

Received: 2004.01.26
 Accepted: 2004.11.17
 Published: 2004.11.24

Kierunki poszukiwań i zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Trends in nonsteroidal anti-inflammatory drug development and application

Ryszard Międzybrodzki

Institut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu

Streszczenie

Poszukiwania nowych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (n.l.p.z.) już od czasu syntezy kwasu salicylowego były prowadzone jednocześnie w dwóch kierunkach: otrzymanie związków o większej sile działania przeciwzapalnego i związków o słabszych działaniach niepożądanych. W latach siedemdziesiątych XX wieku dostępnym było już kilka bardzo silnie działających klasycznych nieselektywnych n.l.p.z. ale problem ich działania toksycznego, głównie na przewód pokarmowy i nerki, wciąż pozostawał nierozwiązany. Odkrycie dwóch izoform cyklooksygenazy (COX), COX-1 i COX-2 spowodowało przełom w tej dziedzinie, gdyż umożliwiło otrzymanie tzw. koksylów, czyli n.l.p.z., które selektywnie hamują COX-2. Dzięki temu ich działanie gastrotoksyczne jest znacznie słabsze niż klasycznych nieselektywnych n.l.p.z. Inną strategią mającą na celu ograniczenie toksyczności jest zastosowanie n.l.p.z. w postaci proleki lub czystych enancjomerów, a ostatnio – klasycznych n.l.p.z. zawierających grupę chemiczną uwalniającą tlenek azotu (NO-n.l.p.z.) albo podwójnych inhibitorów cyklooksygenazy i 5-lipoksygenazy.

Zablokowanie samej syntezy prostaglandyn (PG) nie jest w stanie całkowicie zahamować złożonego procesu zapalnego, dlatego nowe związki są badane pod kątem wielokierunkowego wpływu na inne elementy jego mechanizmu np. tworzenie cytokin prozapalnych, wolnych rodników i amin biogennych przez pobudzone komórki zapalne. Taka plejotropowa aktywność może decydować o skuteczniejszym hamowaniu zapalenia.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są bardzo szeroko stosowane nie tylko ze względu na działanie przeciwzapalne, ale także przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, a w przypadku aspiryny również działanie przeciwkrzepliwie. Wyniki ostatnich badań wskazują, że n.l.p.z. mogą także zapobiegać powstawaniu raka jelita grubego i działać ochronnie w chorobie Alzheimera.

Dokładne poznanie mechanizmów działania n.l.p.z. (m.in. genetycznych uwarunkowań ich metabolizmu, odkrycie COX-3, badania mikrosomalnej syntazy PGE czy receptorów PG) spowoduje prawdopodobnie odkrycie kolejnych związków o coraz bardziej selektywnym działaniu.

Słowa kluczowe:

aspiryna • niesteroidowe leki przeciwzapalne • koksyl • proleki • enancjomery • NO-n.l.p.z • inhibitory lipoksygenazy • niepożądane objawy żołądkowo-jelitowe • rak jelita grubego • choroba Alzheimera • cytochrom P4502C9

Summary

Since the synthesis of salicylic acid, research into the synthesis of new nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) has continued in two directions: drugs with higher anti-inflammatory activity and those causing less adverse side-effects. Several very potent classic, non-selective



NSAIDs were already available in the 1970's, but problems with their toxicity, especially gastro- and nephrotoxicity, have remained unsolved. The discovery of two cyclooxygenase (COX) isoforms, COX-1 and COX-2, was a breakthrough that led to obtaining the so-called coxibs, which selectively inhibit COX-2. This property makes this kind of NSAID less gastrotoxic than classic, non-selective NSAIDs. Other strategies to reduce the toxic effects of NSAIDs were their applications as prodrugs or purified enantiomers. The latest are the synthesis of classic NSAIDs combined with a chemical group that serves as a nitric oxide donor or the synthesis of double cyclooxygenase/5-lipoxygenase inhibitors.

Simple inhibition of prostaglandin (PG) synthesis cannot completely stop the inflammatory process. Therefore new agents are tested for their influence on many other elements of the mechanism of inflammation, e.g. the formation of inflammatory cytokines, free radicals and biogenic amines by the stimulated inflammatory cells. Such pleiotropic activity of an NSAID might increase its anti-inflammatory action.

NSAIDs are widely used not only for their anti-inflammatory, but also analgesic, antipyretic, and (as in case of aspirin) anti-coagulating activity. Results of the latest studies suggest that NSAIDs prevent colorectal cancer and may protect against the development of Alzheimer's disease as well.

Precise studies of NSAIDs' mechanism of action (e.g. research on the genetic conditions of NSAID metabolism, the discovery of COX-3, studies on microsomal PGE synthase or PG receptors) will probably enable the synthesis of other more selectively acting compounds.

