

Niesteroidowe leki przeciwzapalne pochodne kwasu 2-arylopropionowego

Non – steroidal anti-inflammatory drugs the derivatives of 2-arylpropionic acid

Streszczenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stanowią szeroką grupę preparatów. Ze względu na ich łatwą dostępność i przeciwzapalną aktywność należy zachować ostrożność w ich stosowaniu. Stosowane w leczeniu pochodne kwasu 2-arylopropionowego to mieszaniny dwóch enancjomerów, z których każdy może mieć inną aktywność farmakologiczną.

Słowa kluczowe:

niesteroidowe leki przeciwzapalne, pochodne kwasu 2-arylopropionowego, ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, naproksen

Summary:

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) is a vast group of substances. Man should be careful taking them on account of their availability and anti-inflammatory activity. 2-arylpropionic acid derivatives are the racemic mixtures of two enantiomers. Each of enantiomers may have different pharmacological activity.

Key words:

Non-steroidal anti-inflammatory drugs, 2-arylpropionic acid derivatives, ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, naproxen



dr n. farm. **Andrzej Czyrski**
mgr farm. **Iwona Kazińska**
Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej
i Farmakokinetyki, UM w Poznaniu

Zatwierdzono do publikacji: luty 2013 r.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne należą do najczęściej stosowanych na świecie. To ogromna grupa – różnorodna pod względem budowy chemicznej i możliwości zastosowań terapeutycznych. Cechami wspólnymi są: identyczne podstawowe właściwości farmakologiczne, podobny podstawowy mechanizm działania oraz jakościowo zbliżone działania niepożądane. Wszystkie wykazują właściwości przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Wykazują istotne różnice w sile działania, co skutkuje różnorodnością wskazań klinicznych [1].

W reumatologii stosowane są w reumatoidalnym zapaleniu stawów, chorobie zwyrodnieniowej stawów, ostrym napadzie dny moczanowej czy zesztyniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. Stosowane są także miejscowo w leczeniu zmian urazowych, przeciążeniowych lub zapalnych tkanek okołostawowych i mięśni, a także do leczenia stanów zapalnych w obrębie jamy ustnej. Jako leki

przeciwbólowe wskazane są w bólach pourazowych i mięśniowych, po ekstrakcji zębów, po zabiegach chirurgicznych, w nerwobólach, kolce nerkowej, dyskopatiach a także w migrenie i bólach mięśniowych. Wykorzystuje się również działanie przeciwgorączkowe NLPZ w przypadkach bardzo wysokiej gorączki oraz w profilaktyce przeziębienia. Nie należy zapomnieć o antyagregacyjnym działaniu kwasu acetylosalicylowego, który stosuje się doraźnie w zawałe serca i niestabilnej dusznicy bolesnej a także w profilaktyce zakrzepów czy zawałów mózgu [2]. Warto zaznaczyć, że NLPZ działają objawowo, czyli nie usuwają przyczyny choroby.

Mechanizm działania NLPZ oparty jest na hamowaniu aktywności cyklooksygenazy (COX). Bierze ona udział w syntezie prostaglandyn (PG), prostacykliny (PGI₂) oraz tromboksanu (TX) Cyklooksygenaza jest syntazą cyklicznego nadtlenu prostaglandynowego (PGHS). Cykliczne nadtlenni prosta-

glandyn oraz same prostaglandyny biorą udział w przekazywaniu bodźców bólowych, uwrażliwiając nocycceptory [1]. Dodatkowo, jak wykazały badania, NLPZ hamują akumulację leukocytów w miejscach zmienionych zapalnie, hamują aktywację i ekspresję receptorów, działanie reaktywnych form tlenu, angiogenezę i apoptozę [3].

