Od kory wierzby do koksybów: rys historyczny i nowatorskie zastosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Część I

Miłosz Regulski¹, Katarzyna Regulska², Bartosz Karolak³, Beata Stanisz⁴, Marek Murias⁵

¹ Masters Sp. z o.o.

² Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

³ Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴ Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁵ Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji: Miłosz Regulski, Masters Sp. z o.o., ul. Skórzewska 30, Wysogotowo, 62-081 Przeźmierowo, e-mail: regulski@masters.poznan.pl; Marek Murias, Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Dojazd 30, 60-631 Poznań, e-mail: marek.murias@ump.edu.pl

From Salicis cortex to coxibs: historical background and innovative applications of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Part I · The tale of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) begins in 1899, one hundred twenty years ago, when aspirin was first put into the market. Being regarded as the turning point in the history of medicine and pharmacy, this event initiated a rapid and effective analgesic therapy accessible to millions of patients with various medical conditions worldwide that have found relief in aspirin use. Simultaneously, the modern pharmaceutical industry was booming. As presented in this article, the story of one of the most common drugs in the world abounds in major scientific discoveries on the aetiology of pain and inflammation, and shows a fascinating evolution of analgesic and anti-inflammatory pharmacotherapy leading from willow bark to pharmacologically-advanced selective cyclooxygenase-2 inhibitors. In the first part of the article, the Authors covered aspects of pain therapy from ancient times to the 1960s.

Keywords: pain, inflammation, cyclooxygenase, NSAID, acetylsalicylic acid.

© Farm Pol, 2019, 75 (4): 192–200

Wstęp

Stan zapalny oraz związane z nim gorączka i ból są powszechnymi objawami wielu chorób i zmian patologicznych, które mogą rozwijać się w organizmie człowieka, powodując subiektywne odczuwanie nieprzyjemnych wrażeń zmysłowych i emocjonalnych, a w przypadku dużego nasilenia utrudniają również normalne funkcjonowanie. Z tego względu człowiek już od najdawniejszych czasów poszukiwał

metod, które w skuteczny sposób mogłyby zlikwidować lub zmniejszyć ból. W tym celu na przestrzeni wieków wykorzystywano między innymi metody mistyczne, zioła, ciepło, naturalną elektryczność, dotyk, masaż, a także zabiegi chirurgiczne [1–5]. Najstarsze ślady wskazujące na „walkę” człowieka z bólem pochodzą z okresu neolitu, ok. 9000 lat p.n.e. Wówczas to w leczeniu incydentów bólu głowy stosowano metody inwazyjne, m.in. trepanację czaszki, o czym świadczą wyniki badań archeologicznych przeprowadzonych na terenie Chin [1, 2, 6–8]. Trepanacja czaszki była powszechnie wykorzystywaną techniką uśmierzania bólu także w starożytnym Egipcie. Zgodnie z informacjami zawartymi w starożytnych papirusach, Egipcjanie wierzyli, że przyczyną negatywnych wrażeń zmysłowych jest obecność duchów zmarłych, które po zmroku dostają się do wnętrza organizmu człowieka, przenikając przez nozdrza lub przewód słuchowy. Przypisując bólowi mistyczny charakter sądzono, że nawiercenie otworów trepanacyjnych w czaszce spowoduje, że złe duchy będą mogły się przezeń wydostać z głowy człowieka [1, 2]. Innymi sposobami na „pozbycie się” się złych duchów w owych czasach były: indukowanie wymiotów, oddawanie moczu, kichanie i wywoływanie potów [1].

Kolejną prądowną, uznawaną nawet do dziś, metodą leczenia bólu i regulacji funkcji narządów wewnętrznych jest pochodząca z Chin akupresura, znana już około 5000 r. p.n.e. Polega ona

na uciskaniu i masowaniu odpowiednich miejsc na ciele człowieka, co w zamyśle ma doprowadzić do uwolnienia przepływu energii yin i yang, których zaburzenia równowagi, zgodnie z wierzeniami Chińczyków, są przyczyną powstawania chorób [9]. Około 2600 r. p.n.e. w starożytnych Chinach rozwinęła się również alternatywna do akupresury technika terapii przeciwbólowej, praktykowana do dziś, polegająca na wkłuwaniu metalowych igieł w ściśle określone punkty na ciele, czyli akupunktura [10]. Według legend koncepcja akupunktury powstała w oparciu o doświadczenia i relacje żołnierzy ranionych podczas bitwy, którzy w momencie wbicia strzały w ciało odczuwali ból w miejscu zupełnie innym niż to zranione. Oprócz tego starożytni Chińczycy stosowali także zabiegi moksoterapii, czyli podgrzewania punktów akupunktury za pomocą rozżarzonego cygara wypełnionego wysuszonym ziołem chińskiego piołunu (*Artemisium moxae*). Wskazaniem do tego typu procedury była nieskuteczność akupunktury oraz niepowodzenie ziołolecznictwa [1, 2].

