Od kory wierzby do koksylbów: rys historyczny i nowatorskie zastosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Część II

Miłosz Regulski¹, Katarzyna Regulska², Bartosz Karolak³, Beata Stanisław⁴, 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

Wstęp

Odkrycie i komercjalizację niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) można uznać za kamień milowy w rozwoju medycyny i przemysłu farmaceutycznego. Pierwszy syntetyczny lek z tej grupy – aspiryna (wprowadzona do obrotu w 1899 r.) udowodniła, że towarzyszący wielu chorobom ból można łatwo i skutecznie leczyć, istotnie podnosząc jakość życia wielu milionów ludzi na całym świecie. Kliniczny i marketingowy sukces aspiryny stał się impulsem do rozwoju chemii medycznej i farmacji przemysłowej na przełomie XIX i XX wieku, który spowodował przesunięcie ciężaru produkcji leków z aptek do fabryk. Taka tendencja istotnie zwiększyła możliwości dokonania kolejnych spektakularnych odkryć w dziedzinie farmakologii bólu. W poprzedniej części tego artykułu omówiono historię farmakoterapii bólu i stanu zapalnego w kontekście odkrycia i rozwoju NLPZ w okresie od starożytności do lat 60. XX w. Jednakże oś czasu przedstawiająca ścieżkę ewolucji niesteroidowych leków przeciwzapalnych wskazuje wyraźnie, że do tamtego czasu, choć dysponowano już dosyć szeroką gamą leków przeciwbólowych, tak naprawdę niewiele wiedziano na temat patomechanizmu bólu i stanu zapalnego oraz związanych z tym farmakodynamicznych aspektów działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (**rycina 1**). W niniejszej części przedstawione zostaną wydarzenia ostatnich 60 lat w historii tej najbardziej

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

Part II · The sequence of events associated with the discovery and development of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) remains in complete opposition against the modern model of research and development program for new drug candidates. In this case, it was the drug that appeared first and then its mechanism of action was described. In the previous part of this article the history of discovery of non-steroidal anti-inflammatory drugs was described covering the period from ancient times until 1960s. In this part we will discuss the historical aspects of the last 60 years, related to the discovery of the pathomechanism of pain and pharmacodynamic properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs, which contributed to the development of selective inhibitors of cyclooxygenase-2 – coxibs. The story behind these compounds has been defined by great expectations and unexpected failure, which obviously has prompted the need for further development in the field of pharmacotherapy of pain and inflammatory conditions.

Keywords: cyclooxygenase, NSAID, coxibs, cardiotoxicity.

© Farm Pol, 2019, 75(4): 201–207

popularnej i najczęściej stosowanej grupy leków, a także omówione zostaną perspektywy jej rozwoju.

Odkrycie cyklooksygenazy i wyjaśnienie mechanizmu działania NLPZ

Jak wspomniano w części I artykułu, działanie pierwszych leków z grupy NLPZ w fazie przedrejestracyjnej weryfikowane było jedynie w oparciu

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.

o modele zwierzęce oraz wyniki niewielkich prób klinicznych. Niewiele było natomiast wiadomo na temat mechanizmu ich działania. Co prawda endogenne hormony zwane prostaglandynami znane były już od 1930 r., kiedy to szwedzki fizjolog Ulf von Euler zidentyfikował je w męskim nasieniu i opisał jako czynniki wywołujące skurcz mięśni gładkich oraz macicy. Jednakże przez dwie kolejne dekady nie były znane ani szlak ich biosyntezy, ani funkcja fizjologiczna, a co więcej, nikt nie wiązał ich aktywności z działaniem jakiegokolwiek klasy leków. Dopiero w latach 50. XX w. inny szwedzki naukowiec Sune K. Bergström badając różnorodne modele zwierzęce zdołał wyizolować, oczyścić oraz zidentyfikować strukturę dwóch typów prostaglandyn, wskazując jednocześnie, że w organizmach żywych powstają one w wyniku przemian wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Dokładny mechanizm biosyntezy prostaglandyn został jednak wyjaśniony dopiero w 1967 r. przez Bergström'a i jego współbadacza Bengta Samuelsson'a. Udowodnili oni, że pierwotnymi produktami utleniania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, mianowicie kwasu arachidonowego, są bicykliczne endonadtlenki, z których w reakcjach następczych powstają prostaglandyny i inne związki, a reakcje tego typu zachodzą w wielu tkankach ciała, nie tylko w prostacie jak dotychczas sądzono. Enzym, który katalizuje reakcję cyklooksygenacji kwasu arachidonowego do cyklicznego endonadtlenku PGG_2 , a następnie peroksydacji PGG_2 do prostaglandyny PGH_2 , został nazwany syntazą prostaglandyny H_2 lub „**cyklooksygenazą**” (COX). Biologiczna aktywność COX została ostatecznie potwierdzona w 1973 r., kiedy to po raz pierwszy wyizolowano endonadtlenki prostaglandyn [1, 2].