Najstarszą grupą niesteroidowych leków przeciwzapalnych są inhibitory COX nieselektywne, które hamują zarówno COX-1 jak i COX-2, wiążąc się odwracalnie bądź nieodwracalnie z enzymem. Hamowanie COX wiąże się jednak z ryzykiem niekorzystnego działania na przewód pokarmowy [4]. Mogą pojawiać się objawy dyspeptyczne związane z dyskomfortem w nadbrzuszu a także ciężkie działania niepożądane jak: krwawienia, owrzodzenia i perforacje mogące prowadzić nawet do zgonu. Szczególnie narażeni są chorzy z przebyłą chorobą wrzodową oraz osoby starsze [1]. Przyjmuje się, że przyczyną gastropatii jest zmniejszenie syntezy prostaglandyn na skutek hamowania COX-1. Prostaglandyny wykazują działanie cytoprotekcyjne w przewodzie pokarmowym. Z powodu negatywnych działań wynikających z inhibicji COX-1 szyb-

ko zaczęto szukać leków hamujących drugi izoenzym COX-2, będących głównie przyczyną powstania stanu zapalnego. W połowie lat 90. XX wieku pojawiły się pierwsze leki o większym powinowactwie do COX-2, tzw. koksylki. Obecnie podjęto próbę polegającą na skojarzonym podawaniu inhibitorów cyklo- i lipooksygenazy. Takim lekiem jest likofelon stosowany w chorobie reumatycznej. Działa porównywalnie z naproksenem i celekoksybem, a przy tym wywołuje mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego [5].

Dzięki działaniu przeciwzapalnemu stwierdzono że NLPZ mogą leczyć bądź zapobiegać chorobom takim jak schorzenia serca, różne rodzaje nowotworów, choroba Alzheimera [6]. Metaanaliza przeprowadzona przez Samii i wsp. dowiodła, że NLPZ nie mają wpływu na rozwój choroby Parkinsona, jakkolwiek ibuprofen może wywierać niewielki efekt ochronny w obniżeniu ryzyka wystąpienia tego schorzenia [7].

Ciekawym odkryciem jest nowa klasa leków przeciwzapalnych o właściwościach hamujących cyklooksygenazy i zarazem dostarczających tlenek azotu. Pierwszym lekiem z tej grupy jest Nitro-naprosken (Naprokscinod). Rzadziej powoduje on działania niepożądane w żołądku, jelitach i układzie sercowo-naczyniowym w porównaniu z naproksenem. W fazie badań przedklinicznych oraz klinicznych znajduje się nitrodiklofenak, nitroibuprofen, nitroketoprofen oraz nitro-rofekoksylb. Ze względu na mutagenne właściwości jednego z metabolitów nitroaspiryny badania nad tą pochodną przerwano [8].

Ibuprofen – kwas (±)-R,S-2-(4-izobutylofenylo)-propionowy

Ibuprofen został wprowadzony w USA w 1974 r. a jako lek OTC jest dostępny od 1984 r. [9]. Działa przeciwzapalnie, przeciwgorączkowo i przeciwbólowo. Znalazł zastosowanie w reumatoidalnym zapaleniu stawów, zespole bolesnego barku, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, rwie kulszowej, bolesnym miesiączkowaniu oraz bólach lędźwiowych. Stosowany miejscowo łagodzi stany zapalne [10]. Po podaniu doustnym ibuprofen szybko się wchłania,

a maksymalne stężenie osiąga po około 1 godzinie [11].

Na rynku farmaceutycznym preparaty ibuprofenu występują najczęściej w postaci mieszaniny racemicznej składającej się z izomerów S(+) i R(-). Izomery te różnią się farmakokinetyką i aktywnością terapeutyczną [12]. Wykazano, że S(+)-enancjomer ma 160 razy większą aktywność biologiczną w stosunku do izomeru R(-). Obserwacja ta nie potwierdza się *in vivo*, gdyż w ustroju ma miejsce inwersja metaboliczna R(-) do S(+) [13].