Key words: aspirin • nonsteroidal antiinflammatory drugs • coxibs • prodrugs • enantiomers • NO-NSAID • lipoxygenase inhibitors • adverse gastrointestinal side-effects • colorectal cancer • Alzheimer's disease • cytochrome P450C9

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_58/6651.pdf

Word count: 3165

Tables: 1

Figures: 8

References: 68

Adres autora: dr Ryszard Międzybrodzki, ul. R.Weigla 12, 53-114 Wrocław, e-mail: mbrodzki@iitd.pan.wroc.pl

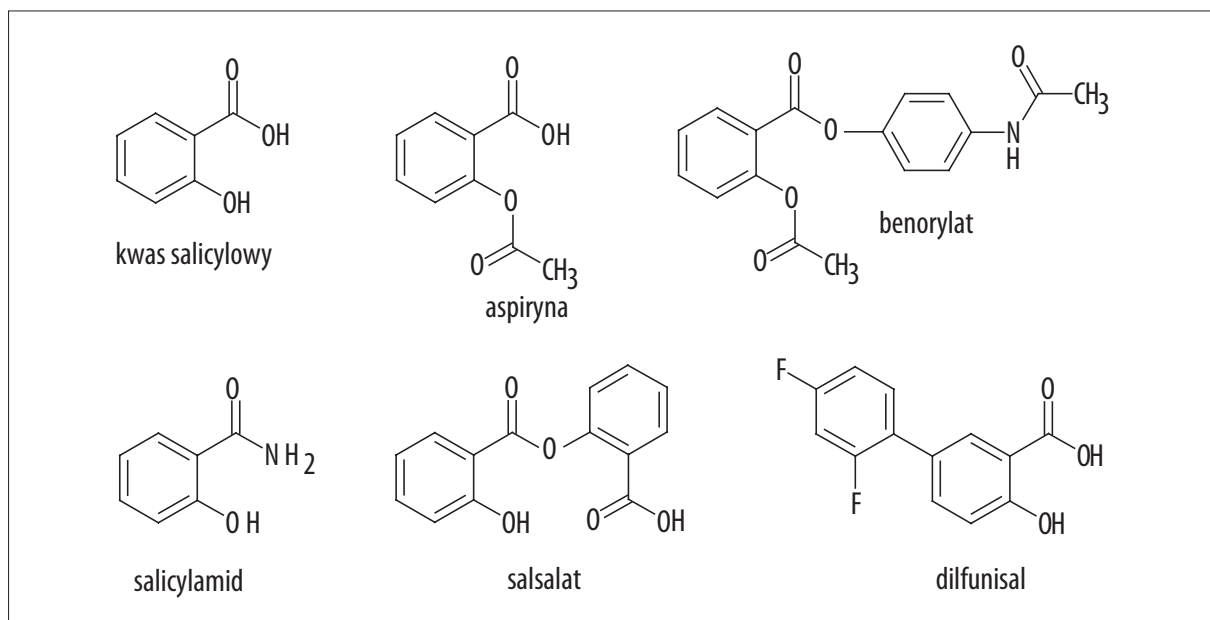
Wykaz skrótów: **5-LO** – 5-lipoksygenaza; **COX** – cyklooksigenaza; **IL-6** – interleukina 6; **n.i.p.z.** – niesteroidowy lek przeciwzapalny; **NO** – tlenek azotu; **PAF** – czynnik aktywujący płytki; **PG** – prostaglandyna; **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworu α

KLASYCZNE NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPALNE I ICH ZASTOSOWANIE