Idea fitoterapii bólu

Podstawy farmakologicznych metod leczenia bólu, pierwotnie wykorzystujących działanie substancji pochodzenia roślinnego, powstały już w starożytności. W rzeczywistości zioła i produkty roślinne używane były powszechnie jako środki przeciwbólowe w wielu kulturach. Na przykład starożytni Chińczycy do leczenia bólu reumatycznego stosowali specyfiki pochodzenia roślinnego zawierające efedrynę, żeń-szeń, topolę i wierzbę [1]. Z kolei starożytni Egipcjanie, zgodnie z zapisami papirusu Ebersa pochodzącego z około 1550 r. p.n.e., dolegliwości bólowe leczyli przy pomocy mieszanek piwa, jałowca i pszenicy [2] oraz naparów z wysuszonych liści mirty [11]. Oprócz tego w starożytnym Egipcie stosowano również inne surowce roślinne o działaniu analgetycznym, takie jak: mak lekarski, opium, lulek czarny oraz mandragora lekarska [1]. Ponadto, we wspomnianym papirusie opisane zostały lecznicze właściwości płynu pochodzącego z wierzby białej (*Salix alba* L.) i właśnie to źródło jest najstarszym śladem wskazującym na medyczne wykorzystanie surowca roślinnego zawierającego kwas salicylowy, czyli pierwszy niesteroidowy lek przeciwpalny stosowany klinicznie w czasach nowożytnych. Wiedza o analgetycznym działaniu wierzby białej znana była także w starożytnej Grecji i Rzymie. Hipokrates (460–377 p.n.e.) zalecał korę wierzby do zwalczania gorączki i bólu, w tym bólu porodowego [11–15]. Aulus Cornelius Celsus (25 p.n.e. – 50 n.e.) w swoim dziele *De Medicina* opisał stosowanie przegotowanego octowego wyciągu z liści wierzby w celu

łagodzenia bólu spowodowanego wypadaniem macicy oraz w innych stanach chorobowych [14]. Ciekawostką jest, że Celsus, również jako jeden z pierwszych, opisał zjawisko reakcji zapalnej, czyli stanu charakteryzującego się czterema cechami: bólem, zaczerwienieniem, gorączką i obrzękiem. Pedanius Dioskurydes (40–90 n.e.) z kolei w swoim 5-tomowym dziele *De Materia Medica*, zalecał stosowanie wywaru z kory wierzby w bólach stawowych [16]. Co istotne, wspomniana księga, będąca swoistą farmakopeą ziołarstwa i ziołolecznictwa, zawierała opisy morfologii oraz właściwości leczniczych około 600 roślin i około 1000 leków z nich sporządzonych. Była ona obowiązująca aż do XVII w. i stała się fundamentem rozwoju współczesnej fitoterapii [16].

W okresie średniowiecza rozwój medycyny w Europie, w tym terapia bólu, przybrały charakter regresyjny. Bezpośrednią przyczyną takiego stanu rzeczy była ówczesna filozofia, wedle której chorobę i ból należy przyjąć w pokorze jako pokutę, karę za grzechy. W związku z powyższym, w tym czasie zaprzestano praktykowania wszelkich „leczniczych” rytuałów mistycznych, również tych odprawianych w celu uśmierzenia bólu [2, 17]. Znane natomiast i stosowane były inne sposoby łagodzenia dolegliwości bólowych, między innymi przykładanie pijawek w bólu kręgosłupa oraz przykładanie kozich odchodów, rozmarynu lub miodu w bólu spowodowanym dną moczanową. W przypadku bólu zęba lub po drobnych zabiegach chirurgicznych wykorzystywano alkohol, haszysz, wywar z maku lekarskiego lub doprowadzano chorego do utraty przytomności poprzez mocne uderzenie w głowę. Stosowano również wywary z kory wierzby jako tradycyjny ludowy lek na stany chorobowe przebiegające z gorączką [2, 17–19].

W odróżnieniu od średniowiecznej Europy, w krajach arabskich medycyna, w tym metody walki z bólem, rozwijały się w sposób nieustanny. Świadectwem postępu w dziedzinie nauk medycznych tego okresu jest między innymi dzieło perskiego uczonego i lekarza Awicenny (980–1037 r.) zatytułowane *Kanon medycyny*. Księga ta, złożona z pięciu rozdziałów, stanowi swoiste kompendium medycyny i porusza takie zagadnienia jak: anatomia, fizjologia, patofizjologia, profilaktyka i leczenie chorób, farmakologia, diagnostyka, położnictwo, chirurgia, choroby zakaźne oraz toksykologia. Stała się ona naukową podstawą ówczesnej medycyny praktycznej i wykorzystywana była jako podręcznik na uczelniach medycznych aż do końca XVIII w. Warto podkreślić przy tej okazji, że w czasach średniowiecza tylko nieliczne europejskie zakony przekładały ją na łacinę i wykorzystywały w praktyce. Jako pierwszy dokonał tego w XII w. włoski uczone, tłumacz dzieł arabskich, Gerhard z Cremony [2, 17–19].

Narodziny przemysłu farmaceutycznego

Historia terapii bólu, gorączki i stanów zapalnych nabrała bardziej współczesnego wymiaru w XVIII w., kiedy to niemiecki fizyk Gabriel Fahrenheit wynalazł termometr. Moment kulminacyjny osiągnęła ona jednak dopiero w wieku XIX, który we współczesnej farmakologii uważany jest za wiek odkryć leków analgetycznych (**rycina 1**) [1, 2, 17–20].

