séru je po předávkování dosaženo nejčastěji zhruba po 4 hodinách (Argawal, 2017; Yoon, 2016). Vysoké riziko úmrtí nastává při dávce vyšší než 25 g (Schmidt, 2005). APAP se rychle vstřebává z gastrointerstinálního traktu. Poločas působení je obvykle 1–3 hodiny od požití (Sadrolsadat, 2017). Absorpce APAP je rychlá kvůli jeho vlastnostem slabé kyseliny a probíhá v duodenu. Pokud pacient konzumoval potravu ve stejnou

dobu, co užil APAP, může dojít k časové prodlevě vstřebání, ale ne ke snížení množství požitého léku. K prodloužení času vstřebání může docházet i u novorozenců nebo u pacientů s chronickou chorobou jaterní, a to až o 2,5 hodiny (Yoon, 2016).

3.4 Intoxikace APAP

Intoxikace paracetamolem je nejčastější příčinou jaterního poškození, jež představuje vysokou míru morbidity a mortality, ke které může dojít, pokud není včas rozpoznáno. Hepatotoxicita indukovaná díky APAP představuje 48 % diagnóz akutního selhání jater ve světě. Téměř polovina pacientů užívající APAP vykazuje mírnou až střední hepatotoxicitu. Přibližně 48 % těchto pacientů je diagnostikováno selhání jater, z nichž 29 % vyžaduje transplantaci jater, kde se úmrtnost pohybuje až kolem 28 % (Schnackernberg, 2017; Yoon 2016). Jedná se o předávkování často záměrná – až 44 % otrav, kdy se jedná především o mladší pacienty ve věku okolo 21 let. Předmětem mnoha diskuzí je tedy to, zda by tito pacienti měli mít stejný přístup k možnosti transplantace jater jako pacienti intoxikovaní náhodně, neboť dostupnost orgánů je omezená (Krasnodębski, 2015). Přestože požití, která způsobují selhání jater, obvykle překračují hodnotu 150mg/kg, vzrůstá počet případů, které potvrzují, že i nižší dávky APAP mohou způsobovat akutní poškození jater a jejich selhání (Yoon, 2016).

Intoxikace vyvolává aktivaci vrozené imunity, která vytvoří zánětlivou odezvu. Následně může dojít ke zhoršení onemocnění, nebo naopak k podpoře reparace tkáně a k regeneraci jater (Mühl, 2016). Předávkování paracetamolem může způsobit i renální selhání. Ve většině případů selhání ledvin doprovází selhání jater. Mechanismus nefrotoxicity není plně pochopen. Jeden z možných mechanismů je přímá tubulární toxicita. Jiné studie poukázaly na zvýšené hodnoty močovinového dusíku v krvi a sérového kreatininu po předávkování paracetamolem (Parkavan, 2007). Klinické studie hodnotící intoxikaci se zakládají na stanovení přesného času předávkování a na kvantitativních hodnotách acetaminofenalaninaminotransferázy v periferní krvi (Schanckenberg, 2017).

3.4.1 Intoxikace APAP u dětí

APAP je u dětí všech věkových skupin nejčastěji užívané léčivo při léčbě bolesti a horečky, např. při akutních onemocněních dýchacích cest. Některé základní farmakologické účinky se u dospělých a dětí liší a dále se pak vyskytují rozdíly mezi různými věkovými kategoriemi dětí. Metabolismus léku často závisí na velikosti jater a účinnosti jaterních enzymů. Děti mají mnohem větší játra v porovnání s jejich tělesnou hmotností než dospělí. Následně mají i vyšší míru metabolismu, takže mohou kvůli větším zásobám glutathionu paracetamol účinněji metabolizovat. Jedinou výjimkou jsou novorozenci, kteří mají ještě nezralou výrobní kapacitu enzymů (*Mund, 2015*).

K intoxikaci dětí dochází především v případech, kdy nejsou rodiče dostatečně poučeni o správném dávkování přípravku, které se upravuje podle hmotnosti dítěte, a podají dítěti větší množství jednoho nebo více přípravků, které paracetamol obsahují. Přípravky mohou být podávány perorálně, rektálně, tato varianta je upřednostňovaná především u malých dětí, nebo intravenózně v dávce 10–15 mg/kg po 6 hodinách a nesmí překročit 60 mg/kg za den. Toxická dávka u dětí je nad 140 mg/kg za den, ale i dlouhodobé dávkování v rozmezí 60–140 mg/kg za den může být rizikové. U malých dětí hrozí ireverzibilní jaterní selhání i při dlouhodobém podávání léků v terapeutických dávkách (*Olosová, 2007*).

3.5 Klinické příznaky předávkování APAP

Klinický průběh intoxikace paracetamolem probíhá většinou ve 4 fázích.

1. fáze: Do 24 hodin, tedy krátce po otravě, se u pacienta vyskytují nespecifické příznaky, proto může být primární rozpoznání hepatotoxicity často obtížné. Mezi tyto příznaky patří nechutenství, malátnost, nevolnost a zvracení. Hodnoty jaterních enzymů v krvi bývají normální. Při větším předávkování lze zvýšené hodnoty intracelulárních enzymů jater ALT a AST zjistit až po 8–12 hodinách (*Yoon, 2016; Schanckenberg, 2017*).

2. fáze: Po jednom až dvou dnech počáteční obtíže ustupují, ale začíná se objevovat bolest v pravém podžebří, dochází ke zvýšení aktivity jaterních enzymů, zvýšení hladiny bilirubinu a prodloužení protrombinového času.

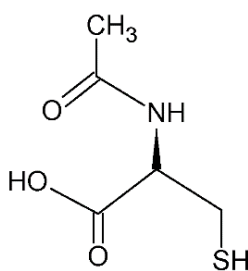
U závažnějších případů se může objevit žloutenka a koagulopatie (Mund, 2015; Yoon, 2016).

3. fáze: Dále během 72–96 hodin se začínají znovu objevovat počáteční nespecifické potíže 1. fáze a abnormálně stoupají parametry funkce jater (Mund, 2015). Dochází zde k maximálnímu poškození jater. V této fázi je nejvyšší riziko úmrtí spojené se selháním více orgánů (Yoon, 2016).

4. fáze: Následek míry intoxikace se projeví během 4 – 14 dnů. Čas závisí na závažnosti otravy. U pacienta se může funkce jater obnovit, anebo může dojít k jejich úplnému selhání (Mund, 2015).

3.6 Antidotum pro APAP předávkování

Rychlá identifikace intoxikace paracetamolem je nezbytná. Okamžitě po předávkování se aplikuje aktivní uhlí (Mund, 2015). U závažných případů předávkování paracetamolem je nutné okamžité podání antidota, které snižuje riziko a závažnost akutního poškození jater. V současné době je nepoužívanějším a dlouho uznávaným antidotem při předávkování paracetamolem *N*-acetylcystein (NAC) (Obr. 6).



