

Niesteroidowe leki przeciwzapalne *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*

Katarzyna Korzeniowska, Jerzy Jankowski, Anna Jabłecka

Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) ze względu na działanie przeciwzapalne, ale także przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, a w przypadku kwasu acetylosalicylowego również działanie przeciwzakrzepowe należą do najczęściej stosowanych środków leczniczych na świecie. Obecnie prowadzone są badania nad wykorzystaniem tej grupy leków w innych wskazaniach klinicznych oraz poszukiwania nowych niesteroidowych leków przeciwzapalnych o większej sile działania przeciwzapalnego i słabszych działaniach niepożądanych. (*Farm Współ 2010; 3: 192-197*)

Słowa kluczowe: nlpz, COX, kwas acetylosalicylowy

Summary

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs due to their anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and (in case of acetylsalicylic acid) antiplatelet effects are among the most often used drugs in the world. Current studies focus on using these drugs in other clinical implication and discovering new NSAID with higher anti-inflammatory power and reduced adverse drug effects. (*Farm Współ 2010; 3: 192-197*)

Keywords: nsaid, COX, acetylsalicylic acid

Działanie NLPZ polega na hamowaniu aktywności enzymów biorących udział w przemianie kwasu arachidonowego - cyklooksygenazy-1 (COX-1), cyklooksygenazy-2 (COX-2) oraz w mniejszym stopniu lipooksygenazy.

COX

W procesie syntezy prostaglandyn, prostacykliny i trombosanu podstawową rolę pełni cyklooksygenaza (COX), która jest syntazą cyklicznego nadtlenu prostaglandynowego (PGHS) (rycina 1).

Głównym, choć nie jedynym, substratem COX jest kwas arachidonowy, uwalniany z błonowych fosfolipidów przez fosfolipazę A2.

PGHS łączy w sobie dwie odmienne aktywności enzymatyczne: cyklooksygenazy i peroksydazy. Pod wpływem pierwszej aktywności powstaje cykliczny

hydroksynadtlenek prostaglandynowy (PGG₂), który przy udziale aktywności peroksydazowej zostaje przekształcony w prostaglandynę H (PGH₂) – wyjściowy związek w syntezie prostanoidów (PGD₂, PGE₂, PGF₂, PGI₂, TXB₂).

Wyróżnia się obecnie trzy izoformy tego enzymu: konstytutywną (COX-1), indukowaną (COX-2) i ośrodkową, zlokalizowaną w ośrodkowym układzie nerwowym (COX-3).

Postać konstytutywna COX-1, regulując fizjologiczną syntezę prostanoidów, odpowiada za prawidłową funkcję narządów i układów: pokarmowego, krążenia, moczowego, rozrodczego, oddechowego i nerwowego. Izofорма indukowana COX-2, której aktywność stwierdza się fizjologicznie w wielu narządach zwiększa swoją ekspresję pod wpływem wielu czynników zapalnych i stresu. Izofорма COX-3 została stwierdzona w ośrodkowym układzie nerwowym.

U ludzi COX-1 kodowana jest przez gen zlokalizowany w chromosomie 9, podczas gdy COX-2 koduje gen w chromosomie 1 [1]. Dotychczas nie odkryto genu dla COX-3. Ekspresja genu kodującego COX-1 jest stała i podlega niewielkiej regulacji przez czynniki wewnątrzkomórkowe, podczas gdy ekspresja genu COX-2 indukowana jest przez wiele czynników (czynniki wzrostu, interleukina 1, czynnik martwicy nowotworów α , liposacharydy, czynniki transkrypcyjne) [2,3]. Glikokortykosteroidy hamują ekspresję genu [4]. Oba geny cechuje polimorfizm pojedynczych nukleotydów, jednak tylko dwa warianty genu COX-1 są związane z silniejszym hamowaniem enzymu przez kwas acetylosalicylowy w porównaniu z wariantem dzikim [5].

Wszystkie izoenzymy COX zlokalizowane są na wewnętrznej powierzchni siatki endoplazmatycznej i błony jądrowej.

Łańcuch białka COX-1 składa się z 599 a COX-2 z 604 aminokwasów. W strukturze pierwszorzędowej izoenzymów COX wyróżnia się: domenę przypominającą naskórkowy czynnik wzrostu (EGFD), domenę wiążącą się z błonami (MBD) oraz domenę katalityczną (CD). Istotną różnicą w budowie COX-3 w porównaniu z pozostałymi izoenzymami jest zachowanie peptydu sygnałowego podczas modyfikacji potranslacyjnych oraz obecność intronu białkowego [6].