Nie bez znaczenia w tym aspekcie pozostawał intensywny postęp w dziedzinie chemii organicznej, który umożliwił naukowe i eksperymentalne podejście do farmaceutyczno-medycznego dziedzictwa minionych wieków. Wydarzeniem z przełomu XVIII i XIX w., które w bezpośredni sposób przyczyniło się do tak istotnego skoku cywilizacyjnego, jakim ostatecznie stało się wynalezienie współcześnie stosowanych leków gwarantujących skuteczną i łatwo dostępną terapię przeciwbólową, było wyizolowanie chemicznie czystej morfiny z opium w 1804 r., dokonane przez niemieckiego farmaceutę Friedricha Serturnera [2]. Osiągnięcie to w symboliczny sposób rozdzieliło dziedzinę fitoterapii od współcześnie znanej farmakoterapii z użyciem czystych substancji wyizolowanych z materiału roślinnego, będących ich modyfikacjami lub produktami syntezy *de novo* [21]. Drugim bardzo ważnym wydarzeniem w historii terapii bólu i gorączki było wyizolowanie chininy z kory chinowca (*Cinchonae cortex*) około 1817 r. przez dwóch francuskich farmaceutów Pierra Joseph'a Pelletiera i Joseph'a Caventou [22]. W tamtym czasie (XVII–XIX w.) chinina powszechnie uznawana była za cudowny lek, bardzo skuteczny w leczeniu gorączki, bólu oraz malarii. Jej ekstrakcja z kory chinowca była jednak przedsięwzięciem kosztownym, a dostęp do niej był ograniczony z uwagi na konieczność importu surowca z Ameryki Południowej i Bliskiego Wschodu. Dlatego, chcąc sprostać wzrastającemu zapotrzebowaniu na specyfiki na bazie alkaloidów, takie jak chinina czy morfina, pozyskiwane drogą izolacji z materiału roślinnego, coraz częściej podejmowano w Europie próby dokonania ich chemicznej syntezy. Kluczem do sukcesu w tym zakresie było określenie budowy chemicznej związków alkaloidowych przez Dumasa i Pelletiera, poprzez wskazanie na obecność w ich strukturze pierścieni aromatycznych podstawionych atomem azotu. I tak, chcąc otrzymać syntetyczną pochodną chininy, Ludwig Knorr wykorzystał w 1882 r. reakcję kondensacji fenylolohydrazyny z estrem acetylooctowym i przypadkowo uzyskał fenazon, czyli związek, który okazał się skutecznym lekiem znoszącym gorączkę i uśmierzającym ból. Knorr początkowo nie zdawał sobie sprawy z tego, że zsyntezował zupełnie nowy lek. Przypuszczał, że produktem przeprowadzonej

reakcji jest pochodna chinoliny. W późniejszych badaniach udało mu się jednak ustalić strukturę otrzymanej substancji, którą następnie w 1883 r. opatentował i wprowadził na rodzący się rynek farmaceutyczny za pośrednictwem niemieckiej firmy chemicznej Hoechst AG, znanej obecnie jako Sanofi–Aventis [16].

Drugim kluczowym nurtem w historii leków przeciwzapalnych były wydarzenia, które doprowadziły do odkrycia kwasu salicylowego, czyli substancji leczniczej zawartej w znanej już z czasów starożytnych korze wierzby. W tym przypadku punktem wyjścia było ogłoszenie wyników badania klinicznego przeprowadzonego w 1763 r. przez brytyjskiego pastora Edward'a Stone'a, który poszukując alternatywnego do chininy leku na objawy malarii, wykazał skuteczność sproszkowanej kory wierzbowej w leczeniu gorączki, bólów mięśniowych i bólów głowy u prawie 50 pacjentów [11, 13]. Co ciekawe, w opinii badacza przesłanką do realizacji tego eksperymentu było podobieństwo smaku kory wierzby i kory chinowca [14]. Ponadto, wybór kory wierzby jako surowca do badania właściwości przeciwgorączkowych Stone oparł na starożytnej doktrynie podpisów, opracowanej przez Dioskurydesa we wspomnianym już dziele *De Materia Medica*, a rozwiniętej przez Paracelsusa. Podstawą tej antycznej filozofii było założenie, że każda roślina lecznicza jest oznaczona przez naturę zgodnie z jej właściwościami farmakologicznymi, np. poprzez analogię jej kształtu lub koloru z kształtem/kolorem części ciała lub organu, którego dolegliwości ma leczyć. W tym przypadku elementem podobieństwa pomiędzy wierzbą (lekiem) a gorączką (chorobą) była woda, gdyż siedliskiem wierzby są tereny podmokłe, a jej kora pokryta jest wilgocią, co przypomina pocenie się organizmu wskutek gorączki [11, 13]. Lecznicze właściwości kory wierzby nie od razu jednak zyskały popularność wśród ówczesnych medyków. Dopiero w roku 1806, kiedy Napoleon wprowadził blokadę handlową kontynentu europejskiego względem Wielkiej Brytanii, ograniczenie dostępu do importowanej chininy spowodowało konieczność wzmożonych poszukiwań jej substytutu do leczenia przeciwgorączkowego. I tak, w 1828 r. niemiecki profesor farmacji Johann Andreas Buchner wyizolował salicynę (glukozyd alkoholu salicylowego) z kory wierzby [2, 11], która w połowie XIX w. stała się powszechnie stosowaną substancją w leczeniu reumatyzmu [14]. Następnie w 1838 r. włoski chemik Raffaele Piria przeprowadził hydrolizę salicyny do alkoholu salicylowego (saligeniny), a otrzymany związek utlenił do kwasu salicylowego [2, 11, 23]. Pomimo rosnącego już w tym czasie zainteresowania salicylanami, ich powikłania żołądkowo-jelitowe stanowiły bardzo poważną barierę, ograniczającą możliwości ich

Rycina 1. Chronologia przełomowych odkryć w obszarze leków przeciwzapalnych i przeciwbólowych.