Obr. 6: Strukturální vzorec *N*-acetylcysteinu

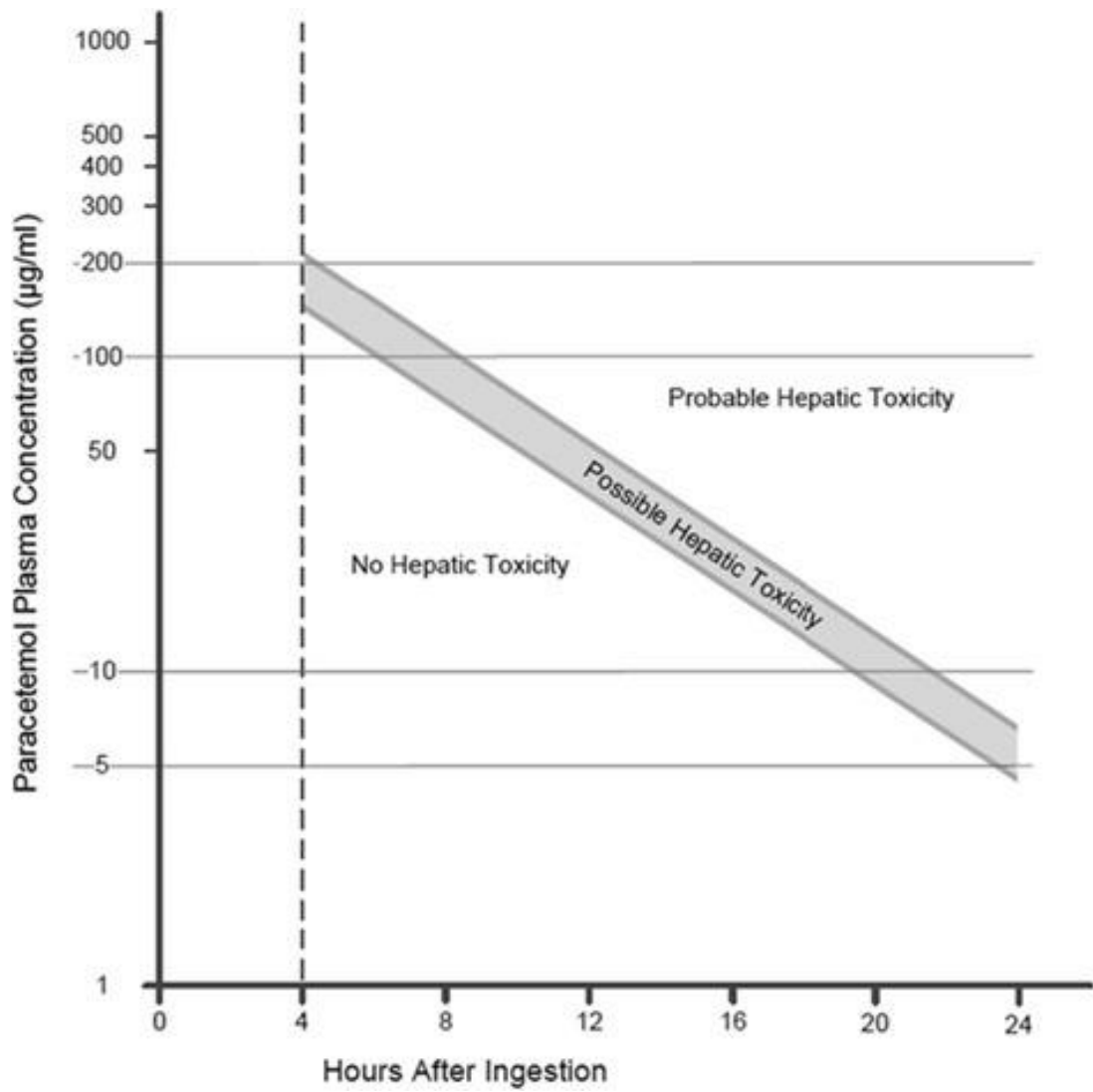
Jedná se o prekurzor glutathionu, který poskytnutím cysteinu obnovuje jeho vyčerpané zásoby, aby mohlo dojít k detoxikaci NAPQI. V pozdějším stádiu může také zabránit toxicitě zrušením oxidace a arylace kritických jaterních proteinů a enzymů. NAC neovlivňuje koncentraci paracetamolu. Léčba je účinná, pokud je antidotum podávané bezprostředně po předávkování. Dávkování NAC je závislé na hmotnosti pacienta. U pacientů, jejichž stav se

nezlepšil ani po podání NAC, zůstává transplantace jedinou možnou léčbou. (Krasnodębski, 2015)

Při rozhodování o léčbě antidoty se používá nomogram dle Rumack–Matthewa (Obr. 7). Nomogram ukazuje závislost koncentrace paracetamolu v krvi stanovené po 4 hodinách od požití na hepatocelulárním poškození. Za prahovou hodnotu pro léčbu je považována hranice mezi 4,7-150 $\mu\text{g/ml}$ v plazmě 24 hod. po požití. Koncentrace nad čarou nomogramu jsou spojené s vyšším rizikem akutního jaterního poškození a slouží tak jako indikátor pro zahájení léčby *N*-acetylcysteinem (Waring, 2012). Užívání NAC jako antidota snižuje mortalitu na méně než 0,5 % i po závažné hepatotoxicitě (Mund, 2015).

Při léčbě *N*-acetylcysteinem se doporučuje 20hodinová intravenózní léčba nebo 72hodinová perorální léčba. Při intravenózní léčbě má každá infuze jinou dávku NAC. Dávky se vypočítávají individuálně pro každého pacienta na základě tělesné hmotnosti (Bailey, 2016). Klinické studie však prokázaly, že injekčně podaný NAC často způsobuje nežádoucí vedlejší účinky, zejména malátnost, nevolnost a zvracení přibližně u 40 % pacientů léčených tímto způsobem. Je tedy nutné nalézt sloučeniny nebo chemikálie, které by poskytovaly maximální ochranu proti hepatotoxicitě indukované paracetamolem bez vedlejších účinků.

Testování nových léků a terapeutických strategií zahrnuje stále více přírodních produktů, jako jsou rostlinné extrakty, například extrakt *Lycium barbarum*, který je prokázaným účinným prostředkem pro prevenci hepatotoxicity paracetamolu (Yoshioka, 2017; Çalışkan, 2016).

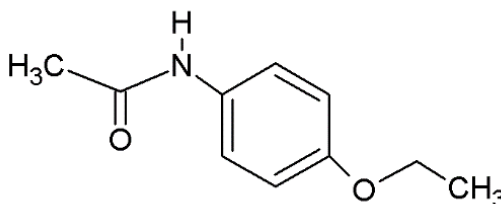


Obr. 7: Nomogram Rumack – Matthew (Mund, 2015)

4. Fenacetin

Fenacetin (N-(4-ethoxyfenyl) acetamid, acetofentidin) (Obr. 8) byl od roku 1887 po mnoho let široce používán jako analgetické a antipyretické léčivo ve zdravotnictví i ve veterinární medicíně. Analgetické přípravky s fenacetinem byly uváděny na trh nejčastěji ve formě tablet nebo kapslí obsahujících 150-300 mg fenacetinu. Fenacetin byl ve směsích běžně kombinován s aspirinem a kofeinem. Obvyklé doporučené dávkování léčiva bylo 300 mg 4-6x denně a dávky nepřesahovaly 2 g za den (IARC, 1977; IARC 1980).