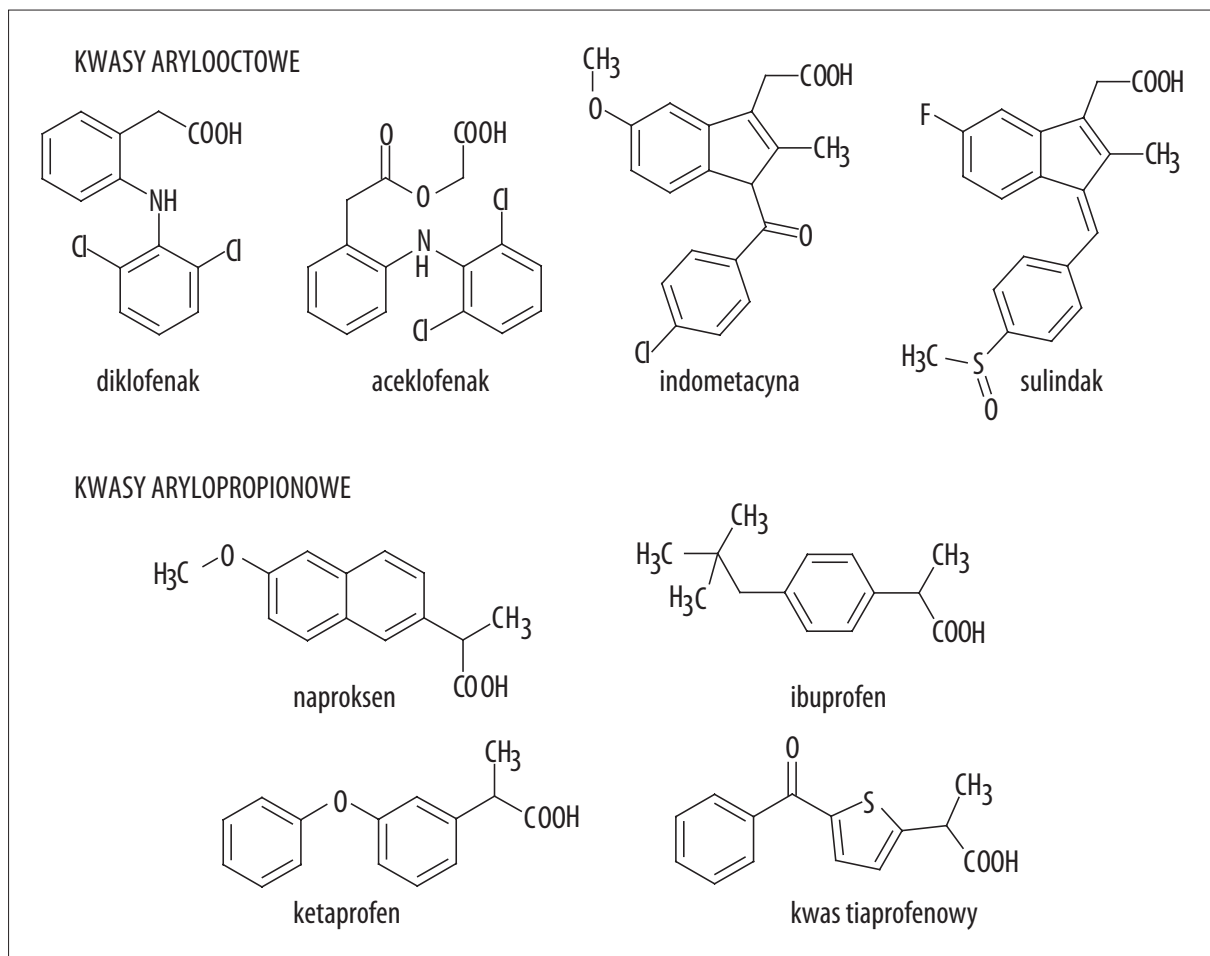
Pierwszym syntetycznie otrzymanym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (n.i.p.z.) był kwas salicylowy (ryc. 1), stosowany jako środek antyseptyczny, przeciwbólowy oraz do leczenia zapalenia stawów. Metodę jego syntezy chemicznej opracował Kolbe w 1859 roku [11]. Właściwości lecznicze substancji pochodzenia naturalnego zawierających salicylany były znane od czasów starożytnych [59]. Już około 3500 lat temu w Egipcie stosowano wywar z suszonych liści mirtu jako środek przeciw bolesnym skurczom macicy. Hipokrates zalecał sok z topoli do leczenia chorób oka, a sok z wierzby do łagodzenia bólów porodowych i obniżania gorączki [59]. Natomiast w roku 1763 Stone po raz pierwszy opisał szczegółowo jak leczyć zapalenie stawów za pomocą wyciągu z kory wierzby, z którego Leroux w 1839 roku wyizolował gorzki glikozyd – salicynę [11,59].

W 1897 roku Hoffman i wsp. otrzymali oczyszczoną aspirynę (ryc. 1), która była pozbawiona niepożą-

danych działań, charakterystycznych dla kwasu salicylowego i jego soli, takich jak silne działanie drażniące na śluzówkę żołądka i powodowanie wymiotów [50]. Od tego czasu prowadzono szerokie poszukiwania nowych leków przeciwzapalnych o silniejszym działaniu. Powstało wiele n.i.p.z. należących do różnych grup chemicznych (tab. 1, ryc. 1–8) o bardzo zróżnicowanej aktywności przeciwzapalnej, przeciwbólowej i przeciwgorączkowej (taki profil działania jest charakterystyczny dla grupy n.i.p.z.) [14]. Na przykład diklofenak (ryc. 2) wykazuje stosunkowo silne działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe przy umiarkowanym działaniu przeciwgorączkowym, paracetamol (ryc. 8) zaś działa podobnie przeciwbólowo i przeciwgorączkowo, ale bardzo słabo przeciwzapalnie. Silnym działaniem przeciwgorączkowym – przy słabym przeciwbólowym i przeciwzapalnym – cechuje się z kolei aminofenazon (obecnie niestosowany ze względu na częste działanie toksyczne – powodowanie agranulocytozy i objawów uczulenia). Natomiast do leków o umiarkowanie silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym, jak i przeciwgorączkowym należy aspiryna.