W początkowym etapie prac badawczych nad prostaglandynami ich aktywność biologiczna nie była kojarzona z działaniem NLPZ. Właściwą interpretację danych doświadczalnych utrudniało bowiem bardzo niskie stężenie oraz duża niestabilność tych związków w płynach ustrojowych [3]. Przełomowy okazał się jednak rok 1971, w którym brytyjski farmakolog Sir John Vane wykazał, że leki przeciwzapalne z grupy NLPZ hamują syntezę prostaglandyn, co warunkuje ich efekt farmakologiczny [4–6]. Odkrycie to miało ogromne znaczenie dla późniejszego rozwoju nauk medycznych, dlatego cała trójka współbadaczy Vane, Bergström i Samuelsson za prace nad aktywnością i znaczeniem cyklooksygenazy, prostaglandyn i ich substancji pokrewnych zostali uhonorowani w 1982 r. Nagrodą Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii [7]. Z kolei w 1992 r., czyli dziesięć lat po tym doniosłym wydarzeniu, wreszcie w sposób szczegółowy wyjaśniono mechanizm działania NLPZ. Wykazano bowiem, że leki te konkurują z kwasem

arachidonowym o miejsca wiązania z centrum aktywnym COX, blokując tym samym dostęp podstawowego substratu do centrum katalitycznego tego enzymu [4, 8]. Natomiast dwa lata później, w 1994 r. Picot i wsp. po raz pierwszy opisali strukturę COX-1 za pomocą krystalografii rentgenowskiej [4, 9].

Selektywne inhibitory COX-2

W latach 70. i 80. XX w. medycyna dysponowała już kilkoma klasami skutecznych leków z grupy NLPZ, do których należały salicylany, pochodne kwasu arylooctowego (indometacyna), pochodne kwasu arylopropionowego (ketoprofen, ibuprofen i inne) oraz pochodne kwasów enolowych (pirazolony i oksykamy). O ile ich działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe uznawane było już wtedy za zadowalające, o tyle wyzwaniem nadal pozostawało ograniczenie ich toksyczności żołądkowo-jelitowej, nerkowej oraz tej związanej z układem krzepnięcia. Przełom w tym zakresie przyniósł rok 1989, w którym zespół badaczy pod kierownictwem Philip'a Needleman'a z firmy Monsanto odkrył drugą izoformę COX. Indukcja jej biosyntezy oraz wtórny wzrost aktywności okazały się stanowić specyficzną odpowiedź organizmu na bodziec prozapalny, np. bakteryjny lipopolisacharyd. Stąd, w odróżnieniu od znanej już formy konstytutywnej (COX-1), nową, indukowaną postać nazwano **cyklooksygenazą-2** (COX-2) [4, 10]. W tym samym roku grupa badaczy prof. Daniela L. Simmonsa z Brigham Young University (BYU) w Utah (USA) zidentyfikowała gen COX-2 [4, 10, 11]. Poznanie roli obydwu izoform COX w homeostazie umożliwiło dokładniejszy opis mechanizmów związanych z powstawaniem ognisk zapalnych w organizmie. Dane te z kolei pozwoliły snuć dalsze przypuszczenia o tym, że to właśnie COX-2 jest odpowiedzialna za biosyntezę prozapalnych prostaglandyn, podczas gdy forma konstytutywna COX-1 produkuje prostaglandyny homeostatyczne, cytoprotekcyjne względem śluzówki żołądka, regulujące agregację płytek oraz utrzymujące prawidłowy przepływ nerkowy. Postulowano zatem, że zablokowanie tworzenia tych ostatnich przez znane dotąd nieselektywne NLPZ jest główną przyczyną ich działań niepożądanych, które stanowią poważne ograniczenie w długotrwałej terapii. Oczekując zatem poprawy tolerancji leczenia stanów zapalnych, zainteresowane firmy farmaceutyczne ukierunkowały swoje badania rozwojowe na opracowanie leków, które blokowałyby selektywnie tylko COX-2. Bardzo pomocna w tym zakresie okazała się publikacja autorstwa Luong C i wsp. z 1996 r., w której po raz pierwszy opisano strukturę krystaliczną formy indukowanej COX [4, 5, 12]. Umożliwiło to identyfikację różnic w budowie