Produkty przemian kwasu arachidonowego u człowieka mają duży wpływ na funkcje mięśni gładkich oraz płytki krwi [7]. Inne ważne efekty dotyczą centralnego i obwodowego układu nerwowego, gruczołów endokrynych, układu rozrodczego. W tętniczkach, mięśniówkę gładką rozkurcza PGE2 i PGI2 poprzez aktywację cykazy adenylowej. W mikrokrążeniu, razem z powyższymi prostaglandynami, uwalniany jest także inny, bardzo silny wazodylator – EDRF (*endothelium-derived relaxing factor*), działający poprzez cyklazę guanylową. Co ważne, efekt EDRF nie jest blokowany przez niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Odwrotny, naczyniokurczący efekt wywołują TXA2 i PDF2 α .

W przewodzie pokarmowym największą ekspresję COX-1 stwierdza się w błonie śluzowej [8]. W żołądku PGE2 hamuje wydzielanie kwasu solnego i pepsyny oraz działa cytoprotekcyjnie na jego błonę śluzową. Aktywność COX-2 w warunkach fizjologicznych jest niewielka, z wyjątkiem komórek wysp Langerhansa (104). Mięśniówkę podłożną kurczy PGE2 i PGF2 α ,

podczas gdy mięsień okrężny kurczy się pod wpływem PGI2 i PGF2 α , a rozkurcza go PGE2.

W oskrzelach, mięśniówkę gładką rozkurcza PGE1, PGE2 i PGI2, a kurczy TXA2 i PGF2 α .

W płytkach krwi dominującym szlakiem przemian kwasu arachidonowego jest synteza TXA2 – bardzo silnego czynnika wazokonstrykcyjnego i proagregacyjnego [9]. Kwas acetylosalicylowy, hamując płytkową COX-1 upośledza agregację, co wykorzystuje się w profilaktyce incydentów zakrzepowo-zatorowych. Śródbłonkowa PGI2 hamuje agregację płytek i procesy zakrzepowe [10].

W ośrodkowym układzie nerwowym stwierdzono aktywność COX-1, COX-2, COX-3. Największa aktywność COX-1 występuje w kresomózgowiu i międzymózgowiu, podczas gdy fizjologiczną ekspresję COX-2 stwierdzono w przodomózgowiu i rdzeniu kręgowym [11-13]. Aktywność COX-3 występuje w podwzgórzu i rdzeniu kręgowym [14-16]. W odczynach gorączkowych istotną rolę odgrywają PGE1 i PGE2, których syntezę indukują czynniki pozapalne, np. interleukina 1. W naturalnym śnie bierze udział PGD2. Prostaglandyny wpływają także na procesy neurotransmisji. Wiadomo, że PGE hamuje uwalnianie norepinefryny z zakończeń presynaptycznych nerwów współczulnych i wazokonstrykcja obserwowana podczas stosowania NSAIDs może być spowodowana zwiększonym uwalnianiem norepinefryny, jak też hamowaniem śródbłonkowej syntezy PGE2 i PGI2.