Ryc. 1. Kwas salicylowy i jego pochodne



Ryc. 2. Klasyczne, nieselektywne n.i.p.z, pochodne kwasów arylooctowych i arylopropionowych



Tabela 1. Klasyfikacja niesteroidowych leków przeciwzapalnych na podstawie struktury chemicznej

<p style="text-align: center;">Pochodne kwasu salicylowego:</p> <p>– acetylowane pochodne kwasu salicylowego: kwas acetylosalicylowy (aspiryna)</p> <p>– nieacetylowane pochodne kwasu salicylowego: kwas salicylowy, salicylan sodu, salicylan metylu, salicylan dietyloaminy, salicylan fenylu (salol), salicylan choliny, salicylan glikolu etylenowego, salicylamid, salsalat, benorylat, diflunisal</p> <p style="text-align: center;">Pochodne kwasów arylooctowych:</p> <p>– kwasu indolo- i indenooctowego: indometacyna, acemetacyna, glukametacyna, etodolak, oksametacyna, sulindak*</p> <p>– kwasu fenylooctowego: diklofenak, alklofenak, aceklofenak</p> <p>– kwasu antranilooctowego: kwas mefenamowy, kwas meklofenamowy, etofenamot</p> <p>– kwasu pirolooctowego: tolmetin, ketorolak</p> <p>– kwasu pirazoloctowego: lonazolak</p> <p>– kwasu oksazoloctowego: oksaprozyn</p> <p>– kwasu fenotiazynooctowego: kwas metiazynowy</p> <p>– kwasu fenylooksooctowego: fenbufen*</p> <p>– kwasu tiazoloctowego: fentiazak</p> <p>Pochodne kwasów arylopropionowych: ibuprofen, naproksen, ketoprofen, fenoprofen, flurbiprofen, clindanac, karprofen, piroprofen, kwas nifluminowy, kwas tiaprofenowy</p> <p style="text-align: center;">Pochodne kwasów enolowych:</p> <p>– pochodne pirazolidynodionu: fenylbutazon, oksyfenbutazon, klofezon, apazon,</p> <p>– pochodne pirazolonu: fenazon, aminofenazon**, propyfenazon, metamizol</p> <p>– oksykamy: piroksykam, fenoksykam, lornoksykam, cinnoksykam, izoksykam, sudoksykam, meloksykam, tenoksykam</p> <p style="text-align: center;">Pochodne 4-aminofenolu: paracetamol (acetaminofen), fenacetyna**</p> <p style="text-align: center;">Heterocykliczne diarylopochoodne:</p> <p>– pochodne benzenosulfonamidu: celekoksyb, waldekoksyb, parekoksyb*</p> <p>– pochodne metylosulfonylofenylu: rofekoksyb, etorikoksyb</p> <p style="text-align: center;">Inne:</p> <p>– naftyloalkanony: nabumeton*</p> <p>– metanosulfonanilidy: nimesulid</p> <p>– pochodne indazolu: benzydamina</p> <p>– pochodne benzofenonu: proquazon</p> <p>– pochodne oksyindolu: tenidap</p> <p>– pochodne oksazolu: ditazol</p>

* proleki – działają ich aktywne metabolity;