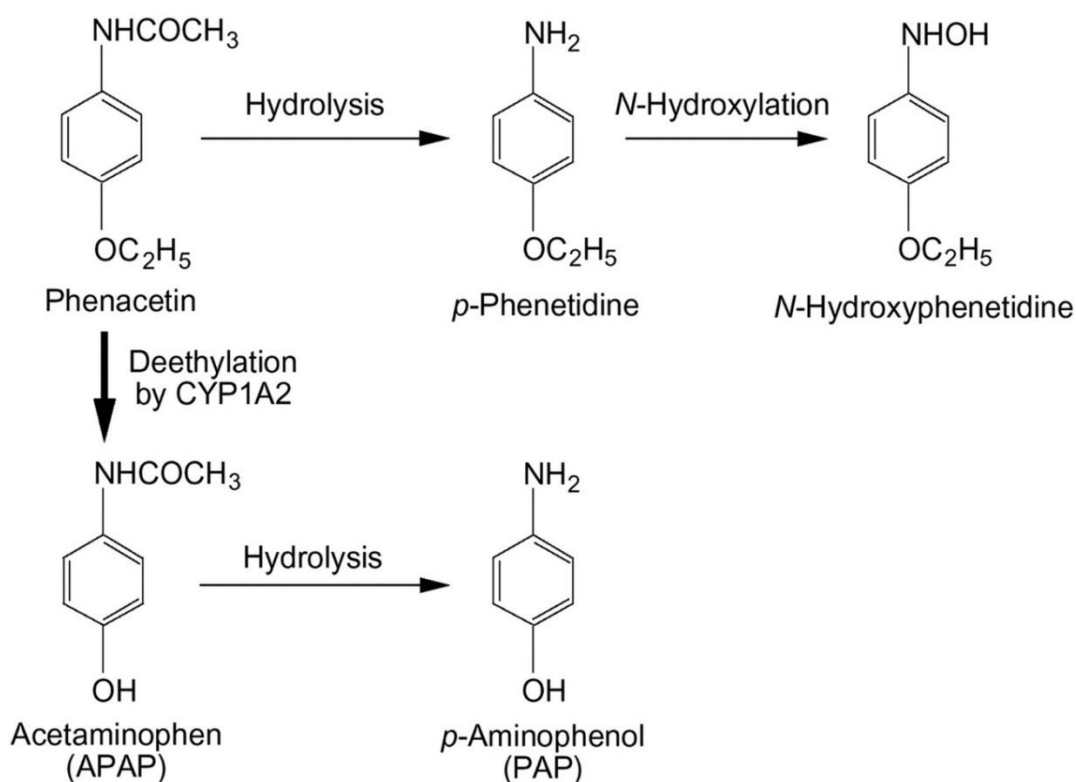
Fenacetin byl koncem 20. století stažen z trhu, neboť u množství pacientů, kteří tuto látku užívali, bylo prokázáno, že tento lék způsobuje renální selhání. V Kanadě tomu bylo v roce 1978, ve Spojeném království v roce 1980 a ve Spojených státech amerických v roce 1983 (IARC, 1980; FDA, 1999).



Obr. 8: Strukturální vzorec fenacetinu

4.1 Metabolismus fenacetinu

Fenacetin je primárně metabolizován na paracetamol prostřednictvím O-deethylace CY1A2, ale také na p-fenetidin prostřednictvím deacetylase závislé na množství podaného fenacetinu. Dále je p-fenetidin metabolizován na N-hydroxyfenetidin, který je právě považován za příčinu selhání ledvin (Obr.9). APAP vzniklý rovněž metabolizací fenacetinu je biotransformován na NAPQI, který způsobuje hepatotoxicitu (Watanabe, 2010). Tyto metabolity společně s metabolity paracetamolu jsou vylučovány převážně jako konjugáty močí. Fenacetin je stejně jako paracetamol, převeden na reaktivní metabolit, který se kovalentně vážně na proteiny a další molekuly, což způsobuje jaterní a renální tubulární nekrózy (Prescott, 1980).



Obr. 9: Metabolismus fenacetinu (Watanabe, 2010)

4.2 Toxicita fenacetinu

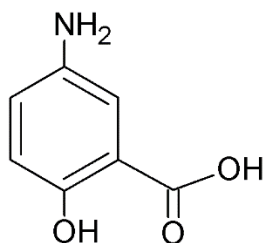
Toxicita fenacetinu souvisí s jeho metabolismem. Mnoho zpráv poukázalo na to, že nefrotoxicita fenacetinu je spojena s hydrolyzovaným metabolitem p-fenetidinem. Důležitou roli pro objasnění renálních selhání představuje identifikace enzymů odpovědných za hydrolyzu fenacetinu. Podle provedených studií je možné, že k ledvinnému selhání přispívala fenacetinhydroláza (Watanabe, 2010).

Fenacetin patří mezi karcinogenní látky. Bylo zaznamenáno mnoho případů nádorů ledvin, renální pánvičky, močové trubice a močového měchýře u pacientů, kteří užívali velké množství analgetik obsahujících fenacetin (IARC, 1987).

5. Mesalazin

Mesalazin (mesalamin, 5-ASA) (Obr. 10) je sloučenina kyseliny 5-aminosalicylové. Jedná se o velmi běžné protizánětlivé léčivo, které se používá k léčbě zánětlivého onemocnění střev, včetně léčby pacientů s mírně až středně závažnou ulcerózní kolitidou a také pro udržení remise Crohnovy nemoci. Ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc jsou v současné době dvě hlavní formy zánětlivého chronického onemocnění střev nalézané v Západních zemích. Více než 88 % pacientů s ulcerózní kolitidou v USA je léčeno právě mesalazinem. Přípravky mesalazinu jsou předepisované po celém světě, mají jen málo nežádoucích vedlejších účinků a pacienti je většinou dobře snáší (Ham, 2013).

Existuje několik perorálních forem mesalazinu, každá s jinými uvolňovacími vlastnostmi. Mesalazin je aktivní složkou v přípravku Asacol a Asacol HD. Dalšími přípravky obsahujícími mesalazin jsou PENTASA, Lialda, Apriso a Delzicol. Asacol je široce užíván k léčbě zánětlivého onemocnění střev a byl první linií léčby pacientů s ulcerózní kolitidou (Nassan, 2016; Suzuki, 2016).

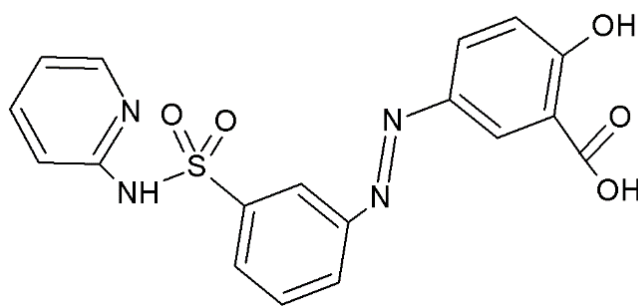


Obr. 10: Strukturní vzorec mesalazinu

5.1 Historie mesalazinu

Mesalazin v roce 1977 identifikoval Azad a spol. jako aktivní protizánětlivou složku sulfasalazinu, která se využívala k léčbě ulcerózní kolitidy již ve 40. letech (Ham, 2013; Patel, 2009). Sulfasalazin se skládá z mesalazinu, který je vázán na sulfapyridin přes diazo- vazbu, která umožňuje uvolňování 5-ASA bakteriální azoreduktázou v tenkém a tlustém střevě. Sulfapyridin je neaktivní složkou a většinou se absorbuje v tlustém střevě. Je také zodpovědný za přecitlivělé reakce a nežádoucí účinky spojené s užíváním sulfasalazinu,

kteře jsou zapřičiněny jeho vektorem. Sulfasalazin (Obr. 11) byl tedy často spojován s hematologickými vedlejšími účinky, jako je aplastická nebo hemolytická anémie. 30 % volného mesalazinu se rychle absorbuje v tenkém střevě. Metabolizuje se na N-Ac-5-ASA N-acetyltransferazou 1, která se nachází v intestinálních buňkách a játrech. Močí se vylučuje volná 5-ASA a N-Ac-5-ASA. To, že mesalazin je aktivní složkou sulfasalazinu, vedlo k vývoji přípravku samotného (*Ek, 2017; Ham, 2013*). Zlepšení profilu vedlejších účinků mesalazinu umožnilo použití mnohem vyšších dávek než dávek sulfasalazinu, které je možné podávat. Zavedení použití mesalazinu usnadnilo léčbu zánětlivých onemocnění střev bez nežádoucích účinků připisovaných sulfalazinu (*Patel, 2009*).