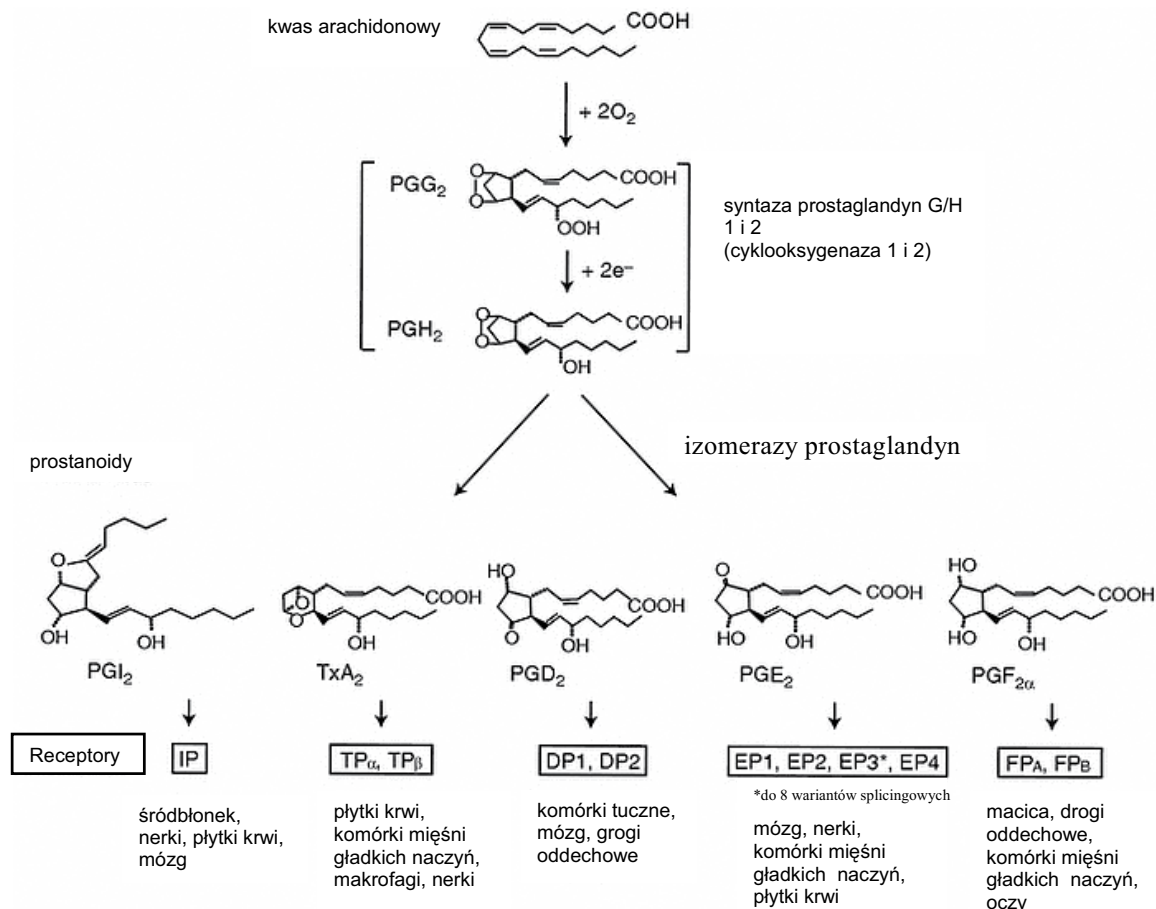
W nerkach ekspresja COX-1 dotyczy śródbłonka i mięśni gładkich naczyń tętniczych, nabłonka kanalików zbiorczych oraz komórek śródmiąższowych kory i rdzenia. Obecność COX-2 stwierdzono w aparacie przykłębuszkowym, nabłonku kanalików nefronu oraz komórkach śródmiąższowych brodawek nerkowych [17]. Głównymi prostanoidami kory nerek są PGE2 i PGI2, które zwiększają uwalnianie reniny, filtrację kłębuszkową i wydalanie sodu i wody [18].

U mężczyźni dominująca ekspresja COX-1 dotyczy wewnętrznych i zewnętrznych narządów płciowych, natomiast aktywność COX-2 ograniczona jest do dystalnej części nasieniowodu. Stwierdzono, że niska zawartość prostaglandyn w nasieniu jest przyczyną zaburzeń płodności i duże dawki aspiryny mogą być tego przyczyną. Ekspresja COX-2 jest niezbędnym warunkiem prawidłowej owulacji, wpływając także na prawidłowe zapłodnienie i implantację [19]. Zaburzenia ekspresji COX-1 w tkankach płodowych mogą być przyczyną wad wrodzonych, np. ubytku

w przegrodzie międzykomorowej serca, wytrzewienia czy przepukliny pępkowej [20-22].

Po odkryciu i poznaniu roli COX-2 dokonano podziału NLPZ w zależności od ich siły działania na poszczególne izoenzymy cyklooksygenazy. Niestety, do dnia dzisiejszego nie wprowadzono obowiązującej na całym świecie klasyfikacji tej grupy leków.