znanych izoform cyklooksigenazy oraz wskazało tym samym możliwe kierunki poszukiwań. Na podstawie zapisów dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego stwierdzono bowiem, że centrum aktywne COX-2, czyli domniemany punkt uchwytu wybiórczych inhibitorów, jest większe o około 17% i ma bardziej hydrofilowy charakter w porównaniu do COX-1. W związku z tym spektrum jego substratów jest poszerzone o związki cechujące się obecnością dużych, bardziej hydrofilowych ugrupowań chemicznych, łatwo wpasowujących się do szerszego miejsca katalitycznego COX-2, ale nie mieszczących się już w centrum aktywnym COX-1 [13, 14].

W roku 1991 BYU i Monsanto nawiązały współpracę celem wdrożenia projektu badawczego obejmującego opracowanie nowej klasy leków [4, 8, 15]. Związkiem prototypowym dla przyszłych selektywnych inhibitorów COX-2 była cząsteczka o nazwie DuP-697, należąca do grupy diarylowych heterocykli, zawierających ugrupowanie *cis*-stilbenu, które w badaniu SAR (ang. *structure-activity relationship*) okazało się niezbędnym elementem budowy warunkującym wybiórczość wobec COX-2. Co więcej, dodatkowemu zwiększeniu powinowactwa do COX-2 sprzyjała obecność podstawników w pierścieniu aromatycznym, które stanowiły zawadę steryczną dla COX-1 [16, 17]. Efektem intensywnych badań rozwojowych było opracowanie w 1993 r. celekoksylu – pierwszego selektywnego inhibitora COX-2, którego badania kliniczne rozpoczęto w 1995 r., a trzy lata później Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) wydała pozwolenie na jego dopuszczenie do obrotu w Stanach Zjednoczonych pod nazwą handlową Celebrex (obecnie własność firmy Pfizer) [4, 5, 18]. Drugim przedstawicielem klasy selektywnych inhibitorów COX-2 (tzw. koksylów), opracowywanym równolegle z celekoksylem, był rofekoksyl firmy Merck, wprowadzony na rynek w 1999 r. pod nazwą handlową VIOXX [4, 5, 19].

W kolejnych latach zaczęły pojawiać się wyniki licznych badań klinicznych, które wskazywały na skuteczność koksylów w leczeniu bólu oraz ostrych i przewlekłych stanów zapalnych. Co więcej, w przeciwieństwie do nieselektywnych inhibitorów COX i zgodnie z oczekiwaniami, koksyle wywoływały mniej działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego, przede wszystkim mniej owrzodzeń przełyku, żołądka i dwunastnicy oraz mniej krwawień (badania CLASS oraz VIGOR z zastosowaniem ponadterapeutycznych dawek) [4, 20–24]. Brak niekorzystnego wpływu na przewod pokarmowy sprawił również, że skuteczność i bezpieczeństwo koksylów zaczęto badać pod kątem innych wskazań, takich jak np. analgezja pooperacyjna [4, 25]. Niestety, już w początkowych latach