Ibuprofen jest również powszechnie stosowany jako lek przeciwbólowy w leczeniu bólu pooperacyjnego. Przeprowadzono doświadczenie, którego celem było zbadanie efektu przeciwbólowego po podaniu łącznie 200 mg ibuprofenu i 30 mg kodeiny u pacjentów po usunięciu dolnych trzech zębów trzonowych. Stwierdzono, że leki te wykazują synergizm działania, a kombinacja tych substancji w stosunku: 200 mg / 30 mg okazała się bardziej skuteczna od połączenia kwasu acetylosalicylowego z kodeiną w stosunku 500 mg / 30 mg [14].

Ketoprofen – kwas (±)-R,S-2-(3-benzoilofenylo)-propionowy

Ketoprofen jako lek doustny został wprowadzony w 1970 roku [15]. Lek ten dzięki silnemu działaniu przeciwbólowemu i przeciwzapalnemu jest szeroko stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia kości i stawów a także jako środek analgetyczny w bólu łagodnym do umiarkowanego. Badania wykazały, że ketoprofen działa silnie hamująco na ludzkie lipooksygenazy, co odróżnia go od innych NLPZ [16].

Ketoprofen jest szybko wchłaniany i wydalany z osocza. Jego średni okres półtrwania po podaniu doustnym wynosi około 2,0 h (dla obu enancjomerów). W postaci niezmienionej jest wydalane 35-50 proc. leku [17].

W cząsteczce ketoprofenu, podobnie jak w przypadku innych pochodnych kwasu 2-arylopropionowego, występuje chiralny atom węgla, co skutkuje występowaniem tego leku w postaci dwóch enancjomerów: S(+) – prawoskrętnego i R(-) – lewoskrętnego. Liczne badania wykazały, że działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne wykazuje głównie for-

ma prawoskrętna. Charakteryzuje się ona lepszą skutecznością terapeutyczną i większym profilem bezpieczeństwa. W organizmie, po podaniu doustnym, 10 proc. enancjomeru R(-) przekształca się do S(+), który dość silnie hamuje aktywność COX. Czysty enancjomer prawoskrętny – dexketoprofen – jest od dawna zarejestrowany jako lek w niektórych krajach, w tym w Polsce. Przeprowadzono badania, w których grupom pacjentów podawano domięśniowo ketoprofen lub dexketoprofen jako dodatkowy składnik analgetyczny obok opioidów, w celu osiągnięcia działania synergistycznego. Okazało się, iż pacjenci, którzy otrzymali dexketoprofen w ciągu pierwszych 24 godzin po operacji zużyli mniejszą ilość leków opioidowych w porównaniu z tymi, którym podano ketoprofen. Różnice między tymi grupami pacjentów były istotne statystycznie. Dodatkowo u chorych leczonych dexketoprofenem zauważono poprawę w zakresie komfortu snu i częstości występowania działań niepożądanych [18].

Naprosken – kwas (±)-R,S-2-(6-metoksy-2-naftaleno)-propionowy

Naprosken jest jednym z najskuteczniejszych NLPZ z rodziny kwasów arylopropionowych. Dzięki działaniu przeciwzapalnemu, przeciwbólowemu i przeciwgorączkowemu jest powszechnie stosowany w leczeniu chorób zwyrodnieniowych stawów, reumatoidalnym zapaleniu stawów i w ostrych bólach mięśniowo-szkieletowych [19]. Naprosken wiąże się z albuminami osocza w 99 proc., a jego dostępność biologiczna wynosi ok. 95 proc. Lek wydalany jest z moczem w postaci niezmienionej [20]. Biologiczny okres półtrwania naproksenu w organizmie człowieka wynosi ok 12-15 h.

Badania wykazały, że przedoperacyjne doustne podanie 500 mg naproksenu sodu jest skuteczne w obniżeniu bólu pooperacyjnego po artroskopowej operacji kolana, zarówno bezpośrednio po zabiegu, jak i do 24 godzin po jego zakończeniu. Inne badania wykazały, że lek ten jest również skuteczny w zapobieganiu migrenom menstruacyjnym u kobiet ze względu na możliwość przywrócenia

równowagi fizjologicznej między różnymi prostanoidami biorącymi udział w patofizjologii migreny [21].