Obr. 11: Strukturní vzorec sulfalazinu

5.2 Toxicita mesalazinu

Mesalazin je obecně velmi bezpečný a pacienty dobře snášený lék. Avšak v některých případech může způsobovat komplexní toxicitu týkající se především kůže, ledvin, pankreatu, jater a také kardiovaskulárního systému. Zvýšenou pozornost zasluhují i nežádoucí plicní projevy spojené s užíváním mesalazinu, kdy dochází ke spuštění alergických mechanismů, které mohou způsobit rozsáhlé poškození plic od eozinofilní pneumonitidy až po *bronchiolitis obliterans* (*Actis, 2009*). Doposud bylo celosvětově popsáno 38 případů pacientů s plicním onemocněním vyvolaným mesalazinem (*Ferrusquía, 2015*).

Akutní nebo chronická nefrotoxicita a akutní pankreatitida u pacientů léčících se mesalazinem jsou extrémně vzácné, ale závažné komplikace. Zejména během prvního roku léčby je vhodné pravidelné monitorování funkce ledvin, které tak může umožnit dřívější a účinnější případný zákrok. Pokud

nastane podezření na poškození ledvin v důsledku užívání mesalazinu, lék musí být okamžitě vysazen. Několik případů prokázalo poškození ledvin ve formě „analgetické nefropatie“ závislé na dávce, inhibici cyklooxygenáz nebo hypersenzitivity vedoucí k reverzibilní intersticiální nefritidě. Incidence nefrotoxicity u pacientů se zánětlivým onemocněním střev léčených mesalazinem se odhaduje na jeden případ ze 100 pacientů a intersticiální nefritida se může projevit u jednoho z 500 pacientů, jedná se především o muže.

Několik klinických studií dospělo k závěru, že tubulointestinální nefritida nesouvisí s dávkováním ani s časem expozice mesalazinu, ale je u pacientů patrný pokles clearance kreatininu, který na dávce závisí. Řada zpráv však poukázala na to, že zánětlivé onemocnění střev, jakožto onemocnění samotné, je hlavním faktorem odpovědným za poškození ledvin, i když pacienti užívající mesalazin mají riziko k tomuto onemocnění zvýšené (*Oikonomou, 2011*). Přesný mechanismus poškození ledvin nebyl stále zcela objasněn, ale pravděpodobně se jedná o zpožděnou buněčnou odpověď (*Patel, 2009*).

Typické nežádoucí účinky mesalazinu, které zahrnují únavu, kašel, horečku, dušnost a bolest na hrudníku, se obvykle objevují 1–6 měsíců od začátku léčby a většinou nejsou závažné (*Yeo, 2017; Magalhães-Costa, 2015; Ferrusquía, 2015*).

5.3 Mechanismus účinku a dávkování mesalazinu

Mechanismus účinku mesalazinu není stále plně objasněn. Některé práce však naznačily, že mesalazin může změnit adhezi a perzistenci střevních bakterií, což sníží zatížení mukózními bakteriemi (*Dahl, 2016*). Lék blokuje interleukin-1 a TNF- α . Inhibuje také aktivitu cyklooxygenázy, což vede k inhibici syntézy prostaglandinu E₂ ve střevě (*Smeets, 2016*). Další možné mechanismy zahrnují zachytávání reaktivních druhů kyslíku, aktivaci PPAR- γ , inhibici syntézy leukotrienů a blokaci aktivace nukleárního faktoru-kappa B (NF κ B) indukované cytokiny. Studie ukazují, že mesalazin dosáhne intracelulárního prostoru prostřednictvím proteinových transportních proteinů (*Moran, 2018*).

Při orálním užití je 5-ASA částečně oxidována v žaludku, absorbována v tenkém střevě a následně dochází k acetylaci na acetyl-5-ASA v játrech a k vyloučení močí nebo stolicí. Významná část 5-ASA je přenesena do krevního řečiště. Takto je pak transportována k místu účinku čili do postižených oblastí (*Actis, 2009*). Farmakologické účinky mesalazinu jsou založeny na kontaktu se sliznicí tlustého střeva. Přivádění mesalazimu do tlustého střeva závisí na vyprazdňování žaludku, intraluminálním pH a povlaku. Vzhledem ke změnám pH od proximální k distální části střevního traktu mají některé formy léku enterosolventní potah, který se rozpustí nad stanovenou prahovou hodnotu pH a kontrolují nebo zpožďují tak uvolňování léčiva. Minimalizují uvolňování v kyselých hodnotách pH blízko za žaludkem, a zároveň maximalizují uvolňování léku při neutrálních hodnotách pH, které jsou v tlustém střevě (*Ogata 2017; Tenjarla, 2015*).

5-ASA má mnoho protizánětlivých a antioxidačních účinků, zpomaluje zánět střev působením na sliznici epiteliálních buněk a navíc bylo nedávno prokázáno, že také zlepšuje metabolické parametry a rezistenci na inzulín (*Wang, 2018; Christophi, 2016*).

5.4 Ulcerózní kolitida a Crohnova choroba

Ulcerózní kolitida je chronické zánětlivé recidivující onemocnění gastrointestinálního traktu charakterizované vředy v tlustém střevě. UK se typicky rozšiřuje proximálně, kdy zahrnuje pouze části nebo celé tlusté střevo a je označována různými termíny podle stupně postižení střev jako levostranná nebo panitální kolitida. Tímto onemocněním nejčastěji trpí dospívající a mladí lidé, ale může se vyskytovat v kterékoliv věkové skupině. Zhruba u 30 % pacientů se onemocnění projevuje jako ulcerózní proktitida, kdy je zánět omezen na konečník (*Yeo, 2017; Karagozian, 2007; Richter, 2016*). Incidence a prevalence ulcerózní kolitidy se zvyšuje po celém světě (*Wang, 2017*).

Mezi typické příznaky ulcerózní kolitidy patří bolest břicha, krvavý průjem, ztráta hmotnosti, horečka. Závažnost příznaků se pohybuje od mírných až po život ohrožující. Pacienti mohou ale také trpět extraintestinálními projevy ulcerózní kolitidy jako je skleritida, periferní artropatie malých a velkých kloubů. Tyto příznaky většinou významně negativně ovlivňují kvalitu života pacienta.

Vysoká míra relapsů a prodloužení doby onemocnění vedou ke zvýšenému riziku vzniku kolorektálního karcinomu. Ulcerózní kolitida u většiny případů vyžaduje celoživotní udržovací terapii pro zmírnění symptomů a zánětu (*Ren, 2017*).

