

John Robert Vane

MUDr. Olga Gimunová, Ph.D.

KARIM, FN Brno

LF MU

John Robert Vane

- J. R. Vane (1927-2004) byl významný britský experimentální farmakolog.
- Původně začal studoval chemii, titul Ph.D. získal v roce 1953 na Oxfordské univerzitě v oboru farmakologie.
- V letech 1953-1955 působil na Yalově univerzitě v USA, poté učil na Londýnské univerzitě, kde se stal profesorem.
- Za svoji práci ohledně izolace, identifikace a analýzy prostaglandinů obdržel J. R. Vane v roce 1982 spolu se dvěma švédskými biochemiky (Bergstroem a Samuelsson) Nobelovu cenu za lékařství a fyziologii.

John Robert Vane

- Součástí této vysoce oceněné práce bylo Vaneho zjištění, že kyselina acetylsalicylová inhibuje tvorbu jistých prostanooidů, které indukují funkční defekt trombocytů a zajistí se tak antitrombotický účinek. Obdobně vysvětlil analgetický a antiinflamatorní účinek této kyseliny.
- Toto vysvětlení se objevilo až po řadě desetiletí podávání aspirinu.
- J. Robert Vane se svou výzkumnou skupinou se věnoval i problematice angiotenzin konvertujícího enzymu.

John Robert Vane

- Již v roce 1974 se Vane stává členem britské Královské společnosti a roku 1984 byl povýšen do šlechtického stavu.
- Obdržel i řadu jiných významných ocenění.
- Objasn timeroli prostaglandinů v zánětu, mechanismy působení aspirinu a existenci a vlastnosti prostacyklinu.
- Vanovy experimenty vedly k používání nízkých dávek aspirinu v rámci kardiovaskulární prevence a k vývoji ACE inhibitorů.

John Robert Vane



Zdroj: Wikipedie

Radnice Stockholm



Zdroj: Wikipedie

Prostaglandiny

- Jedná se fyziologicky aktivní lipidové sloučeniny, které mají účinky podobné hormonům. Vznikají enzymaticky pomocí cyklooxygenáz z kyseliny arachidinové.
- Na rozdíl od hormonů nevznikají na pevně známých místech těla. Jsou vytvářeny všude, v různých tkáních a orgánech, kde většinou lokálně působí. V některých případech mohou mít prostaglandiny opačné účinky v různých tkáních těla.
- Prostaglandiny ovlivňují i srážení krve, teplotu či alergické reakce, jedná se o prchavé látky.

Prostaglandiny

- V roce 1971 byl Vane překvapen účinky infuze aspirinu u hyperventilovaných psů, toto podání bylo spojeno nejen s redukcí hypotenze, ale i se silnou inhibicí uvolnění prostaglandinů – jedná se o jednu z jeho nejvýznamnějších prací.
- Plicní tkáň bylo pro něho zajímavým výzkumným objektem.
- Roku 1974 se objevuje rozsáhlý článek Farmakokinetické funkce v plicní cirkulaci, u kterého byl Vane významným spoluautorem.

Aspirin – historie

- Chemici Felix Hoffmann a Arthur Eichengruen izolovali v roce 1896 kyselinu acetylsalicylovou.
- V roce 1897 se Hofmannovi podařilo synteticky vyrobit spojením kyseliny salicylové a octové kyselinu acetylsalicylovou.
- Společnost Bayer, pro kterou Hofmann pracoval, jej nechala v roce 1899 patentovat pod názvem aspirin. Napřed se jednalo o prášek, o něco později se aspirin prodával ve formě tablet.

Aspirin – historie

- I když salicin z vrby bílé pro své léčivé účinky je znám více jak 2000 let, samotná izolovaná kyselina salicylová k léčbě byla nevhodná pro hroznou chuť a také dráždila ústa a žaludek.
- Je známo, že žvýkání listů vrby bílé doporučoval i Hippocrates.
- Ohledně prvenství objevu aspirinu existují pochyby, možná větší zásluhu na tomto objevu měl židovský lékař Eichengruen, který během života získal 47 patentů.

Aspirin



Zdroj: Wikipedie

Aspirin – historie

- Krvácivé projevy při podávání kyseliny acetylsalicylové byly známy již v první polovině 20. století.
- Podávání kyseliny acetylsalicylové ve spojitosti s tonsilektomií a extrakcí zubů bylo spojeno s nárůstem významného krvácení v USA.
- V roce 1950 byla vytvořena L. L. Cravem na základě jeho pozorování hypotéza, že kyselina acetylsalicylová je účinná v prevenci koronární trombózy.

Kyselina acetylsalicylová (ASA) v roce 2022

- Stále platí, že se jedná o jeden z nejúspěšnějších léků všech dob.
- Je používán v různých indikacích.
- I nadále existují otazníky stran různých mechanismů účinku.
- Ireverzibilní inhibice cyklooxygenázy a tím pádem inhibice syntézy prostaglandinů pravděpodobně vysvětluje jen část účinku ASA.
- Účinky má jak ASA, tak metabolit kyselina salicylová.

Kyselina acetylsalicylová (ASA) v roce 2022

Má účinky analgetické, antipyretické, antiinflamatorní a antitrombotické.