** skreślone z lekospisu;

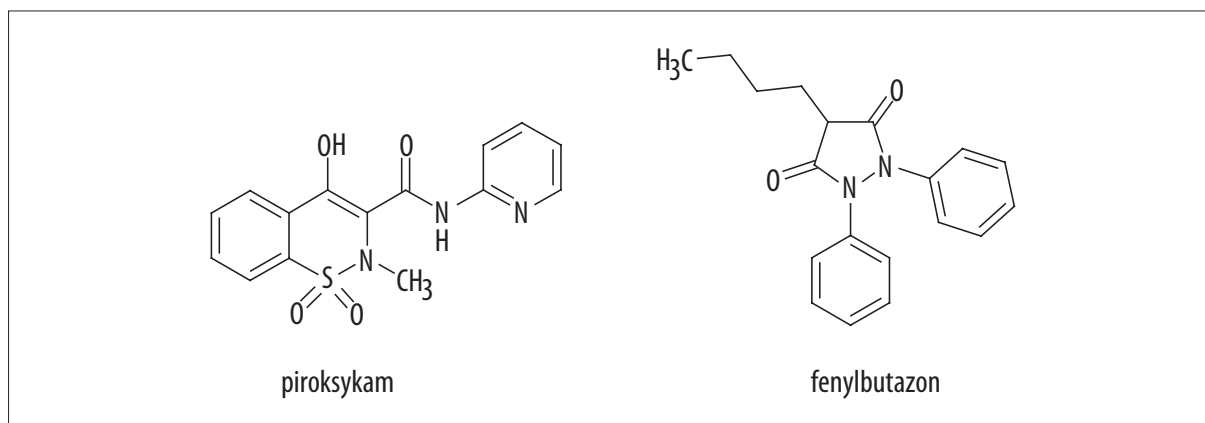
Opracowano na podstawie Danysza [14] oraz Hinza i wsp. [26].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mają bardzo szerokie zastosowanie. W reumatologii stosowane są jako leki przeciwbólowe i przeciwzapalne (np. diklofenak, ibuprofen, naproksen, meloksykam, nabumeton, koksyby; ryc. 2–4) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, gorączki reumatycznej, ostrego napadu dny moczanowej, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i innych seronegatywnych spondyloartropatii [53]. Wprowadzenie do terapii w 1963 roku silnie działającej przeciwzapalnie i przeciwbólowo indometacyny (ryc. 2) było ważnym wydarzeniem w leczeniu schorzeń reumatycznych. Przez ponad 20 lat służyła ona jako kliniczny standard dla nowych leków, a także narzędzie w badaniach biochemicznych i farmakologicznych procesu zapalnego [26]. Jest bardzo silnym inhibitorem syntezy prostaglandyn dlatego stosuje się ją w neonatologii w celu zamknięcia hemodynamicznie istotnego przetrwałego przewodu tętniczego u wcześniaków (powoduje zahamowanie syntezy prostaglandyny E_1 (PGE_1) warunkującej drożność przewodu tętniczego) [40].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. ketoprofen, fenylbutazon; ryc. 2,3) stosuje się także miejscowo w leczeniu zmian urazowych, przeciążeniowych lub zapalnych tkanek okołostawowych i mięśni (zewnętrznie, w jonoforezie, w fonoforezie), a także do leczenia stanów zapalnych w obrębie jamy ustno-gardłowej (np. benzydamina) [40].

Jako leki przeciwbólowe n.l.p.z. wskazane są m. in. w bólach pourazowych i mięśniowych, bólach po ekstrakcji zębów, po zabiegach chirurgicznych, w nerwobólach, zespołach korzeniowych, dyskopatiach, kolce nerkowej i wątrobowej (metamizol), w migrenie i w bólach miesiączkowych [40]. W przypadku bólów przewlekłych n.l.p.z. (np. paracetamol) znajdują się na pierwszym szczeblu tzw. „drabiny analgetycznej” [28].

Jako leki przeciwgorączkowe n.l.p.z. straciły na znaczeniu w związku z rozwojem antybiotykoterapii [14]. Obecnie



Ryc. 3. Klasyczne, nieselektywne n.i.p.z. pochodne kwasów enolowych

stosowane są przede wszystkim w przypadkach bardzo wysokiej gorączki, gdy istnieje niebezpieczeństwo porażenia ośrodkowego układu nerwowego lub przecięcia mięśnia sercowego, w gorączkach przewlekłych i wyniszczających oraz w profilaktyce przeziębienia. Do obniżania gorączki stosuje się pochodne kwasu salicylowego (aspiryna, salicylan choliny), 4-aminofenolu (paracetamol) i pirazoloenu (propyfenazon).

Kwas salicylowy i jego pochodne (ryc. 1) są wciąż dość szeroko stosowane, głównie miejscowo, w różnych preparatach działających odkażająco, przeciwzapalnie, przeciwbólowo i keratolitycznie [40]. Spośród jego „poprawionych” pochodnych, poza aspiryną, doustnie (najczęściej w chorobie przeziębieniowej i przeciwbólowo) stosuje się na świecie salicylamid, salicylan choliny, salsalat (kwas salicylosalicylowy), benorylat (ester aspiryny i paracetamolu) i diflunisal [26]. Interesującym jest, że kwas 4-aminosalicylowy (mesalazyna), który jest metabolitem salazopiryny, działa korzystnie w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego-Crohna, mimo że n.i.p.z. mogą zaostrzać przebieg tych schorzeń [12,21].

Działanie antyagregacyjne aspiryny znalazło zastosowanie doraźnie w zawałach serca i niestabilnej dusznicy bolesnej, a także w profilaktyce zakrzepów oraz zawałów mózgu i serca. Pomimo wprowadzenia innych n.i.p.z. bardzo silnie hamujących agregację płytek krwi, takich jak np. ditazol pozycja aspiryny pozostaje na razie niezagrożona [26].