Léčba pacientů s ulcerózní kolitidou závisí na místě onemocnění a na stupni závažnosti. Zahrnuje chronickou léčebnou terapii, která vede k potlačení zánětu střeva, nebo kolektomii – chirurgické odstranění tlustého střeva. I když byly objeveny nové možnosti léčby, mesalazin je stále často používán jako udržovací léčba ulcerózní kolitidy. Léčba obvykle začíná perorálním podáváním mesalazinu, topickou formou mesalazinových čípků nebo glukokortikosteroidů. Mesalazinové čípky udržují remisi u 90 % pacientů. Perorální dávkování mesalazinu pro dospělé je podle klinických studií obecně 1,2–4,8 g/den ve dvou nebo třech rozdělených dávkách v závislosti na stupni onemocnění, ale pro stanovení optimální dávky pro každého pacienta jsou nutná další vyšetření. Většina pacientů užívá léčebnou udržovací terapii, která zabraňuje relapsu (*Ham, 2013; Richter, 2016; Algaba, 2017; Suzuki, 2016*). Avšak více než 25 % pacientů na léčbu mesalazinem nereaguje (*Moran, 2018*). Pokud nedojde k udržení remise, může být použit azathioprin, 6-merkaptopurin, infliximab, steroidní klíčky nebo biologické látky. Užívání steroidů je však spjato s významnými vedlejšími účinky. Imunomodulátory působí pomalu a biologická léčba je finančně velmi nákladná, proto si ji mnoho pacientů nemůže dovolit (*Ham, 2013; Kedia, 2017*).

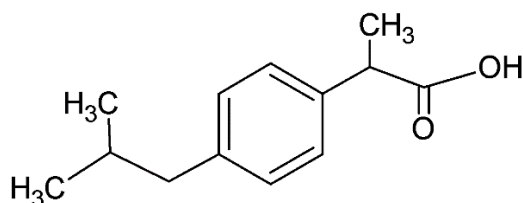
Crohnova choroba je autoimunitní zánětlivé onemocnění střev, které způsobuje záněty v jakékoli části gastrointestinálního traktu. Postiženými místy jsou nejčastěji konec tenkého střeva a celé tlusté střevo. Léčba se zaměřuje především na kontrolu příznaků, protože příčina onemocnění není ještě zcela objasněná a léčba nebyla prokázána (*Suzuki, 2016*). Extraintestinální projevy se často vyskytují na kůži, u kloubů, v očích a v koagulačním systému pacientů (*Gekka, 2015*). Léčba se liší podle zemí na základě schválených léků a stavu zdravotní péče. Bere se v úvahu míra a místo onemocnění. Mesalazin působí lokálně a vzhledem k tomu, že se 90 % uvolňuje po dosažení kyčelníku, je tato léčba účinná hlavně pro léze na konci tenkého střeva (*Suzuki, 2016*).

6. Ibuprofen

Ibuprofen (Obr. 12), ačkoliv nepatří mezi aminofenolická léčiva, je nesteroidní protizánětlivé léčivo, které má analgetické a antipyretické účinky. Inhibuje agregaci krevních destiček, a proto se vzájemně ovlivňuje s léky, které snižují srážlivost krve. Používá se k úlevě od symptomů artritidy a k tlumení bolesti zejména tam, kde se jedná o zánět. Dále má velmi nízkou pravděpodobnost vyvolání závažných vedlejších účinků. Je tedy považován za nejbezpečnější nesteroidní protizánětlivý lék.

Ibuprofen může být podáván ve formě tablet, sirupů a léků pro lokální podání jako jsou krémy nebo gely. Tyto přípravky existují pod komerčními názvy, jako např. Ibalgin, Nurofen, Brufen, Dolgit, aj. (Hung, 2018; Al-Talla, 2011).

Zvýšený příjem ibuprofenu má v posledních letech negativní vliv na životní prostředí. Léčiva se vyskytují na skládkách, v odpadních a povrchových vodách a dokonce i ve vodách pitných (Marchlewicz, 2017).



Obr. 12: Strukturní vzorec ibuprofenu

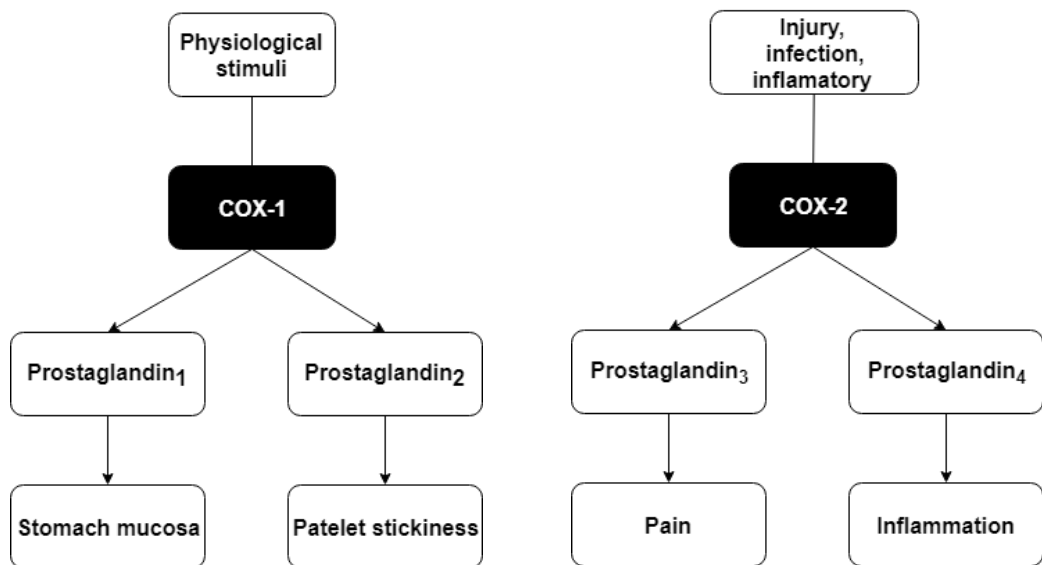
6.1 Cystická fibróza

Vysoké dávky ibuprofenu se podávají pacientům, kteří trpí cystickou fibrózou. Cystická fibróza je autoimunitní recesivní onemocnění, při kterém dochází k agresivním plicním zánětům. Záněty mohou být způsobeny chronickou bakteriální infekcí, ale i změnou ve vlastní biologii buněk. Bylo prokázáno, že vysoké dávky ibuprofenu zachovávají funkci plic, především u dětí. Pomáhají také pacientům získat nebo udržet tělesnou hmotnost. Vysoké dávky ibuprofenu obnovují míru a rychlost reformace mikrotubulů, přímo ovlivňují mikrotubulární funkci v intracelulárním transportu, který se sleduje měřením intracelulárním transportem cholesterolu, a zvyšuje stabilitu mikrotubulů v buňkách s cystickou fibrózou.

Pro účinnou léčbu cystické fibrózy potřebná dávka převyšuje nezbytnou dávku ibuprofenu pro inhibici cyklooxygenázy. Nejasné působení ibuprofenu a jeho potenciální nežádoucí účinky používání při léčbě cystické fibrózy omezily. Léčbu ibuprofenem při tomto onemocnění využívají pouze 3 % pacientů (Rymut, 2016).

6.2 Metabolismus ibuprofenu

Metabolismus ibuprofenu závisí na inhibici enzymu cyklooxygenázy (COX-1 a COX-2). COX-1 je odpovědný za tvorbu prostaglandinů a tomboxanu A₂, který chrání slizniční bariéru v gastrointestinálním traktu, hraje důležitou roli při homeostáze krevních destiček a plní řadu dalších fyziologických funkcí. COX-2 produkuje prostaglandiny, které souvisí s bolestí, horečkou a zánětem (Obr.13). COX-1 se projevuje v mnoha buňkách, zatímco COX-2 v buňkách zánětlivých.