Figure 1. Chronology of breakthrough discoveries in the area of anti-inflammatory and analgesic drugs.

długotrwałego stosowania. Stąd w 1853 r., celem zmniejszenia toksyczności, dokonano pierwszej modyfikacji cząsteczki kwasu salicylowego, której podjął się francuski chemik Charles Frederick von Gerhardt. Przeprowadził on reakcję acetylacji salicylanu sodu chlorkiem acetylu, otrzymując kwas acetylosalicylowy (**rycina 2**). Niestety uzyskana w ten sposób postać produktu końcowego wykazywała znaczny stopień zanieczyszczenia oraz niezadowalającą trwałość w postaci stałej. Dopiero kilka lat później austriacki chemik H. von Gilm oraz niemiecki zespół pod przewodnictwem Karla Krauta uzyskali niezależnie od siebie czystą chemicznie

formę kwasu acetylosalicylowego [14]. Tymczasem w 1859 r. niemiecki chemik Hermann Kolbe po raz pierwszy uzyskał kwas salicylowy na drodze syntezy chemicznej, obejmującą reakcję fenolanu sodu (zawartego w smołe węglowej) z dwutlenkiem węgla (**rycina 2**). Otrzymany w ten sposób lek był tańszy niż ten pozyskiwany ze źródeł naturalnych, chociaż wydajność reakcji wynosiła zaledwie 50%. Ten sam uczyony w 1874 r. wyjaśnił strukturę chemiczną kwasu salicylowego i rozpoczął jego wytwarzanie na skalę przemysłową. Dziesięć lat później inny niemiecki chemik, Rudolf Schmitt, zmodyfikował syntezę opracowaną przez Kolbego,

Synteza kwasu acetylosalicylowego wg von Gerhardta (1853 r.)

Synteza kwasu salicylowego wg Kolbego (1859 r.)

Synteza kwasu salicylowego wg Schmitta (1885 r.)

Rycina 2.
Synteza kwasu salicylowego i acetylosalicylowego w XIX w.

Figure 2.
Synthesis of salicylic acid and acetylsalicylic acid in the XXth century.

Synteza kwasu acetylosalicylowego wg Hoffmanna (1897 r.)

co pozwoliło zwiększyć wydajność reakcji do ok. 90% (**rycina 2**) [2, 11, 14, 15, 23].

Trzecim lekiem przeciwbólowym, który w XIX w. stworzył podwaliny dzisiejszej terapii bólu była fenacetyna. Odkrycie jej właściwości analgetycznych stanowiło niejako dzieło przypadku, kiedy to w badaniu klinicznym nad potencjalną zdolnością naftalenu do eradykacji pasożytów pokarmowych doszło do pomyłki podczas wydawania leku z apteki i zamiast substancji badanej podano pacjentowi acetanilid. Badacze Cahn i Hepp odnotowali działanie przeciwgorączkowe omyłkowo podanego specyfiku, który okazał się równie skuteczny jak fenazon. Wkrótce, w 1886 r. acetanilid wprowadzono na rynek farmaceutyczny pod nazwą handlową Antifebrin (firmy Kalle) [24]. Działaniem acetanilidu, którego pochodną jest właśnie fenacetyna, zainteresowali się twórcy niewielkiej niemieckiej firmy chemicznej produkującej barwniki – Bayer (Leverkusen, Niemcy). Fenacetyna była produktem ubocznym syntezy aniliny, a firma szukała zastosowania dla magazynowanych w dużych ilościach jej odpadów produkcyjnych. Po wykazaniu skuteczności fenacetyny w leczeniu bólu, w 1887 r. Bayer wprowadził ten związek na rynek farmaceutyczny [16].

W rezultacie wyżej opisanych działań, dzięki prężnemu rozwojowi przemysłu chemicznego, medycyna u schyłku XIX w. dysponowała pięcioma lekami przeciwbólowymi, z których trzy – kwas salicylowy i acetylosalicylowy oraz fenazon wykazywały również właściwości przeciwzapalne.

Optymalizacja struktury i poprawa tolerancji

Na przełomie XIX i XX w. rodzący się dopiero sektor farmaceutyczny nie podlegał tak surowym jak dziś regulacjom prawnym, a dopuszczenie leków do obrotu wymagało jedynie opracowania drogi syntezy i stwierdzenia skuteczności w drobnych próbach klinicznych. Weryfikacji działania produkowanych farmaceutyków dokonywano dopiero w fazie postmarketingowej. W odniesieniu do pierwszych analgetyków, z uwagi na ich stosunkowo niską wydajność terapeutyczną, konieczne było stosowanie bardzo wysokich dawek, co przekładało się na niezadowalającą tolerancję u pacjentów. Dla kwasu salicylowego opisywano działania niepożądane związane z podrażnieniem jamy ustnej i żołądka oraz indukowaniem wymiotów [11, 14, 25]. Z kolei, kilkugramowe dawki fenacetyny były przyczyną powstawania methemoglobinemii. Ponadto, fenazon powodował występowanie reakcji alergicznych i agranulocytozy. Z tego powodu działania branży farmaceutycznej skoncentrowały się wokół doskonalenia struktury produkowanych

substancji czynnych tak, aby zmniejszyć ich toksyczność oraz poprawić skuteczność.