Powyższa klasyfikacja pozwala oszacować bezpieczeństwo stosowania poszczególnych NLPZ ze względu na wywoływane przez nie objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Zahamowanie COX-1 promującej syntezę prostaglandyn PGE₂ i PGI₂ o działaniu protekcyjnym w błonie śluzowej przewodu pokarmowego jest odpowiedzialne za jej uszkodzenie



Rycina 1. Przemiana kwasu arachidonowego przez cyklooksygenazy

Tabela 1. Podziały NLPZ w zależności od działania na aktywności COX -1 i COX -2

| klasyfikacja europejska | klasyfikacja amerykańska | Przykładowe NLPZ |
|-------------------------|--------------------------|--|
| COX-1 selektywne | COX-1 specyficzne | kwasy acetylosalicylowy w małych dawkach |
| COX nieselektywne | COX-1 niespecyficzne | ibuprofen, naproksen, indometacyna |
| COX-2 selektywne | COX-2 preferencyjne | diklofenak, nabumeton, meloksykam |
| COX-2 wysoce selektywne | COX-2 specyficzne | celekoksylb |

i ułatwia działanie czynników szkodliwych dla niej, co powoduje podrażnienia i zwiększa ryzyko powstania wrzodów żołądka. Gastrotoksyczność NLPZ nasila także równoczesne stosowanie glikokortykosteroidów, bifosfonianów, doustnych leków przeciwzakrzepowych, inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, mukolityków i spironolaktonu [23].

Bezpośredni drażniący wpływ tej grupy leków na błonę śluzową żołądka próbuje się ograniczać przez stosowanie związków, które nie są kwasami i podawane są jako tzw. proleki (aktywność osiągają dopiero po przekształceniu do postaci aktywnej).

Przykładem proleku jest nabumeton, który sam słabo hamuje syntezę prostaglandyn, natomiast w wątrobie jest metabolizowany (w około 35%) do aktywnego kwasu 6-metoksy-2-naftlooctowego (tzw. efekt pierwszego przejścia), zbliżonego w swej strukturze do profenów, charakteryzującego się wybiórczym hamowaniem COX-2 i długim czasem półtrwania w surowicy.

Zmniejszenie częstotliwości występowania działań niepożądanych znanych już NLPZ próbowano uzyskać przez użycie czystych enancjomerów zamiast ich racematów. Taką metodę można zastosować w przypadku leków, które mają strukturę chiralną, np. pochodnych kwasów arylopropionowych (profenów). Ibuprofen występuje w postaci dwóch enancjomerów: S(+) i R(-). Tylko postać S(+)-ibuprofen hamuje aktywność COX.

Niehamujący COX enancjomer R(-)-ibuprofen może ulegać inwersji do postaci S(+) poprzez tioestryfikację z acetylokoenzymem A i epimeryzację powstałego produktu. S(+)-ibuprofen w tych samych dawkach nie jest bardziej toksyczny niż R(-)-ibuprofen za to porównywalne działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe wywiera w dawkach o połowę mniejszych niż lek w postaci racemicznej [24,25].

Stosowanie NLPZ hamuje przemianę kwasu arachidonowego w prostaglandyny, ale dostarcza substratów dla drugiego enzymu przekształcającego ten kwas – lipooksygenazy. Powstające w tej przemianie leukotrieny są ważnymi mediatorami i modulatorami układowych odpowiedzi alergicznych, stanowiąc jeden z istotnych elementów złożonego procesu reakcji zapalnej, prowadzącej do typowych objawów zapalenia alergicznego, charakteryzujących astmę, a w późniejszym okresie do remodelingu oskrzeli. Leukotrieny mają niestety również szkodliwy wpływ na błonę śluzową żołądka. Dlatego próbowana jest

obecnie terapia polegająca na skojarzonym podawaniu inhibitorów cyklo- i lipooksygenazy. Takim związkiem jest likofelon, stosowany obecnie głównie w chorobach reumatycznych.

Jego działanie przeciwzapalne jest porównywalne z naproksenem i celekoksybem, a przy tym cechuje się mniejszą liczbą działań niepożądanych, przede wszystkim ze strony przewodu pokarmowego [26].

NLPZ jako leki przeciwplatekcyjne

Kwas acetylosalicylowy (ASA) poprzez acetylację reszty serynowego COX-1 w pozycji 530 nieodwracalnie hamuje powstawanie tromboksanu A₂ z kwasu arachidonowego.

Wpływ ASA na funkcję płytek i śródbłonna naczyniowego ocenia się przede wszystkim na pomiarach stężeń tromboksanu B₂ w surowicy oraz metabolitów prostaglandyn wydzielanych z moczem.

Wyniki badań wykazują, że jednorazowa dawka kwasu acetylosalicylowego - 160 mg całkowicie eliminuje produkcję silnie obkurczającego naczynia i aktywującego agregację płytek krwi TxA₂. Porównywalny efekt daje wielokrotne podania kwasu w dawce dziennej 30-50 mg. Natomiast efekt przeciwzakrzepowy wysokich dawek kwasu acetylosalicylowego jest poza blokadą COX 1 rezultatem zwiększonej aktywności fibrynolitycznej osocza, mniejszej syntezy protrombiny, poprawy funkcji śródbłonna czy efektu przeciwzapalnego.