Obr.13: Katalytické funkce COX-1 a COX-2

Hlavní léčebné účinky ibuprofenu závisí na schopnosti blokovat syntézu prostaglandinů (*Wongrakpanich, 2018*). Prostaglandiny působí v těle v širokém spektru rolí. Jedná se především o termoregulační centrum v hypotalamu, které zvyšuje tělesnou teplotu v případě horečky, podílí se na regulaci zánětlivých mediátorů a zvyšuje vnímavost nociceptorů na excitační látky. Dále mohou prostaglandiny zvyšovat i průtok krve. Ibuprofen tyto účinky snižuje tím, že zabrání vzniku dalších řetězových reakcí. Tato reverzibilní inhibice cyklooxygenázové dráhy ovlivňuje i další orgánové systémy, mění funkci trombocytů a tím dochází k prodloužení doby krvácení (*Hunter, 2011; Smetana, 2013; Al-Talla 2011; Wongrakpanich, 2018*).

6.3 Toxicita ibuprofenu

Ibuprofen se po perorálním podání rychle vstřebává. Zhruba 90 % dávky se vyloučí močí ve formě metabolitů. Hlavními metabolity jsou hydroxylované a karboxylované sloučeniny. Maximální sérové koncentrace dosáhne léčivo po 1–2 hodinách od požití. Nesteroidní protizánětlivé léky se váží na plazmatické proteiny, obvykle jsou metabolizovány v játrech a následně vylučovány močí (*Hunter, 2011; Smetana, 2013; Al-Talla 2011; Wongrakpanich, 2018*).

Jak už bylo poznamenáno, ibuprofen patří mezi nejbezpečnější nesteroidní protizánětlivá léčiva, proto k projevu nežádoucích vedlejších účinků dochází zřídka. Neobvyklé, ale potenciální nežádoucí účinky zahrnují krvácení a perforaci distální části gastrointestinálního traktu, selhání ledvin a srdce. Ibuprofen může ale výrazně ovlivňovat také hormonální rovnováhu mužů. Užívání ibuprofenu vzbuzuje zvýšené obavy z reprodukčních poruch u mužů, kdy dochází především ke zvýšení hladiny luteinizačního hormonu (LH) a snížení jeho poměru k testosteronu. Tento poměr je běžně používán jako klinický marker funkce Leydigových buněk. Dále je v menší míře snížen inhibin B v poměru k folitropinu (FSH) a snížená je i hladina serotoninového hormonu AMH, což prokazuje, že ibuprofen je zaměřen nejen na Leydigovy buňky ale také na Sertoliho. Snížení volného poměru testosteron/LH způsobilo zvýšené hladiny LH, které značí, že reakce na testikulární odpověď na gonadotropiny pravděpodobně klesá během expozice ibuprofenu. Zvýšení LH je výsledkem

přímého antiandrogenního účinku ibuprofenu. Klinické studie prokázaly, že užívání ibuprofenu mladými muži vyústilo v klinický stav nazývaný kompenzovaný hypogonadismus – poruchu funkce pohlavních žláz, která způsobuje nedostatečnou tvorbu pohlavních hormonů vedoucí až k neplodnosti. Studie demonstrovaly, že endokrinní schopnosti Leydigových a Sertolihových testikulárních buněk byly transkripční represí potlačeny. Tyto údaje ukazují, že ibuprofen zásadně mění fyziologii varlat a je tak chemickou sloučeninou s nejširšími endokrinně rušivými vlastnostmi, které bylo doposud u mužů zjištěno. V posledních letech bylo navíc také poukazováno na to, že expozice těmto analgetikům může v prenatálním období negativně ovlivňovat endokrinní a reprodukční schopnost plodu (*Kristensen, 2018*).

7. Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo zmínit a poukázat na toxické působení a metabolismus vybraných aminofenolických léčiv – paracetamol, fenacetin, mesalazin, a dále pak také dalšího běžně užívaného léčiva, ibuprofenu. Intoxikace těmito léčivy a jejich nežádoucí vedlejší účinky zahrnují především hepatotoxické a nefrotoxické působení. Hepatotoxicita patří mezi hlavní příčiny nutnosti transplantace jater na celém světě. Dále je také velmi častým důvodem pro stažení léčiv z trhu. Užívání analgetických a antipyretických přípravků se v posledních letech poměrně zvýšilo, a to především kvůli jejich snadné dostupnosti. S ohledem na zdravotní rizika se tak prodej analgetik bez lékařského předpisu stává předmětem mnoha diskuzí.

Paracetamol při předávkování působí převážně hepatotoxicky a představuje tak hlavní příčinu jaterního selhání ve světě. Paracetamol je metabolizován primárně v játrech třemi různými cestami – konjugací s glukuronátem, konjugací se sulfátem anebo transformací CYP450 na NAPQI, který je hlavní příčinou toxicity paracetamolu. Mesalazin patří do první linie léčby ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby. I přes svou vysokou bezpečnost při užívání může tento lék způsobit vážnou akutní nebo chronickou nefritidu. Jeho mechanismus působení závisí na blokaci působení interleukinu-1, TNF- α a inhibici cyklooxygenázy. Ibuprofen je nejbezpečnějším nesteroidním léčivem na trhu, a proto k propuknutí nežádoucích vedlejších účinků dochází jen velmi zřídka. Toto léčivo se kromě tlumení bolesti používá ve vysokých dávkách při léčbě pacientů s cystickou fibrózou. Vysoké dávky obnovují míru a rychlost reformace mikrotubulů a zachovávají funkci plic pacientů. Mechanismus působení ibuprofenu závisí na inhibici COX-1 a COX-2. Fenacetin je jediným z těchto 4 léčiv, který byl kvůli svým vysoce nefrotoxickým a karcinogenním účinkům stažen z trhu již na konci 20. století. Fenacetin je primárně metabolizován na APAP a p-fenetidin, který se přeměňuje na metabolit odpovědný za nefrotoxické účinky, tj. N-hydroxyfenetidin.

8. Seznam literatury

1. Actis GC, Pellicano R, Rizzetto M, et al.: Individually administered or co-prescribed thiopurines and mesalamines for inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2009;15 (12): 1420-1426. doi:10.3748/wjg.15.1420.
2. Agrawal S, Khazaeni B: Toxicity, Acetaminophen. [Updated 2017 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017 Jun. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/>.
3. Algaba A, Guerra I, García García de Paredes A, Hernández Tejero M, et al.: What is the real-life maintenance mesalazine dose in ulcerative colitis? *Rev Esp Enferm Dig*. 2017 Feb;109 (2): 114-121. doi: 10.17235/reed.2016.4620/2016.
4. Al-Talla ZA, Akrawi SH, Tolley LT, et al. Bioequivalence assessment of two formulations of ibuprofen. *Drug Design, Development and Therapy*. 2011;5: 427-433. doi:10.2147/DDDT.S24504.
5. Bailey GP, Wood DM, Archer JRH, et al.: An assessment of the variation in the concentration of acetylcysteine in infusions for the treatment of paracetamol overdose. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017;83 (2):393-399. doi:10.1111/bcp.13099.
6. Çalışkan D, Koca T, Doğuç DK, et al.: The protective effect of pomegranate juice in acute paracetamol induced hepatotoxicity in rats. *Turkish Pediatric Archive/Türk Pediatri Arşivi*. 2016;51 (2): 72-78. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2016.3702.
7. Dahl J-U, Gray MJ, Bazopoulou D, et al.: The anti-inflammatory drug mesalamine targets bacterial polyphosphate accumulation. *Nature Microbiology*. 2017;2: 16267. doi:10.1038/nmicrobiol.2016.267.
8. Ek S, Rosenborg S: Mesalazine as a cause of fetal anemia and hydrops fetalis. *A case report. Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96 (50): e9277. doi: 10.1097/MD.00000000000009277.