Niestety n.i.p.z. wywołują wiele charakterystycznych działań niepożądanych. Do najczęstszych z nich zalicza się nadżerki i owrzodzenia błony śluzowej żołądka, krwawienia z przewodu pokarmowego a nawet perforację żołądka i jelit (ostre krwawienie z przewodu pokarmowego i perforacja żołądka występujące u 1–4% populacji pacjentów leczonych n.i.p.z. w ciągu roku) [7,32]. Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą być przyczyną martwicy brodawek nerkowych (np. fenacetyna, która z tego powodu została wycofana z użycia) oraz upośledzać czynność nerek przez hamowanie tworzenia prostaglandyn odgrywających ważną rolę w homeostazie tego narządu [66]. U osób predysponowanych są przyczyną tzw. astmy aspirynowej [52]. Zaburzają hemostazę, działają hepatotoksycznie, powodują anemię hemolityczną, granulocytopenię i małopłytko-

wość, mogą być przyczyną reakcji alergicznych oraz wielu rzadziej spotykanych ale groźnych powikłań, takich jak np. aseptycznego zapalenia opon mózgowych, czy zespołu Stevensa-Johnsona [40].

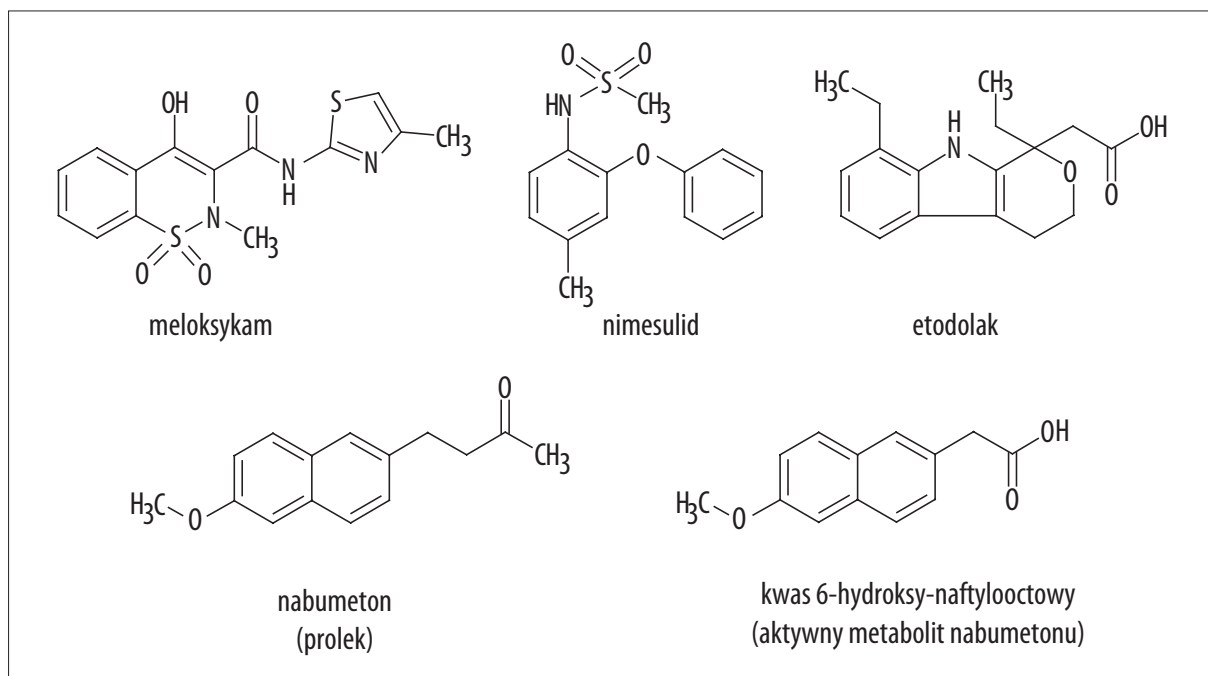
Badania Johna Vanea dotyczące mechanizmu działania leków typu aspiryny, a także wyniki badań jego współpracowników (poznanie szlaku przemian kwasu arachidonowego) stworzyły podstawy nie tylko do syntezy nowych n.i.p.z., ale i do poznania mechanizmów niepożądanych działań tej grupy leków [23,58,59]. O ile siłę działania przeciwzapalnego klasycznych n.i.p.z. (tzn. zawierających grupę karboksylową w swej strukturze), takich jak indometacyna, ibuprofen, naproksen czy diklofenac (ryc. 2) uznano za satysfakcjonującą, wyzwaniem nadal pozostawało otrzymanie związków, które nie powodowałyby najczęściej występujących powikłań żołądkowo-jelitowych.