Badania nad modyfikacją cząsteczki fenazonu, prowadzone przez firmę Hoechst AG, polegały w dużej mierze na wprowadzaniu do niej ugrupowań aminowych, dzięki czemu otrzymano w 1897 r. aminofenazon (Pyramidon) oraz w 1922 r. metamizol (Novalgin). Z kolei substytucja grupy aminowej grupą izopropylową w jednej z pochodnych fenazonu, dokonana przez badaczy firmy Hoffmann-La Roche, pozwoliła na odkrycie propyfenazonu, który w 1951 r. zastąpił na rynku toksyczny aminofenazon. Równolegle prowadzone w Szwajcarii badania nad ograniczeniem toksyczności szpikowej aminofenazonu doprowadziły do odkrycia fenylobutazonu – związku, który w obserwacjach klinicznych wykazywał niespotykaną dotychczas skuteczność w leczeniu bólu pochodzenia reumatycznego zarówno pod względem siły, jak i czasu działania. Ponadto, fenylobutazon cechował się wysoką aktywnością w badaniach przedklinicznych, na rzecz których po raz pierwszy stworzono pionierski model zwierzęcy przedstawiający rozwój stanu zapalnego. Polegał on na obserwacji redukcji objawów rumienia indukowanego promieniowaniem ultrafioletowym na nieowłosionej skórze świnek morskich. Ciekawostką jest, że tak opracowany model był później wielokrotnie wykorzystywany w testach przedklinicznych do oceny aktywności innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Fenylobutazon, pod nazwą handlową Butazolidin, został wprowadzony na rynek farmaceutyczny w 1949 r. jako pierwszy lek szwajcarskiej firmy Novartis [16].

Celem poprawienia tolerancji fenacetyny, firma Bayer we współpracy z wybitnym farmakologiem Joseph'em von Mering'em prowadziła badania nad właściwościami jednego z jej metabolitów – paracetamolu. Niestety w przeprowadzonych w 1893 r. eksperymentach, choć wykazano skuteczność przeciwgorączkową badanej substancji, to jednak stwierdzono również jej zdolność do wywoływania methemoglobinemii. Przypuszcza się, że te błędne, jak się później okazało, obserwacje mogły być spowodowane obecnością zanieczyszczeń produkcyjnych w próbkach paracetamolu, głównie 4-aminofenolu. Tym niemniej z uwagi na bardzo wysoką reputację Meringa, nikt w tym czasie nie miał odwagi zakwestionować jego spostrzeżeń i w rezultacie działania marketingowe firmy Bayer w pierwszej połowie XX w. skupiły się na fenacetynie. Dopiero w 1946 r. amerykańscy naukowcy Flinn i Brodie z Uniwersytetu Columbia w stanie Nowy Jork przeprowadzili ponowną serię badań ostatecznie potwierdzając bezpieczeństwo i skuteczność stosowania paracetamolu. I tak, nowy lek został wprowadzony na rynek przez Brytyjską

firmę Sterling-Winthrop w 1956 r. pod nazwą handlową Panadol. Reklamowany był jako bezpieczny dla dzieci, osób z chorobą wrzodową oraz osób nietolerujących aspiryny. Nie były natomiast jeszcze dostępne jego dane toksykologiczne dotyczące uszkodzenia wątroby w wyniku zatrucia lub przedawkowania. Aktualnie Panadol jest własnością firmy GSK. Z kolei fenacetynę na początku lat 50. XX w. zaczęto wycofywać z obrotu z uwagi na działanie nefrotoksyczne [26].

Punktem zwrotnym w historii salicylanów natomiast był rok 1897, w którym Felix Hoffman (chemik z firmy Bayer) zsyntezował czysty i stabilny chemicznie kwas acetylosalicylowy w skali przemysłowej, wykorzystując w tym celu reakcję kwasu salicylowego z bezwodnikiem kwasu octowego w obecności kwasu fosforowego (**rycina 2**). Ciekawostką jest fakt, że motywacją do prowadzenia badań w tym kierunku była nietolerancja kwasu salicylowego u jego ojca, cierpiącego z powodu bólu reumatycznego. Uzyskany produkt nazwano aspiryną (A – acetyl, **Sp**irea – *Spirea ulmaria*, wiązówka błotna, z kwiatów której wiele lat wcześniej wyizolowano aldehyd salicylowy) i był on lepiej tolerowany przez pacjentów niż kwas salicylowy. Nowy lek wprowadzono na rynek w 1899 r. jako pierwszy w historii medycyny, całkowicie syntetycznie wyprodukowany analgetyk, początkowo w formie proszku, a pięć lat później pod postacią tabletki. To doniosłe wydarzenie zostało później okrzyknięte początkiem ery nowoczesnego przemysłu farmaceutycznego [2, 11, 12, 14, 15]. Godnym uwagi jest również fakt, że jedenaście dni po pierwszej udanej acetylacji kwasu salicylowego, Felix Hoffman przeprowadził podobną modyfikację cząsteczki morfiny, uzyskując diacetylmorfinę, czyli heroinę [14]. Firma Bayer rozpoczęła równoległą komercjalizację obydwu leków, przy czym początkowo większe działania marketingowe skierowała na sprzedaż heroiny, a nie aspiryny. Sądzono bowiem, że nowy, półsyntetyczny opioid działa silniej od aspiryny, a przy tym nie wywołuje uzależnienia takiego jak morfina. Jednakże weryfikacja działań niepożądanych heroiny spowodowała, że już w 1913 r. firma wycofała się z jej wytwarzania [14]. W międzyczasie Bayer zaczął wiązać coraz większe nadzieje biznesowe ze sprzedażą aspiryny, dlatego bardzo szybko doprowadził do zastrzeżenia nazwy handlowej „Aspirin” (1899 r.) oraz do opatentowania procesu jej wytwarzania w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii (1900 r.). Ochrony patentowej odmówiono natomiast w Niemczech z uwagi na niedostateczną innowacyjność zgłoszonego wynalazku. Kwas acetylosalicylowy był przecież już wcześniej otrzymany na drodze syntezy wg Krauta [1, 11, 14]. Z podobnych względów brytyjski patent