ich stosowania (1998–2000 r.) zaczęły pojawiać się także pierwsze doniesienia o negatywnym wpływie nowej klasy leków na układ sercowo-naczyniowy. W badaniu VIGOR zaobserwowano, że w grupie pacjentów przyjmujących rofekoksyl częstość występowania zawałów serca była dwukrotnie większa niż u pacjentów stosujących naproksen [4, 5, 23]. Ponadto w 1999 r. pojawiły się badania, w których wykazano, że wybiórcze inhibitory COX-2 prawie całkowicie hamują syntezę prostacykliny (PGI₂) w śródbłonku naczyń krwionośnych, co w konsekwencji może zwiększać ryzyko zakrzepów oraz wtórnych incydentów sercowo-naczyniowych [4, 26]. Wbrew tym negatywnym sygnałom ze świata nauki firmy Monsanto oraz Merck wciąż prowadziły intensywną i bardzo kosztowną kampanię reklamową, skierowaną bezpośrednio do pacjenta, co w rezultacie spowodowało gwałtowny wzrost sprzedaży koksylów w Stanach Zjednoczonych w 2000 r. [4, 5, 27].

W latach 2001–2003 Europejska Agencja Leków (EMA) dopuściła do obrotu kolejne selektywne inhibitory COX-2: parekoksyl (Dynastat, firmy Pfizer), waldekoksyl (Bextra, firmy Pharmacia), etorykoksyl (Arcoxia, firmy MSD) i lumirakoksyl (Prexige, firmy Novartis). Spośród nich amerykańska FDA zatwierdziła tylko waldekoksyl. Natomiast kolejny rok – 2004, okazał się być kluczowym dla dalszego losu tej klasy leków. Wtedy to właśnie opublikowano wyniki dużego badania klinicznego TARGET (18500 uczestników) [4, 28, 29] oraz badania APPROV [4, 30]. W pierwszym z nich stwierdzono, że lumirakoksyl ponad 4-krotnie rzadziej powodował owrzodzenia przewodu pokarmowego w porównaniu do ibuprofenu oraz naproksenu, ale jednocześnie częściej niż naproksen powodował zawały serca. Natomiast w drugim badaniu w grupie pacjentów otrzymujących rofekoksyl incydenty zawału serca występowały dwa razy częściej niż w grupie kontrolnej otrzymującej placebo. W rezultacie sprzedaż koksylów drastycznie spadła, a Merck jeszcze w tym samym roku wycofał VIOXX z obrotu [5, 31]. Później pojawiły się kolejne dane wskazujące na kardiotoksyczność i hepatotoksyczność koksylów, co w konsekwencji doprowadziło do wycofania z rynku w 2005 r. waldekoksylu [5, 32] oraz lumirakoksylu w 2007 r. [5, 33]. W obrocie natomiast nadal dostępne są celekoksyl, etorykoksyl oraz parekoksyl (**rycina 2**) [4, 18].

Perspektywy rozwoju NLPZ

Aktualnie medycyna dysponuje szeroką gamą leków z grupy NLPZ, które przedstawione zostały w **tabeli 1**, z uwzględnieniem ich selektywności względem COX.

Rycina 2.
Koksyby – obecnie stosowane oraz wycofane z obrotu.

Figure 2.
Coxibs – currently in use and withdrawn from the market.

Klasycznie stosowane są one w leczeniu chorób reumatoidalnych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, gorączce reumatycznej czy ostrym napadzie dny moczanowej. Mają także ugruntowane zastosowanie w terapii przeciwgorączkowej i przeciwbólowej jako leki sklasyfikowane na pierwszym stopniu drabiny analgetycznej. Ponadto, aspiryna działa przeciwzakrzepowo, co wykorzystywane jest w profilaktyce zakrzepicy naczyń wieńcowych oraz miejscowo keratolitycznie. Z kolei w neonatologii NLPZ podawane są w celu zamknięcia przetrwałego przewodu tętniczego Botalla u wcześniaków. Dalsze perspektywy rozwoju omawianej grupy leków koncentrują się wokół dwóch zasadniczych kwestii, tj.: poszukiwania nowatorskich zastosowań dla znanych już leków oraz poszukiwania nowych związków o lepszym profilu bezpieczeństwa [34].