POSZUKIWANIA „BEZPIECZNYCH” NIESTEROIDOWYCH LEKÓW PRZECIWPALNYCH

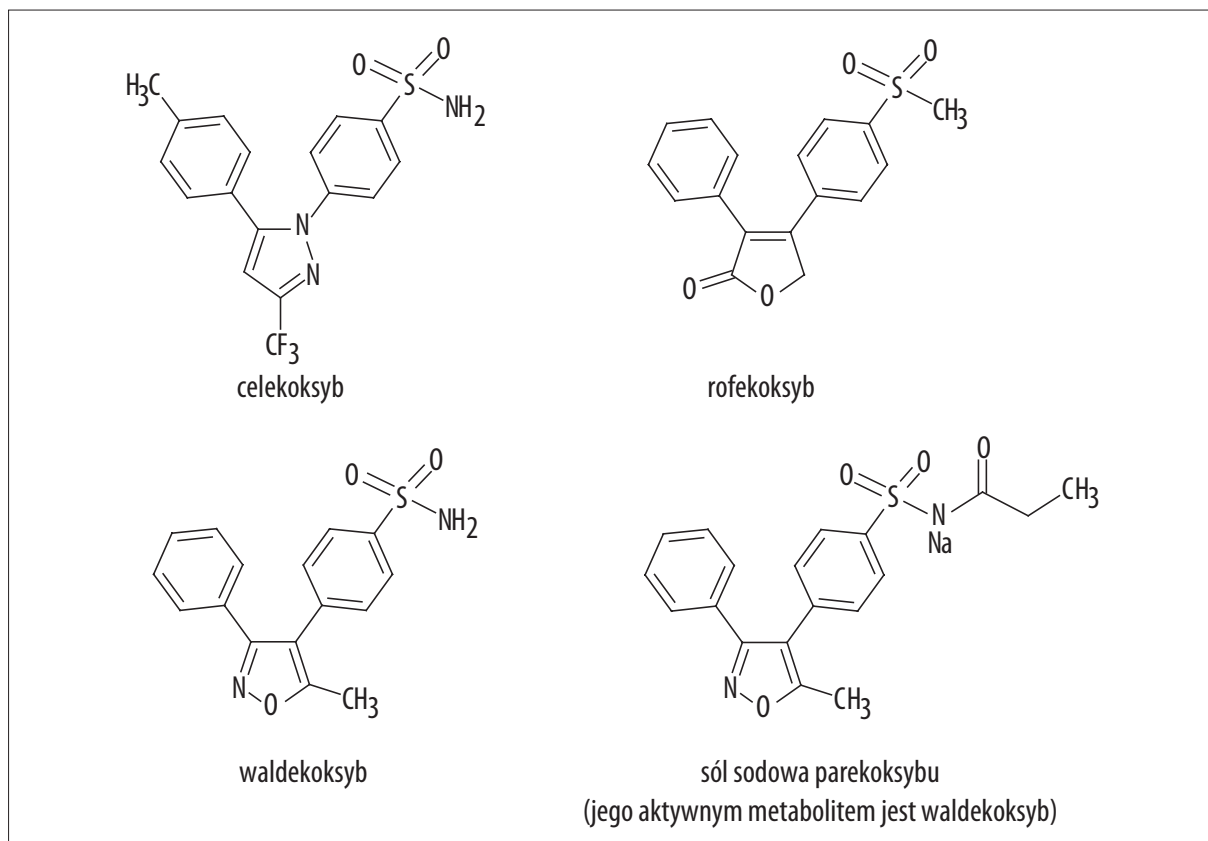
Odkrycie dwóch izoform cyklooksygenazy (COX), COX-1 i COX-2, na przełomie lat osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych XX wieku i poznanie ich roli w homeostazie spowodowało, że nowym celem syntez stały się poszukiwania związków wybiórczo hamujących COX-2 w porównaniu z COX-1 [7,30,49,68]. Przesłanką do tego było założenie, że indukowana COX-2 powstaje głównie w odpowiedzi na bodziec zapalny, natomiast konstytutywna COX-1 jest odpowiedzialna za tworzenie prostaglandyn w warunkach fizjologicznych m. in. w celu zapewnienia działania ochronnego PG na błonę śluzową żołądka, utrzymania prawidłowego przepływu nerkowego i agregacji płytek [59]. Dlatego dzięki wybiórczemu działaniu tylko na COX-2 nowe leki miały powodować znacznie mniej powikłań.