Pomimo krótkiego czasu półtrwania (około 30 minut) zahamowanie aktywności enzymu po podaniu kwasu acetylosalicylowego trwa aż do wytworzenia się nowej generacji płytek (średni czas przeżycia płytek 7- 10 dni) - po upływie 5-6 dni ok. 50% płytek funkcjonuje normalnie. Kwas acetylosalicylowy szybko absorbowany w górnej części przewodu pokarmowego hamuje funkcje płytek w ciągu 60 minut. Efekt przeciwplatekcyjowy jest rezultatem wydłużonego czasu krwawienia oraz blokadą agregacji płytek.

Pozostałe NLPZ również wpływają na agregację płytek, ale przez odwracalne hamowanie aktywności enzymu COX-1 (funkcja płytek wraca do normy po eliminacji leku). Poszczególne leki różnicuje również selektywność wobec enzymu COX i siła działania hamującego. Wspomniane różnice powodują wystąpienie różnego efektu agregacyjnego:

- silnego – kwas acetylosalicylowy, piroxicam, indometacyna, flurbiprofen;

- umiarkowanego – ibuprofen, naproxen, ketoprofen, diclofenac;
 - słabego – paracetamol, metamizol [27,28].
- NLPZ, ze względu na posiadane właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne, podczas równoczesnego podawania z innymi lekami mogą wywoływać interakcje

■ Ibuprofen z ASA

W 2006 roku na stronach FDA ukazała się informacja, że ibuprofen może ingerować w przeciwpłytkowy efekt małej dawki kwasu acetylosalicylowego zmniejszając jego efekt kardioprotekcyjny i w profilaktyce udaru mózgu [29]. Działanie ibuprofenu w tej interakcji polega na kompetycyjnym hamowaniu COX-1.

Badanie, w którym podawano ibuprofen 3 x 600 mg przez 7 dni pacjentom leczonym przewlekłą kardioprotekcyjną dawką kwasu acetylosalicylowego wykazały, że równoczesne stosowanie tych dwóch leków istotnie podwyższa stężenie TXB2 w surowicy, wzmaga agregację płytek aktywowanych kwasem arachidonowym i przyspiesza tworzenie zakrzepu.

Nie zaobserwowano tego efektu w grupach otrzymujących placebo lub celekoksyb [30].

Catella-Lawson w badaniach własnych dokonała porównania wpływu 6-dniowego podawania ibuprofenu 400 mg, acetaminofenu 1000 mg i rofekoksybu 25 mg 2 godziny przed lub po podaniu kwasu acetylosalicylowego. Mierzone po 24 godzinach po podaniu ostatniej dawki, stężenie TXB2 oraz agregacja płytek indukowana kwasem arachidonowym były niższe, gdy ibuprofen przyjmowany był przed kwasem acetylo-

salicylowym. Pozostałe leki nie wywoływały takiego efektu [31].

Nie wykluczone, że u pacjentów przyjmujących kardiologiczne dawki kwasu acetylosalicylowego (w prewencji chorób pochodzenia sercowo-naczyniowego) z ibuprofenem może wystąpić zwiększone ryzyko zgonu. Dlatego też FDA zaleca fachowym pracownikom służby zdrowia udzielanie informacji o sposobie przyjmowania tych leków w celu uniknięcia reakcji niepożądaney. Pacjenci stosujący standardową postać kwasu acetylosalicylowego (szybko uwalniająca) wymagający zastosowania ibuprofenu powinni go przyjmować co najmniej 30 minut (lub później) po połknięciu ASA lub powyżej 8 godzin przed ASA. Jednakże agencja nie sformułowała zaleceń dotyczących postaci dojelitowych ASA (*enteric-coated*). Ponadto FDA zaleca, aby leki z grupy NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2, były szczególnie ostrożnie stosowane u osób z czynnikami ryzyka powikłań kardiologicznych – nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą lub z zaburzeniami prawidłowego krążenia obwodowego, a także u osób palących [29,32].