Pierwszy nurt ewolucyjny pojawił się na początku XXI w., który przyniósł nowe teorie na temat potencjalnego zastosowania inhibitorów COX w terapii onkologicznej. Wyniki badań klinicznych oraz epidemiologicznych wskazywały na istotny związek pomiędzy przewlekłym stanem zapalnym a rozwojem wielu chorób nowotworowych, jak np. rak jelita grubego, rak wątrobowokomórkowy, rak szyjki macicy czy rak piersi. W związku z powyższym przeprowadzono szereg prób klinicznych (większość z zastosowaniem wysokich dawek NLPZ) i w niektórych przypadkach rzeczywiście udało się potwierdzić korzystny wpływ inhibitorów COX (głównie aspiryny) w prewencji nowotworów [4, 35]. Istotnym

również jest fakt, że w jednym z badań z użyciem celekoksybu wykazano zmniejszoną częstość występowania polipów u pacjentów z rodzinną polipowatością gruczołkową jelita grubego [9, 36, 37]. W oparciu o te dane, w 2003 r. firma Pfizer zarejestrowała w Europie produkt Onsenar na bazie celekoksybu, ale pięć lat później wycofała go z rynku

Tabela 1. Klasyfikacja NLPZ na podstawie selektywności oraz struktury chemicznej.

Table 1. NSAID classification based on selectivity and chemical structure.

Nieselektywne inhibitory COX-1 i COX-2	
Pochodne kwasu salicylowego:	kwas acetylosalicylowy, kwas salicylowy, salicylan sodu, salicylan metylu, salicylan dietyloaminy, salicylan fenylu (salol), salicylan choline, salicylamid, salsalat, diflunisal
Pochodne kwasu indolo- i indenooctowego:	indometacyna, acemetacyna, oksametacyna, sulindak
Pochodne kwasu fenyllooctowego:	diklofenak, acekllofenak
Pochodne kwasu antranilowego:	kwas mefenamowy, kwas mekllofenamowy, kwas tolfenamowy, kwas flufenamowy, etofenamat
Pochodne kwasu pirollooctowego:	tolmetin, ketorolak
Pochodne kwasu fenylloooksooctowego:	fenbufen
Pochodne kwasu arylopropionowego:	ibuprofen, naproksen, ketoprofen, fenoprofen, flurbiprofen, kwas tiaprofenowy
Pochodne pirazolonu:	fenyllobutazon, oksyfenbutazon, propyfenazon, metamizol
Oksykamy:	piroksydam, tenoksydam, lornoksydam
Preferencyjne inhibitory COX-2 (5–50x silniej hamują COX-2 niż COX-1)	
nabumeton, nimesulid, etodolak, meloksydam	
Selektywne inhibitory COX-2 (>50x silniej hamują COX-2 niż COX-1)	
celekoksyb, etorykoksyb, parekoksyb	

z uwagi na brak wystarczających danych potwierdzających korzyść kliniczną. Tym niemniej Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, ang. *European Society for Medical Oncology*) nadal zaleca stosowanie celekoksylu w profilaktyce i leczeniu rodzinnej polipowatości gruczolakowatej [37].

Z innych alternatywnych zastosowań warto nadmienić, że istnieją i wciąż są weryfikowane hipotezy o możliwym prewencyjnym wpływie wybiórczych inhibitorów COX na rozwój chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera i choroba Parkinsona. Ich potencjalne korzystne działanie wynika prawdopodobnie z jednej strony z ich ogólnego działania przeciwzapalnego hamującego neurodegenerację indukowaną wiekiem i neurotoksynami, a z drugiej z niezależnego od COX zmniejszania zawartości amyloidogennego białka Ab42 w mózgu [38]. Oprócz tego, sądzi się, że inhibitory COX-2 mogą wpływać na funkcje układu serotonergicznego poprzez nasilenie przekazywania serotoniny w mózgowiu, co mogłoby mieć wpływ na efekt przeciwdepresyjny [39]. Powyższe przypuszczenia nie zostały jednak jak dotąd potwierdzone w badaniach klinicznych.