ASA má v denních dávkách do 3 g antipyretické a analgetické účinky a v denních dávkách nad 3 g i účinky antiflogistické. Tento účinek je vyvolán metabolitem kyselinou salicylovou (inhibice COX 2 nastává od dávek středních).

Pro antiagregační účinek jsou dostatečné dávky kolem 75-100 mg denně. Protidestičkový efekt je zajištěn bloádou destičkové cyklooxygenázy (COX 1), dochází k inhibici syntézy tromboxanu A₂ acetylací serinu.

Kyselina acetylsalicylová (ASA) v roce 2022

- Po podání ASA dochází i k acetylaci asi stovky proteinů a enzymů.
- Acetylace se týká i fibrinogenu, který je potom méně kompaktní. Existuje tedy facilitační efekt ASA na trombolýzu.
- Acetylace kináz, které řídí proliferaci buněk – možný antikancerogenní efekt
- Metabolit kys. salicylová má efekt i na úrovni genomu. Potlačuje expresi izoenzymů COX i v řadě tkání.
- Aspirinová rezistence je nejednotně definovaný problém.

Kyselina acetylsalicylová

prof. Jan Bultas (3. lékařská fakulta UK)

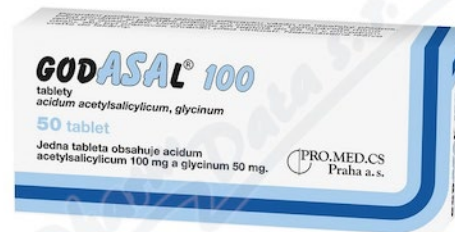
- Antitrombotické účinky mají rychle rozpustné formy (Godasal či Anopyrin), pokud nejsou interakce s PPI.
- Enterosolventní formy Aspirin protect či Stacyl nemají antitrombotické působení (ve střevě probíhá deacetylace esterázami).
- Náhlé vysazení ASA (podávaných v rámci kardiovaskulární prevence) může být spojeno s rebound fenoménem a se zvýšeným počtem cévních příhod během prvních 20 dní po vysazení.

Anopyrin



Zdroj: Wikipedie

Godasal



Zdroj: Wikipedie

Kyselina 5 - aminosalicyclová

- Uplatňuje se v konzervativní léčbě IBD od 40. let 20. století.
- Dávky jsou rozdílné dle toho, zda se jedná o léčbu indukční či udržovací.

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

- Vzhledem k nebezpečí vzniku Reyeova syndromu u virových infekcí u dětí (především chřipka a plané neštovice) je třeba zvýšené opatrnosti při podávání dětem a dospívajícím do 16 let.

Kontraindikace ASA

- Kontraindikací je přecitlivělost na složky přípravku nebo salicyláty, anamnéza astmatu nebo hypersenzitivní reakce (např. kopřivka, angioedém, rinitida, šok) po podání salicylátů nebo jiných látek s podobným účinkem (hlavně NSA); aktivní peptický vřed, hemoragická diatéza, závažná porucha funkce jater nebo ledvin, závažná nekontrolovaná srdeční nedostatečnost, současné užívání s methotrexátem v dávce vyšší než 20 mg týdně, současné užívání s perorálními antikoagulancii u pacientů s gastroduodenálními vředy v anamnéze, 3. trimestr těhotenství.

Kyselina acetylsalicylová

- Jako anesteziologové denně řešíme spolu s ošetřujícími lékaři případy chronické medikace kyseliny acetylsalicylové před operačními a invazivními výkony.
- Vzhledem k tomu, že se denně obnoví 10-20% trombocytů, trvá plný účinek kyseliny acetylsalicylové 48 hodin. Zcela funkční je homeostáza cca až za 5 dní.
- Často však pacienti mají v perioperačním období nasazený PPI, dochází k omezení absorpce ASA.

Další zdroje salicylátů

- Plody: meruňky, ostružiny, borůvky, meloun, třešně, červené hrozny, mandarinky..
- Zelenina: zelená paprika, olivy, rajčata, ředkvičky, špenát, brokolice, okurky...
- Ořechy a semena: mandle, arašídy, pistácie..
- Koření: kari, skořice, kopr, oregano, kajenský pepř, rozmarýn, tymián, kurkuma ...

John Robert Vane

- Je také objevitelem prostacyklinu – potentního vasodilatátoru a silného inhibitoru destiček.
- Syndrom a. spinalis ant. jako komplikace neuroaxiální blokády (dr. Stibor a kol, Landesklinikum Baden, Rakousko, 2009) při zavedeném epidurálním katetru v oblasti bederní páteře. CT bylo neg, úspěšná léčba pomocí kont. prostacyklinu, po 9 hodinách úprava hybnosti dolních končetin.

John Robert Vane

- Jednou z jeho aktivit bylo i založení William Harvey Institute v rámci nemocnice sv. Bartoloměje v Londýně.
- Jedná se stále o výzkumné centrum kardiovaskulárních chorob, v současnosti ústav zaměřen i na problematiku inflamace a endokrinních chorob.

William Harvey Research Institute



Zdroj: Wikipedie

John Robert Vane

- Životní heslo: Jdi studovat tkáně, odpoví Ti na řadu otázek.
- Varoval však také důrazně před chybami v měření efemérních částic a špatnými interpretacemi měření.