Adres do korespondencji:

Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań
Tel.: (+48 61) 854 91 14
E-mail: katarorz@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Kosaka T, Miyata A, Ihara H, et al. Characterization of the human gene (PTGS2) encoding prostaglandin-endoperoxide synthase 2. *Eur J Biochem* 1994;221:889-97.
2. Ganey P, Barton Y, Kinser S, et al. Involvement of cyclooxygenase-2 in the potentiation of allyl alcohol -induced liver injury by bacterial lipopolysaccharide. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;174:113-21.
3. Yamamoto Y, Yin M, Lin K, et al. Sulindac inhibits activation of the NF-κB pathway. *J Biol Chem* 1999;274:27307-14.
4. Kujubu D, Herschman H. Dexamethasone inhibits mitogen induction of the TIS10 prostaglandin synthase/cyclooxygenase gene. *J Biol Chem* 1992;267:7991-4.
5. Halushka M, Walker L, Halushka P. Genetic variation in cyclooxygenase 1: effects on response to aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:122-30.
6. Chandrasekharan N, Dai H, Roos L, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. *PNAS* 2002;99:13926-31.
7. Katzung B. Basic and clinical pharmacology. Appleton and Lange; 1995.

8. Burdan F, Chałas A, Szumiło J. Cyklooksigenaza i prostanoidy – znaczenie biologiczne. *Postępy Hig Med Dośw* 2006;60:129-41.
9. FitzGerald G. Mechanisms of platelet activation: thromboxane A2 as an amplifying signal for other agonists. *Am J Cardiol* 1991;68:11B-15B.
10. Cheng Y, Austin S, Rocca B, et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular responses to thromboxane A2. *Science* 2002;296:539-41.
11. Breder C, Dewitt D, Kraig R. Characterization of inducible cyclooxygenase in rat brain. *J Comp Neurol* 1995;355:296-315.
12. Svensson C, Yaksh T. The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002;42:553-83.
13. Yamagata K, Andreasson K, Kaufmann W, et al. Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulations by synaptic activity and glucocorticoids. *Neuron* 1993;11:371-86.
14. Botting R, Ayoub S. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol /acetaminophen. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;72:85-7.
15. Schwab J, Beiter T, Linder J, et al. COX-3 a virtual pain target in humans? *FASEB J* 2003;17:2174-5.
16. Simmons D. Variants of cyclooxygenase-1 and their roles in medicine. *Thromb Res* 2003;110:265-7.
17. Kömhoff M, Grone H, Klein T. Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function. *Am J Physiol* 1997;272:F460-F468.
18. Ito S, Carretero O, Abe K, et al. Effect of prostanoid on renin release from rabbit afferent arterioles with and without macula densa. *Kidney Int* 1989;35:1138-44.
19. Espey L. Current status of the hypothesis that mammalian ovulation is comparable to an inflammatory reaction. *Biol Reprod* 1994;50:233-8.
20. Burdan F. Comparison of developmental toxicity of selective and nonselective cyclooxygenase-2 inhibitors in CRL: (WI) WUBR Wistar rats - DFU and piroxicam study. *Toxicology* 2005;211:12-25.
21. Burdan F, Korobowicz A. Koksiby: wysoce selektywne inhibitory cyklooksigenazy 2 (część II) – działania niepożądane. *Pol Merkuriusz Lek* 2003;14:352-5.
22. Ostensen M, Skomsvoll J. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:571-80.
23. Puszczewicz M. Niesteroidowe leki przeciwzapalne. *Przew Lek* 2007;3:32-8.
24. Międzybrodzki R. Kierunki poszukiwań i zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. *Postępy Hig Med Dośw* 2004;58:438-48.
25. Lisowska B, Rell-Bakalarska M, Rutkowska-Sak L. Niesteroidowe leki przeciwzapalne – blaski i cienie. *Reumatologia* 2006;44:106-11.
26. Broniarczyk-Dyła G, Urysiak-Czubatka I. Niepożądane objawy skórne po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych. *Postępy Dermatologii i Alergologii XXIV*; 2007/6.
27. Bartkowiak T. Opieka okołoperacyjna pacjentów ze stentami dowieńcowymi - część I. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2010; 4:111-20.
28. Kośmicki M. Kwas acetylosalicylowy i inne leki przeciwplateletowe i przeciwkrzepliwne w leczeniu choroby niedokrwiennej serca. *Przew Lek* 2001;4:34-44.
29. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm125222.htm>
30. Renda G, Tacconelli S, Capone ML, et al. Celecoxib, ibuprofen, and the antiplatelet effect of aspirin in patients with osteoarthritis and ischemic heart disease. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:264-74.
31. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-17.
32. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003;361:573-4.