Druga ścieżka rozwojowa NLPZ skupiła się wokół zmniejszenia ich toksyczności narządowej. Niestety idea wybiórczego hamowania COX-2 ostatecznie nie sprawdziła się w kontekście gwarancji bezpieczeństwa terapii, szczególnie w perspektywie wieloletniej. Dlatego wciąż trwają prace ukierunkowane na stworzenie nowych leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych, które byłyby lepiej tolerowane przez pacjentów. Tego rodzaju cząsteczek poszukuje się m.in. wśród pochodnych *trans*-stilbenu. Najbardziej znanymi przedstawicielami tej grupy są *trans*-resweratrol oraz jego hydroksylowe pochodne i metabolity. *trans*-Resweratrol w badaniach *in vitro* wykazywał nieselektywną zdolność do hamowania aktywności COX-1 i COX-2 [40, 41], ale oprócz tego cechował się działaniem cytotoksycznym wobec komórek nowotworowych i właściwościami kardioprotekcyjnymi [41]. Natomiast hydroksylowe pochodne charakteryzowały się zdolnością do silnego i selektywnego hamowania COX-2, jak również wykazywały aktywność przeciwnowotworową [41, 42]. Przywołana klasa związków, pomimo dużej nadziei z nią związanej, wciąż wymaga dalszego, intensywnego rozwoju. Aktualnie znajduje się na etapie testów laboratoryjnych *in vitro*. W przyszłości jednak związki te mogłyby stanowić alternatywę wobec obecnie stosowanych inhibitorów COX, zarówno w odniesieniu do terapii stanów zapalnych, jak również w profilaktyce i terapii onkologicznej [43].

Dodatkowo w fazie rozwoju nadal pozostają związki takie jak likofelon, które są podwójnymi inhibitorami COX i 5-lipoksygenazy, czyli enzymu

uczestniczącego w procesie tworzenia wrzodów żołądka oraz biorącego udział w układowej odpowiedzi alergicznej. Z danych literaturowych wynika, że działanie przeciwzapalne likofelonu jest porównywalne z naproksenem i celekoksylem, a przy tym cechuje się on mniejszą liczbą działań niepożądanych, przede wszystkim ze strony przewodu pokarmowego. Niestety, pomimo obiecujących wyników badań klinicznych III fazy, substancja ta nie została do tej pory zgłoszona do procedur rejestracyjnych. Podobny profil bezpieczeństwa i skuteczności wykazują inne związki z klasy tzw. NO-NLPZ, które w rzeczywistości są prolekami klasycznych NLPZ, takich jak np. aspiryna, diklofenak, ketoprofen, czy flurbiprofen. Cechą charakterystyczną ich budowy jest połączenie reszty azotanowej ($-ONO_2$) z lekiem wyjściowym za pomocą wiązania estrowego. Dzięki takiej konstrukcji, w wyniku przemian metabolicznych *in vivo*, uwolniony zostaje NLPZ oraz cząsteczka tlenku azotu, która działa cytoprotekcyjnie względem śluzówki żołądka [34]. Z tej grupy w najbardziej zaawansowanym stadium procedur rejestracyjnych jest aktualnie NO-naproksen, znany jako Naproxcinod, który po zakończeniu III fazy badań klinicznych u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów został w 2015 r. zgłoszony do FDA przez firmę Nicox and Fera Pharmaceuticals [44].

Podsumowanie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne należą obecnie do jednej z najszerzej stosowanych grup leków. Wiele z nich jest dostępnych w aptekach bez recepty, zapewniając łatwo dostępną i szybką terapię przeciwbólową. Wydają się one być wręcz nieodłącznym elementem współczesności. Z tego względu ciągle zgłębianie wiedzy na ich temat, począwszy od samych „korzeni”, jest uzasadnione w kontekście optymalizacji ich stosowania. Powszechność ich użycia oraz wielokierunkowy mechanizm działania również skłaniają do dalszego rozwoju, zarówno pod kątem nowatorskich zastosowań, jak i ciągłego doskonalenia już stosowanych substancji, gdyż, pomimo dość długiej i bogatej historii, wciąż nie udało się uzyskać leku idealnego, szczególnie pod względem bezpieczeństwa stosowania.