9. FDA: List of drug products that have been withdrawn or removed from the market for reasons of safety or effectiveness. *Food and Drug Administration, HHS. Final rule. Fed Regist.* 1999;64: 10944–10947.
10. Ferrusquía J, Pérez-Martínez I, Gómez de la Torre R, et al.: Gastroenterology case report of mesalazine-induced cardiopulmonary hypersensitivity. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2015;21 (13): 4069-4077. doi:10.3748/wjg.v21.i13.4069.
11. Fu ZD, Selwyn FP, Cui JY, Klaassen CD: RNA Sequencing Quantification of Xenobiotic-Processing Genes in Various Sections of the Intestine in Comparison to the Liver of Male Mice. *Drug Metabolism and Disposition.* 2016;44 (6): 842-856. doi:10.1124/dmd.115.068270.
12. Gekka M, Sugiyama T, Nomura M, et al.: Histologically confirmed case of cerebral vasculitis associated with Crohn's disease – a case report. *BMC Neurology.* 2015;15: 169. doi:10.1186/s12883-015-0429-7.
13. González-Ponce HA, Rincón-Sánchez AR, Jaramillo-Juárez F, Moshage H: *Nutrients.* 2018 24;10 (2): pii: E117. doi: 10.3390/nu10020117.
14. Gündüz E, Dursun R, Zengin Y, et al: Lycium barbarum extract provides effective protection against paracetamol-induced acute hepatotoxicity in rats. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2015;8 (5): 7898-7905.
15. Ham M, Moss AC: Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2012;5 (2): 113-123. doi:10.1586/ecp.12.2.
16. Hayward KL, Powell EE, Irvine KM, Martin JH: Can paracetamol (acetaminophen) be administered to patients with liver impairment? *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2016;81 (2): 210-222. doi:10.1111/bcp.12802.

17. Hoffmann MF, Preissner SC, Nickel J, et al.: The Transformer database: biotransformation of xenobiotics. *Nucleic Acids Research*. 2014;42 (Database issue): D1113-D1117. doi:10.1093/nar/gkt1246.
18. Hung KKC, Graham CA, Lo RSL, et al.: Oral paracetamol and/or ibuprofen for treating pain after soft tissue injuries: Single centre double-blind, randomised controlled clinical trial. *PLoS One*. 2018 6;13 (2): e0192043. doi: 10.1371/journal.pone.0192043. eCollection 2018.
19. Hunter LJ, Wood DM, Dargan PI: The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) overdose. *Open Access Emergency Medicine: OAEM*. 2011;3: 39-48. doi:10.2147/OAEM.S22795.
20. Christophi GP, Rengarajan A, Ciorba MA: Rectal budesonide and mesalamine formulations in active ulcerative proctosigmoiditis: efficacy, tolerance, and treatment approach. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2016;9: 125-130. doi:10.2147/CEG.S80237.
21. Chu LL, Pandey RP, Jung N, et al.: Hydroxylation of diverse flavonoids by CYP450 BM3 variants: biosynthesis of eriodictyol from naringenin in whole cells and its biological activities. *Microbial Cell Factories*. 2016;15: 135. doi:10.1186/s12934-016-0533-4.
22. IARC: Genetic and related effects: An updating of selected IARC monographs from Volumes 1 to 42. *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. 1987;6: 1–729. a.
23. IARC: Some miscellaneous pharmaceutical substances. *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*. 1977;13: 1–255.
24. IARC: Some pharmaceutical drugs. *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. 1980;24: 1–337.

25. Karagozian R, Burakoff R: The role of mesalamine in the treatment of ulcerative colitis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2007;3 (5): 893-903.
26. Kedia S, Bhatia V, Thareja S, et al.: Low dose oral curcumin is not effective in induction of remission in mild to moderate ulcerative colitis: Results from a randomized double blind placebo controlled trial. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2017;8 (2): 147-154. doi:10.4292/wjgpt.v8.i2.147.
27. Klotz L-O, Steinbrenner H: Cellular adaptation to xenobiotics: Interplay between xenosensors, reactive oxygen species and FOXO transcription factors. *Redox Biology*. 2017;13: 646-654. doi:10.1016/j.redox.2017.07.015.
28. Konstantinos A. Oikonomou, Andreas N. Kapsoritakis, Ioannis Stefanidis, Spyros P. Potamianos: Departments of Gastroenterology and Nephrology, *University of Thessaly, School of Medicine, Larissa, Greece* *Nephron Clin Pract*. 2011;119: c89–c96 DOI: 10.1159/000326682.
29. Krasnodębski M, Grąt M, Hołówko W, et al.: Results of liver transplantation in patients with acute liver failure due to *Amanita phalloides* and paracetamol (acetaminophen) intoxication. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2016;11 (2): 90-95. doi:10.5114/pg.2015.52031.
30. Kristensen DM, Desdoits-Lethimonier C, Mackey AL, et al.: Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018;115 (4): E715-E724. doi:10.1073/pnas.1715035115.
31. Kristensen DM, Desdoits-Lethimonier Ch, L.Mackey A, et al.: NSAID ibuprofen alters human testicular function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018 Jan;115 (4): E715-E724. doi:10.1073/pnas.1715035115.

32. Magalhães-Costa P, Matos L, Chagas C: Chronic tubulointerstitial nephritis induced by 5-aminosalicylate in an ulcerative colitis patient: a rare but serious adverse event. *BMJ Case Reports*. 2015;2015: bcr2014207928. doi:10.1136/bcr-2014-207928.
33. Marchlewicz A, Guzik U, Hupert-Kocurek K, et al.: Toxicity and biodegradation of ibuprofen by *Bacillus thuringiensis* B1(2015b). *Environmental Science and Pollution Research International*. 2017;24 (8): 7572-7584. doi:10.1007/s11356-017-8372-3.
34. Moran CJ, Huang H, Rivas M, et al.: Genetic variants in cellular transport do not affect mesalamine response in ulcerative colitis. Bandapalli OR, ed. *PLoS ONE*. 2018;13 (3): e0192806. doi:10.1371/journal.pone.0192806.
35. Mühl H: STAT3, a Key Parameter of Cytokine-Driven Tissue Protection during Sterile Inflammation – the Case of Experimental Acetaminophen (Paracetamol)-Induced Liver Damage. *Frontiers in Immunology*. 2016;7: 163. doi:10.3389/fimmu.2016.00163.
36. Mund ME, Quarcoo D, Gyo C, et al.: Paracetamol as a toxic substance for children: aspects of legislation in selected countries. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology (London, England)*. 2015;10: 43. doi:10.1186/s12995-015-0084-3.
37. Nassan FL, Coull BA, Skakkebaek NE, et al.: A crossover–crossback prospective study of dibutyl-phthalate exposure from mesalamine medications and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Environment International*. 2016;95: 120-130. doi:10.1016/j.envint.2016.08.006.
38. Ogata H, Aoyama N, Mizushima S, et al.: Comparison of mesalazine multimatrix 4.8 g/day once daily with other high doses of mesalazine in active ulcerative colitis: randomized, double-blind study. *Intestinal Research*. 2017; 15 (3): 368-379. doi: 10.5217 / ir.2017.15.3.368.