Amerykańska Komisja do spraw Żywności i Leków (FDA) zalicza naproksen do grupy leków bezpiecznych w pierwszym i drugim trymestrze ciąży. W trzecim trymestrze lek ten jest zabroniony dla ciężarnych (grupa D) ze względu na znaczne zwiększenie ryzyka działania toksycznego na płód. Niemniej sugeruje się zaprzestanie stosowania leku już w pierwszym trymestrze i zastąpienie go bezpieczniejszymi preparatami ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia rozszczepów wargi lub podniebienia oraz wad przegrody serca, co zostało wykazane w wielu badaniach epidemiologicznych a także w pracach doświadczalnych [22].

Flurbiprofen – kwas (\pm)-R,S-2-(2-fluorobifenyl-4-ylo)-propionowy

Flurbiprofen wykazując silne działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne jest stosowany w leczeniu dny moczanowej, chorobie zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnym zapaleniu stawów, przy oparzeniach słonecznych [23]. Izomer S flurbiprofenu 1000 razy silniej hamuje cykloksygenazę. Izomer R nie jest całkowicie pozbawiony tego działania, z tą różnicą, że nie działa on w tkance w której toczy się proces zapalny ale na poziomie rdzenia kręgowego [13].

Biologiczny okres półtrwania flurbiprofenu wynosi około 3–4 h. W ponad 99 proc. wiąże się on z białkami osocza [24]. Po podaniu dożylnym działanie przeciwbólowe leku jest osiągnięte w ciągu 30 min na okres 5–12 godzin [25]. Dowiedziono, że przedoperacyjne dożylnie podanie flurbiprofenu zmniejsza ból pooperacyjny po operacjach macicy, tzw. amputacji miazgi oraz cholecystektomii laparoskopowej. Pozwala to także zredukować ilość opioidów podawanych w tym okresie [26]. Inne badania wykazały, że podanie 50 mg i.v. flurbiprofenu tuż przed wstrzyknięciem propofolu (lek używany m.in. do indukcji znieczulenia) znacząco zmniejsza ból w miejscu iniekcji [27].

Podsumowanie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne tworzą dużą grupę preparatów stosowanych

w wielu schorzeniach. Obecnie odkrywane są nowe właściwości tej grupy leków, na przykład działanie chemoprewencyjne kwasu acetylosalicylowego w nowotworach jelita grubego [28]. Ze względu na fakt, że proces zapalny może być podłożem wielu chorób, leki te mogą znaleźć coraz szersze zastosowanie w farmakoterapii.

Adres do korespondencji:
e-mail: aczyrski@umed.poznan.pl

Piśmiennictwo:

1. Kostowski W., Herman Z. S.: Farmakologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
2. Międzybrodzki R.: Trends in nonsteroidal anti-inflammatory drug development and application. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2004, 58, 438–448.
3. Rainsford K. D.: Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclooxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*, 2006, 14, 120–137.
4. Deepak L. Bhat, Scheiman J., et al.: ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *JACC*, 2008, 52, 1502–1517.
5. Broniarczyk-Dyła G., Urysiak-Czubatka I.: Niepożądane objawy skórne po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych. *Post. Dermatol. Alergol.*, 2007, 24, 274–281.
6. Lichtenberger L., Zhou Y., et al.: Insight into NSAID-induced membrane alterations, pathogenesis and therapeutics: Characterisation of NSAIDs with phosphatidylcholine. *Biochim. Biophys. Acta*, 2012, 1821, 994–1002.
7. Samii A., Etmnam N., et al.: NSAID Use and the Risk of Parkinson's Disease. *Drugs Aging*, 2009, 26, 769–779.
8. Dzielska-Olczak M.: Cyclooxygenases inhibitors and other compounds with anti-inflammatory potential in osteoarthritis- part II. *Pol. Merk. Lek.*, 2011, 175, 82–86.
9. Holubek W., Stolbach A., et al.: A Report of Two Deaths from Massive Ibuprofen Ingestion. *J. Med. Toxicol.*, 2007, 3, 52–55.
10. Janiec W.: Kompendium farmakologii, wydanie II. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.
11. Nawa M., Bhandari K., et al.: Preparation, characterization and in vivo evaluation of ibuprofen binary solid dispersions with poloxamer 188. *Int. J. Pharm.*, 2007, 343, 228–237.
12. Krzek J., Starek M., et al.: RP-TLC Determination of S(+) and R(-) Ibuprofen in Drugs With the Application of Chiral Mobile Phase and UV Densitometric Detection. *Chromatographia*, 2005, 62, 653–657.
13. Zając M., Pawełczyk E., et al.: *Chemia leków*. Wyd. Naukowe Akademii Medycznej, Poznań 2006.
14. Heilman M., Ahlström U., et al.: Analgesic efficacy of an ibuprofen-codeine combination in patients with pain after removal of lower third molars. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1992, 43, 347–350.
15. Byoung-Seok L., Yang-Gyu C. et al.: Ketoprofen: experimental overview of dermal toxicity. *Arch. Toxicol.*, 2007, 81, 743–748.
16. Junqueira-Garcia M. T., de Paula da Silva C.: Transdermal Delivery of Ketoprofen: The Influence of Drug-Dioleoylphosphatidylcholine Interactions. *Pharm. Res.*, 2006, 23, 1776–1785.
17. Główna F., Karaźniewicz-Łada M.: CE determination of ketoprofen enantiomers in clinical samples of plasma, synovial fluid and urine. *Chromatographia*, 2008, 67, 97–105.
18. Nagraba Ł., Mitek T., et al.: A new form of a drug registered long ago – ketoprofen vs. dexketoprofen – a review. *Arthroscopy and Joint Surgery*, 2009, 5, 29–40.
19. *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*. Canadian Pharmacists Association. Toronto 2010.
20. Korzeniowska K., Wietlicka I.: Hypoglycemia – the result of interactions of oral antidiabetic drugs with nonsteroidal anti-inflammatory drugs – casereport. *Farmacja współczesna*, 2010, 3, 44–49.
21. Allais G., Bussone G., et al.: Naproxen sodium in short-term prophylaxis of pure menstrual migraine: pathophysiological and clinical considerations. *Neurol. Sci.*, 2007, 28, 225–228.
22. Burdan F., Sykut J., et al.: Toksyczność rozwojowa naproksenu. *Pol. Merk. Lek.*, 2007, 23, 155–158.
23. Khattak S., Malik F., et al.: Comparative Bioavailability Assessment of Newly Developed Flurbiprofen Matrix Tablets and Froben SR® Tablets in Healthy Pakistani Volunteers. *J. Bioequiv. Availab.*, 2010, 2, 139–144.
24. Wang X., Yu J., et al.: In vitro release and pharmacokinetics of flurbiprofen sustained-release capsules containing coated pellets. *Asian J. Pharm. Sci.*, 2007, 2, 77–84.
25. Mikawa K., Nishina K., et al.: Dose-response of flurbiprofen on postoperative pain and emesis after paediatric strabismus surgery. *Can. J. Anaesth.*, 1997, 44, 95–98.
26. Yamashita K., Fukusaki M., et al.: Preoperative administration of intravenous flurbiprofen axetil reduces postoperative pain for spinal fusion surgery. *J. Anesth.*, 2006, 20, 92–95.
27. Nishiyama T.: How to decrease pain at rapid injection of propofol: effectiveness of flurbiprofen. *J. Anesth.*, 2005, 19, 273–276.
28. Rothwell P., Wilson M., et al. Longterm effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010, 376, 1741–1750