Otrzymano: 2019.04.12 · Zaakceptowano: 2019.04.26

Piśmiennictwo

1. Hamberg M., Samuelsson B.: Detection and isolation of an endoperoxide intermediate in prostaglandin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci.* 1973, 70(3): 899–903.
2. Nugteren D.H., Hazelhof E.: Isolation and properties of intermediates in prostaglandin biosynthesis. *Biochim Biophys Acta – Lipids Lipid Metab.* 1973, 326(3): 448–461.
3. Bindra S.J., Bindra R.: *Prostaglandin Synthesis*. New York: Academic Press, Inc. 1977.

4. Hawkey C.J.: COX-2 chronology. *Gut*. 2005, 54(11): 1509–1514.
5. 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.
6. Vane J.R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971, 231(25): 232–235.
7. Bergström S.K., Samuelsson B.I., Vane J.R.: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1982. The Nobel Foundation. <https://www.nobel-prize.org/prizes/medicine/1982/summary> (dostęp: 10.02.2019).
8. Lanzo C.A., Beechem J.M., Talley J., Marnett L.J.: Investigation of the binding of isoformselective inhibitors to prostaglandin endoperoxide synthases using fluorescence spectroscopy. *Biochemistry* 1998, 37(1): 217–226.
9. Picot D., Loll P.J., Garavito R.M.: The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1. *Nature* 1994, 367(6460): 243–249.
10. Fu J.Y., Masferrer J.L., Seibert K., Raz A., Needleman P.: The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem*. 1990, 265(28): 16737–16740.
11. Xie W.L., Chipman J.G., Robertson D.L., Erikson R.L., Simmons D.L.: Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci*. 1991, 88(7): 2692–2696.
12. Luong C., Miller A., Barnett J., Chow J., Ramesha C., Browner M.F.: Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. *Nat Struct Biol*. 1996, 3(11): 927–933.
13. Regulski M., Regulski K., Prukala W., Piotrowska H., Stanis B., Murias M.: COX-2 inhibitors: a novel strategy in the management of breast cancer. *Drug Discov Today* 2016, 21(4): 598–615.
14. Simmons D.L.: Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition. *Pharmacol Rev*. 2004, 56(3): 387–437.
15. Hawkey C.: COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999, 353(9149): 307–314.
16. Zarghi A., Rao P.N.P., Knaus E.E.: Design and synthesis of new rofecoxib analogs as selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: replacement of the methanesulfonyl pharmacophore by a N-acetylsulfonamido bioisostere. *J Pharm Pharm Sci*. 2007, 10(2): 159–167.
17. Zarghi A., Arfaei S.: Selective COX-2 Inhibitors: A Review of Their Structure–Activity Relationships. *Iran J Pharm Res IPR*. 2011, 10(4): 655–683.
18. Pfizer Limited. Celebrex 100mg capsule. Summary of Product Characteristics. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/14534> (dostęp: 15.02.2019).
19. FitzGerald G.A., Patrono C.: The Coxibs, Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2. *Wood AJJ, ed. N Engl J Med*. 2001, 345(6): 433–442.
20. Narumiya S., FitzGerald G.A.: Genetic and pharmacological analysis of prostanoid receptor function. *J Clin Invest*. 2001, 108(1): 25–30.
21. Hawkey C., Laine L., Simon T. i wsp.: Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Multina. Arthritis Rheum*. 2000, 43(2): 370–377.
22. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. i wsp.: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA*. 2000, 284(10): 1247–1255.
23. Bombardier C., Laine L., Reicin A. wsp.: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000, 343(21): 1520–1528.
24. Hayden M., Pignone M., Phillips C., Mulrow C.: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002, 136(2): 161–172.