został unieważniony w 1905 r. Tym niemniej popularność aspiryny w społeczeństwach europejskich i amerykańskim była bardzo duża, a sprzedaż wciąż rosła. Polecali ją m.in. słynny śpiewak operowy Enrico Caruso czy pisarz Franz Kafka, który twierdził, że lek łagodził „nieznośny ból istnienia” [11]. W 1911 r. aspiryna uzyskała status leku OTC, czyli dostępnego bez recepty, a w 1917 r. wygaś patent w USA. W tym samym roku, z przyczyn politycznych związanych z działaniami wojennymi Niemiec, firma Bayer utraciła prawa do aspiryny, nazwy firmy i znaków handlowych na terenie Stanów Zjednoczonych na rzecz amerykańskiego koncernu Sterling Products [11, 12]. Odzyskała je dopiero 75 lat później, w 1994 r., kiedy to Bayer przejął firmę Sterling i ponownie nabył prawa do sprzedaży aspiryny w tym kraju [11].

Dobitnie potwierdzono skuteczność przeciwgorączkową aspiryny w trakcie pandemii grypy, która przetoczyła się przez Europę, Azję, Afrykę i Amerykę Północną w sezonie 1918–1919. Natomiast w kolejnych latach zaczęły pojawiać się coraz częstsze doniesienia o jej działaniach niepożądanych. W 1938 r. Douthwaite i Lintott opublikowali w prestiżowym czasopiśmie „The Lancet” dowody wskazujące na zależne od aspiryny uszkodzenia błony śluzowej żołądka [11, 27]. Następnie, w roku 1940 Link zasugerował w swoim artykule opublikowanym w JAMA [11, 28], że lek ten zwiększa ryzyko krwawień i z tego powodu zalecał ostrożność w jego stosowaniu. Lata 40. i 50. XX w. to okres, w którym przeprowadzono również kolejne badania kliniczne z wykorzystaniem aspiryny. Zaobserwowano w nich korzystne działanie tego leku w profilaktyce zakrzepicy naczyń wieńcowych [11, 29–31]. W 1967 r. wyjaśniono, że efekt ten wynika z hamowania agregacji płytek [11, 32]. Równoległe wciąż badana była aktywność przeciwzapalna zarówno aspiryny, jak i pozostałych analgetyków będących w użyciu klinicznym (pirazolony oraz tych pozostających wciąż w fazie rozwoju (opisanych w kolejnym rozdziale niniejszego artykułu). Działanie tzw. leków aspirynopodobnych (bo tak je wówczas określano) różnicowano między innymi z efektem przeciwzapalnym leków steroidowych, takich jak hydrokortyzon, głównie z uwagi na wielokierunkową aktywność tych drugich oraz ich dużo szerszy wachlarz działań niepożądanych. Wyraźne odmienne działanie wymienionych dwóch klas leków wymagało ich jednoznacznego rozdzielenia w systematyce farmakologicznej. Stąd w 1960 r., w kontekście leków podobnych do aspiryny, po raz pierwszy użyte zostało określenie „niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ)” w trakcie przemówienia profesora Michael’a W. Whitehouse’a, podczas pierwszego Międzynarodowego Kongresu Endokrynologicznego w Kopenhadze [33].