39. Olosová A, Láryšová I, Zaoral T, Bakhtary A: Paracetamol u dětí – nejen lék, ale i jed, *Časopis Lékařů Českých*. 2007;146, pp. 401–405.
40. Orlien SMS, Ismael NY, Ahmed TA, et al.: Unclear chronic liver disease in Ethiopia: cross-sectional study. *BMC Gastroenterology*. 2018;18: 27. doi: 10.1186 / s12876-018-0755-5.
41. Pakharukova MY, Vavilin VA, Sripa B, et al.: Functional Analysis of the Unique Cytochrome P450 of the Liver Fluke *Opisthorchis felinus* . Doenhoff M, ed. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2015;9 (12): e0004258. doi:10.1371/journal.pntd.0004258.
42. Park Y-C, Lee S, Cho M-H: The Simplest Flowchart Stating the Mechanisms for Organic Xenobiotics-induced Toxicity: Can it Possibly be Accepted as a “Central Dogma” for Toxic Mechanisms? *Toxicological Research*. 2014;30 (3): 179-184. doi:10.5487/TR.2014.30.3.179.
43. Patel H, Barr A, Jeejeebhoy KN: Renal effects of long-term treatment with 5-aminosalicylic acid. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2009;23 (3): 170-176.
44. Prescott LF: Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1980;10 (Suppl 2): 291S-298S.
45. Quinn B, Blaise Ch, Gagné F: Hydra, a model system for environmental studies. *The International Journal of Developmental Biology*. 2012;56 (6-8): 613-25. doi: 10.1387/ijdb.113469bq.
46. Ren P, Yang W, Wang D, et al.: Kangfuxinye Enema Combined with Mesalamine for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and GRADE Approach. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*. 2017;2017: 6019530. doi:10.1155/2017/6019530.

47. Richter JM, Arshi NK, Oster G: Oral 5-Aminosalicylate, Mesalamine Suppository, and Mesalamine Enema as Initial Therapy for Ulcerative Proctitis in Clinical Practice with Quality of Care Implications. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2016;2016: 6928710. doi:10.1155/2016/6928710.
48. Rymut SM, Kampman CM, Corey DA, et al.: Ibuprofen regulation of microtubule dynamics in cystic fibrosis epithelial cells. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2016;311 (2): L317-L327. doi:10.1152/ajplung.00126.2016.
49. Sadler NC, Nandhikonda P, Webb-Robertson B-J, et al.: Hepatic Cytochrome P450 Activity, Abundance, and Expression Throughout Human Development. *Drug Metabolism and Disposition*. 2016;44 (7): 984-991. doi:10.1124/dmd.115.068593.
50. Sadrolsadat SH, Yousefshahi F, Ostadalipour A, et al.: Effect of Intravenous Acetaminophen on Postoperative Pain in Vitrectomy: A Randomized, Double-Blind, Clinical Trial. *Anesthesiology and Pain Medicine*. 2017;7 (3): e13639. doi:10.5812/aapm.13639.
51. Sarganas G, BATTERY AK, Zhuang W, et al.: Prevalence, trends, patterns and association of analgesic use in Germany. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2015;16: 28. doi: 10.1186 / s40360-015-0028-7.
52. Sharma AK, Jaiswal SK, Chaudhary N, Sharma VK: A novel approach for the prediction of species-specific biotransformation of xenobiotic/drug molecules by the human gut microbiota. *Scientific Reports*. 2017;7: 9751. doi:10.1038/s41598-017-10203-6.
53. Schmidt R, Firment J, Spodník K, et al.: Intoxikácia paracetamolom – kazuistika. *Anesteziologie Intenzivní Medicína*. 2005;16: č. 3, s. 161 – 165.
54. Schnackenberg LK, Sun J, Bhattacharyya S, et al.: Metabolomics Analysis of Urine Samples from Children after Acetaminophen Overdose. *Metabolites*. 2017;7 (3): 46. doi:10.3390/metabo7030046.

55. Smeets T, van Hunsel F: Red-Brown Urine Discolouration in Two Patients Taking Mesalamine. *Drug Safety - Case Reports*. 2016;3: 6. doi:10.1007/s40800-016-0029-5.
56. Smetana M, Picard K, Boehm KM: An Acute Ibuprofen Overdose Masking a Severe *Staphylococcus aureus* Meningitis: A Case Report. *Case Reports in Emergency Medicine*. 2013;2013: 603251. doi:10.1155/2013/603251.
57. Suzuki Y, Iida M, Ito H, et al.: Efficacy and safety of two pH-dependent-release mesalamine doses in moderately active ulcerative colitis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Intestinal Research*. 2016;14 (1): 50-59. doi:10.5217/ir.2016.14.1.50.
58. Szultka-Mlynska M, Buszewski B: Study of in-vitro metabolism of selected antibiotic drugs in human liver microsomes by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2016;408 (29): 8273-8287. doi:10.1007/s00216-016-9929-6.
59. Tenjarla S: Dissolution of Commercially Available Mesalamine Formulations at Various pH Levels. *Drugs in R&D*. 2015;15 (2): 211-215. doi:10.1007/s40268-015-0097-5.
60. Wang Z, Koonen D, Hofker M, Bao Z: 5-aminosalicylic acid improves lipid profile in mice fed a high-fat cholesterol diet through its dual effects on intestinal PPAR γ and PPAR α . Guillou H, ed. *PLoS ONE*. 2018;13 (1): e0191485. doi:10.1371/journal.pone.0191485.
61. Waring WS: Novel acetylcysteine regimens for treatment of paracetamol overdose. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2012;3 (6): 305-315. doi:10.1177/2042098612464265.
62. Watanabe A, Fukami T, Takahashi S, et al.: Arylacetamide Deacetylase Is a Determinant Enzyme for the Difference in Hydrolase Activities of Phenacetin and Acetaminophen. *Drug Metabolism and Disposition* September 1. 2010;38 (9): 1532-1537. doi: <https://doi.org/10.1124/dmd.110.033720>.

63. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J: Comprehensive overview of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the elderly. *Aging and Illness*. 2018;9 (1): 143-150. doi: 10.14336/AD.2017.0306.
64. Yeo J, Woo HS, Lee SM, et al.: Drug-induced eosinophilic pneumonia in a patient with Crohn's disease: diagnosis and treatment using fraction of exhaled nitric oxide. *Intestinal Research*. 2017;15 (4): 529-534. doi:10.5217/ir.2017.15.4.529.
65. Yoon E, Babar A, Choudhary M, et al.: Acetaminophen-induced hepatotoxicity: comprehensive update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2016;4 (2): 131-142. doi: 10.14218/JCTH.2015.00052.
66. Yoshioka H, Usuda H, Fujii H, Nonogaki T: Sasa veitchii extracts suppress acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Environmental Health and Preventive Medicine*. 2017;22: 54. doi:10.1186/s12199-017-0662-3.
67. Zhang X, Zhang T, Liu J, et al.: Functional characterization of a unique cytochrome P450 in *Toxoplasma gondii*. *Oncotarget*. 2017;8 (70): 115079-115088. doi:10.18632/oncotarget.23023.