25. Gilron I., Milne B., Hong M.: Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management: current evidence and future directions. *Anesthesiology* 2003, 99(5): 1198–1208.
26. Catella-Lawson F., McAdam B., Morrison B.W. i wsp.: Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999, 289(2): 735–741.
27. Rosenthal M.B., Berndt E.R., Donohue J.M., Frank R.G., Epstein A.M.: Promotion of prescription drugs to consumers. *N Engl J Med*. 2002, 346(7): 498–505.
28. Schnitzer T.J., Burmester G.R., Mysler E. i wsp.: Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004, 364(9435): 665–674.
29. Farkouh M.E., Kirshner H., Harrington R.A. i wsp.: Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004, 364(9435): 675–684.
30. Bresalier R.S., Sandler R.S., Quan H. i wsp.: Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005, 352(11): 1092–1102.
31. Merck. Merck Announces Voluntary Worldwide Withdrawal of VIOXX. www.merck.com/newsroom/press_releases/product/2004_0930.html (dostęp: 16.02.2019).
32. European Medicines Agency (EMA). EMEA/265602/2005. Public Statement on Valdyn (Valdecocib) – Withdrawal of the Marketing Authorisation in the European Union. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500018326.pdf (dostęp: 16.02.2019).
33. European Medicines Agency (EMA). Doc. Ref. EMEA/CHMP/579301/2007. European Medicines Agency Recommends Withdrawal of the Marketing Authorisations for Lumiracoxib-Containing Medicines. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500010995.pdf (dostęp: 16.02.2019).
34. Międzybrodzki R.: Kierunki poszukiwań i zastosowanie niesteroidowych leków przeciwpalnych [Trends in nonsteroidal anti-inflammatory drug development and application]. *Postępy Hig Med Dosw*. 2004, 58: 438–448.
35. Serhan C.N., Clish C.B., Brannon J., Colgan S.P., Gronert K., Chiang N.: Anti-microinflammatory lipid signals generated from dietary N-3 fatty acids via cyclooxygenase-2 and transcellular processing: a novel mechanism for NSAID and N-3 PUFA therapeutic actions. *J Physiol Pharmacol*. 2000, 51(4 Pt 1): 643–654.
36. Steinbach G., Lynch P.M., Phillips R.K.S. i wsp.: The effect of Celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 2000, 342(26): 1946–1952.
37. Balmana J., Balaguer F., Cervantes A., Arnold D.: Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2013; 24(suppl 6): vi73–vi80.
38. Moore A.H., Bigbee M.J., Boynton G.E. i wsp.: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Reconsidering the role of neuroinflammation. *Pharmaceuticals* 2010, 3(6): 1812–1841.
39. Müller N.: Anti-Inflammatory and Immune-Modulatory Therapeutic Approaches in Major Depression. In: *Systems Neuroscience in Depression*. London: Academic Press, Elsevier 2016: 115–141.
40. Zykova T.A., Zhu F., Zhai X. i wsp.: Resveratrol directly targets COX-2 to inhibit carcinogenesis. *Mol Carcinog*. 2008, 47(10): 797–805.
41. Murias M., Handler N., Erker T. i wsp.: Resveratrol analogues as selective cyclooxygenase-2 inhibitors: synthesis and structure–activity relationship. *Bioorg Med Chem*. 2004, 12(21): 5571–5578.
42. Piotrowska H., Kucinska M., Murias M.: Biological activity of piceatannol: Leaving the shadow of resveratrol. *Mutat Res Mutat Res*. 2012, 750(1): 60–82.
43. Regulski M., Piotrowska-Kempisty H., Prukala W. i wsp.: Synthesis, in vitro and in silico evaluation of novel trans-stilbene analogues as potential COX-2 inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2018, 26(1): 141–151.
44. Nicox, Fera Pharmaceuticals. Nicox and Fera Pharmaceuticals sign exclusive license agreement for Naproxen in the U.S. http://www.ferapharma.com/WYSIWYG/assets/Nicox_Fera_PR_111015.pdf (dostęp: 20.02.2019).