Poszukiwania nowych związków przeciwzapalnych

Ciągła konkurencja na rynku leków przeciw-bólowych doprowadziła do intensyfikacji prac badawczo-rozwojowych w sektorze farmaceutycznym, mających na celu opracowanie nowych cząsteczek NLPZ o dużej skuteczności analgetycznej i jeszcze lepszej tolerancji (**rycina 3**). W toku badań laboratoryjnych, prowadzonych przez brytyjską firmę Boots pod kierownictwem John'a Nicholson'a i Stuart'a Adamsa'a odkryto, że właściwości przeciwzapalne kwasu salicylowego wynikają z obecności ugrupowania karboksylowego w pozycji *orto* względem grupy fenolowej. W związku z tym w 1961 r. zsyntezowano i wstępnie przetestowano ok. 6 tys. pochodnych kwasu arylopropionowego, przy czym do badań klinicznych zakwalifikowano jedynie pięć cząsteczek. Cztery z nich wykazywały istotną aktywność farmakologiczną, ale tylko jeden, oznaczony kodem 13621, nie wywoływał istotnych działań niepożądanych – był to ibuprofen. Charakteryzował się on znacznie silniejszym działaniem przeciwzapalnym w porównaniu do aspiryny i szybko został bardzo popularnym lekiem przeciwbólowym, sprzedawanym od 1969 r. pod nazwą Brufen [2, 11, 34–37]. Ibuprofen stał się prototypem kolejnych pochodnych kwasu arylopropionowego, które zaczęły pojawiać się w niedługim czasie: ketoprofen (Orudis, firmy Rhône-Poulenc) w 1973 r., diklofenak (Voltaren, firmy Ciba-Geigy – dzisiejszy Novartis, jako pochodna kwasu arylooctowego) w 1973 r., naproksen (Naprosyn, firmy

Syntex) w 1976 r. oraz flurbiprofen (firmy Boots) w 1977 r.

Drugi nurt badań rozwojowych nad lekami przeciwzapalnymi z grupy NLPZ skupił się wokół dwóch zwierzęcych modeli stanu zapalnego. Pierwszy z nich opracowany został przez Charles'a Winter'a (firma Merck Sharp and Dohme), a jego zasadą był pomiar stopnia zahamowania wzrostu tkanki ziarnicznej u szczurów. Drugi to model obrzęku łap zwierząt doświadczalnych wywołany karagenem. Badania przedkliniczne z wykorzystaniem zwierząt w tym zakresie przyczyniły się do powstania nowej grupy leków przeciwzapalnych – pochodnych kwasu octowego, z których pierwszą była indometacyna, zsyntezowana w 1963 r. w Stanach Zjednoczonych i zatwierdzona przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w 1965 r. [38]. Jej silne działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe było bardzo istotnym osiągnięciem w dziedzinie reumatologii. Przez długi czas służyła ona jako kliniczny standard terapii schorzeń reumatycznych, a także stanowiła narzędzie do badań nad istotą stanu zapalnego [39]. Dziewięć lat później (1972 r.) w ramach kontynuacji programu badań nad pochodnymi kwasu octowego zsyntezowano i wprowadzono do użycia sulindak [40].

W 1962 r. firma Pfizer, z Joseph'em G. Lombardino na czele, poszukując innowacyjnej struktury związku o właściwościach kwasowych i bez ugrupowania karboksylowego, rozpoczęła osiemnastoletni program badań nad pochodnymi kwasu enolowego, owocem którego było zarejestrowanie w 1980 r. piroksydamu (Feldene). Dwa lata później we Francji

Rycina 3. Nieselektywne inhibitory COX wprowadzone do obrotu w drugiej połowie XX w.

Figure 3. Non-selective COX inhibitors introduced to the market in the second half of the XXth century.

zatwierdzono kolejny lek z tej grupy, opracowany przez firmę Roche – tenoksylam (Mobiflex). Z kolei w 1995 r. w Niemczech wprowadzono na rynek meloksylam (Mobic) firmy Boehringer-Ingelheim. Wszystkie wymienione oksykamy są do dziś stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i choroby zwyrodnieniowej stawów [16].

W drugiej części niniejszego artykułu omówione zostaną odkrycia dotyczące mechanizmu powstawania stanu zapalnego oraz farmakodynamiczne aspekty działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Przedstawiony zostanie również ciąg wydarzeń prowadzący do wynalezienia i sukcesu koksylów, czyli selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2 oraz ich późniejszego upadku. Wreszcie wskazane zostaną aktualne kierunki rozwoju w obszarze niesteroidowych leków przeciwzapalnych i innych inhibitorów cyklooksygenazy.

Otrzymano: 2019.04.12 · Zaakceptowano: 2019.04.26

Piśmiennictwo

- Hilgier M.: Historia i leczenie bólu przewlekłego [The history of the treatment of chronic pain]. *Nowa Med.* 2001, 2: 1–7. <http://www.czytelniamedyczna.pl/1628,historia-i-leczenie-bolu-przewleklego.html> (dostęp: 20.01.2019).
- Głowczewska-Seidlecka E., Mądra-Gackowska K., Nowacka K., Kędziora-Kornatowska K.: Historia i rozwój leczenia bólu – przegląd wiedzy na temat postępowania analgetycznego od starożytności do czasów współczesnych [History and development of pain treatment – the literature review about analgetic procedures from antiquity to present day]. *J Educ Heal Sport* 2016, 6(9): 479–488.
- Baob K.L.: A re-evaluation of the taxonomic affinities of the early Homo cranium KNM-ER 42700. *J Hum Evol.* 2008, 55(4): 741–746.
- Dunsworth H.M.: Origin of the Genus Homo. *Evol Educ Outreach.* 2010, 3(3): 353–366.
- Kimbel W.H.: Chapter 4: The Origin of Homo. W: Grine F.E., Fleagle J.G., Leakey R.E. *The First Humans – Origin and Early Evolution of the Genus Homo. Vertebrate Paleobiology and Paleoanthropology.* Dordrecht: Springer Science+Business Media B.V. 2009: 31–37.
- Spoor F., Leakey M.G., Gathogo P.N. i wsp. Implications of new early Homo fossils from Ileret, east of Lake Turkana, Kenya. *Nature* 2007, 448(7154): 688–691.
- Garnuszewski Z.: Akupunktura we współczesnej medycynie. Tom I. *Amber.* 1996.
- Garnuszewski Z.: *Renesans akupunktury.* Wydawnictwo „Sport i Turystyka”. 1988.
- Lee E.J., Frazier S.K.: The Efficacy of Acupressure for Symptom Management: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage.* 2011, 42(4): 589–603.
- White A.: A brief history of acupuncture. *Rheumatology* 2004, 43(5): 662–663.
- Hawkey C.J.: COX-2 chronology. *Gut.* 2005, 54(11): 1509–1514.
- Bayer AG Consumer Care Business Group. 100 Years of Aspirin. *Leverkusen;* 1997.
- Stone E.: An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues. In a Letter to the Right Honourable George Earl of Macclesfield, President of R. S. from the Rev. Mr. Edmund Stone, of Chipping-Norton in Oxfordshire. *Philos Trans R Soc London.* 1763, 53(1763): 195–200.
- Rainsford K.D.: History and development of the salicylates. In: Rainsford KD, ed. *Aspirin and the Salicylates.* 1st ed. London: Butterworth & Co. (Publishers) Ltd. 1984: 1–12.
- Rao P., Knaus E.E.: Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci.* 2008, 11(2): 81–110.
- Brune K., Hinz B.: The discovery and development of antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 2004, 50(8): 2391–2399.
- Domżał T.M.: Ból – podstawowy objaw w medycynie. *PZWL* 1996.
- Jaroszyński J., Hilgier M.: *Leczenie bólów nowotworowych.* Czelej 1997.
- Sternbach R.A.: Survey of pain in the United States: The Nuprin Pain Report. *Clin J Pain.* 1986, 2(1): 49–53.
- Chłopiński R., Gryglewski J.: W Poszukiwaniu lepszego aspiryny. *Medycyna po dyplomie* 2000.
- Newman D.J., Cragg G.M.: Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *J Nat Prod.* 2012, 75(3): 311–335.
- Daszkiewicz P.: Drzewo chinowe – historia widziana z francuskiej perspektywy [The Cinchona Tree's history as seen from a French perspective]. *Rocz Pol Tow Dendrol.* 2012, 60: 43–48.
- Kolbe H.: Ueber eine neue Darstellungsmethode und einige bemerkenswerte Eigenschaften der Salicylsäure. *J für Prakt Chemie* 1874, 10(1): 89–112.
- Brune K., Renner B., Tieggs G.: Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain.* 2015, 19(7): 953–965.
- Beer J.J.: *The Emergence of the German Dye Industry.* Tom XLIV. Urbana: University of Illinois Press. 1959.
- OICPC Therapeutic Highlights. *Prog Palliat Care.* 2000, 8(4): 198–202.
- Douthwaite A.H., Lintott G.A.M.: Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. *Lancet* 1938, 232(6013): 1222–1225.
- Mueller R.L., Scheidt S.: History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. *Circulation* 1994, 89(1): 432–449.
- Gibson P.C.: Aspirin in the treatment of vascular diseases. *Lancet* 1949, 2(6591): 1172–1174.
- Craven L.L.: Acetylsalicylic acid, possible preventive of coronary thrombosis. *Ann West Med Surg.* 1950, 4(2): 95.
- Craven L.L.: Experiences with aspirin (Acetylsalicylic acid) in the nonspecific prophylaxis of coronary thrombosis. *Mississippi Val Med J (Quincy, Ill).* 1953, 75(1): 38–44.
- O'Brien J.R.: Effects of salicylates on human platelets. *Lancet (London, England)* 1968, 1(7546): 779–783. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(68\)92228-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(68)92228-9).
- Buer J.K.: Origins and impact of the term 'NSAID.' *Inflammopharmacology* 2014, 22(5): 263–267.
- Adams S.: The discovery of Brufen. *Chem Br.* 2018, 23: 1193–1195.
- Rainsford K.D.: History and development of ibuprofen. In: *Ibuprofen: A Critical Bibliographic Review.* 1999: 1–22.
- Lide D.R., Haynes W.M. *CRC Handbook of Chemistry and Physics.* 90th ed. Boca Raton, FL: CRC Press 2009.
- Jasani M.K., Downie W.W., Samuels B.M., Buchanan W.W.: Ibuprofen in rheumatoid arthritis. Clinical study of analgesic and anti-inflammatory activity. *Ann Rheum Dis.* 1968, 27(5): 457–462.
- Dudley Hart F.D., Boardman P.L.: Indomethacin: A New Non-steroid Anti-inflammatory Agent. *BMJ* 1963, 2(5363): 965–970.
- Międzybrodzki R.: Kierunki poszukiwań i zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych [Trends in nonsteroidal anti-inflammatory drug development and application]. *Postep Hig Med Dosw.* 2004, 58: 438–448.
- Shen T.Y.: Discovery of Sulindac, a Reversible Prodrug, as a Second-Generation Indomethacin [W] Merluzzi V.J., Adams J. *The Search for Anti-Inflammatory Drugs.* Boston, MA: Birkhäuser Boston 1995: 105–128.