Pierwszym tzw. preferencyjnym inhibitorem COX-2 (tzn. hamującym selektywnie COX-2, ale tylko w mniejszych dawkach terapeutycznych), którego badania potwierdziły tę hipotezę, był meloksykam (ryc. 4) należący do oksykamów, charakteryzujących się długim czasem półtrwania (prekursorem tej grupy był wprowadzony do terapii w 1979 roku silny inhibitor COX – piroksydam (ryc. 3) – pierwszy n.i.p.z. dawowany raz dziennie) [26,51]. Jednakże wyniki badań częstości występowania objawów żołądkowo-jelito-





Ryc. 4. Preferencyjne inhibitory COX-2



Ryc. 5. Selekttywne inhibitory COX-2

wych w czasie leczenia innym preferencyjnym inhibitorem COX-2 – nimesulidem (sulfonamidem – pochodną metanosulfoanilidu), wprowadzonym do terapii w 1985 roku, (ryc. 4) – nie były tak jednoznaczne [25,26].

Dużym przełomem stało się wprowadzenie do terapii chorób zapalnych tzw. selektywnych inhibitorów COX-2 (tzn. niewpływających znacząco na COX-1 w najwyższych stosowanych dawkach terapeutycznych). Związki te, zwane

także koksymbami, mają bardzo charakterystyczną strukturę chemiczną – do pięcioczłonowego pierścienia heterocyklicznego mają przyłączone dwa podstawniki aryłowe (ryc. 5) [13]. Duże prospektywne badania kliniczne specjalnie zaprojektowanych n.l.p.z., celekoksytu i rofekoksytu, wykazały, że te dwa selektywne inhibitory COX-2 rzeczywiście powodują znacznie mniej dolegliwości żołądkowo-jelitowych niż klasyczne n.l.p.z., a ich skuteczność terapeutyczna jest podobna do działania leków referencyjnych (ibuprofen, naproksen, diklofenak) [7,37].

Silne selektywne hamowanie COX-2 niestety nie jest wykładnikiem zmniejszenia ogółu powikłań występujących u chorych stosujących koksyt. Nie stwierdzono różnic w stopniu upośledzenia filtracji kłębuszkowej przez selektywne i nieselektywne n.l.p.z., co może wynikać z sugerowanej przez niektórych autorów fizjologicznej roli i konstytutywnej ekspresji COX-2 w nerkach [24,51]. Zaobserwowano również tendencję do częstszego występowania powikłań sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów obciążonych ryzykiem wystąpienia zawału serca lub udaru mózgu, co paradoksalnie jest prawdopodobnie związane z brakiem jednego z ubocznych objawów charakterystycznych dla n.l.p.z. – słabszym hamowaniem agregacji płytek krwi [67]. Dlatego niektórzy autorzy uważają, że takim powikłaniem mogłoby zapobiegać jednoczesne podawanie małych dawek aspiryny [37].

W niektórych przypadkach działanie przeciwrzepliwie klasycznych n.l.p.z. stosowanych w dużych dawkach może jednak prowadzić do groźnych powikłań. Wtedy n.l.p.z. niezaburzające funkcji płytek, jak np. waldekoksyt i parekoksyt (znajdujący się jeszcze w fazie badań klinicznych) mogą się okazać bardzo użyteczne [31,37,42]. Parekoksyt w postaci soli sodowej jest rozpuszczalnym prolekiem (jego aktywnym metabolitem jest waldekoksyt) i – jak dotychczas jako jedyny z koksytów – może być podawany dożylnie. Tego typu selektywne inhibitory COX-2 mogą być bezpiecznie stosowane jako leki przeciwbólowe właśnie w sytuacjach, gdy szczególnie ważna jest stabilna hemostaza – np. w czasie zabiegów chirurgicznych [42].

Zmniejszenie częstotliwości występowania działań niepożądanych znanych już leków próbuje się uzyskać przez użycie czystych enancjomerów zamiast ich racematów. Taką metodę można zastosować w przypadku pochodnych kwasów arylopropionowych (profenów), które mają strukturę chiralną. Na przykład ibuprofen występuje w postaci dwóch enancjomerów: S(+) i R(-). Jak się okazuje tylko S(+)-ibuprofen jest inhibitorem COX, ulega prostym przemianom metabolicznym i wydalą się po koniugacji z kwasem glukuronowym [36]. Natomiast R(-)-ibuprofen nie hamuje COX, a jego metabolizm jest bardziej skomplikowany – wchodzi w interakcję z przemianą lipidów oraz 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 przeciwwzapalne i przeciwbólowe wywiera w dawkach o połowę mniejszych niż lek w postaci racemicznej. Dlatego uważa się, że zastosowanie oczyszczonego enancjomeru powinno zmniejszyć częstotliwość występowania działań niepożądanych związanych z niezależnym od hamowania COX działaniem R(-)-ibuprofenu i ze zmniejsze-

niem szansy na interakcje z innymi lekami – co potwierdzają wyniki niektórych badań [20,44].

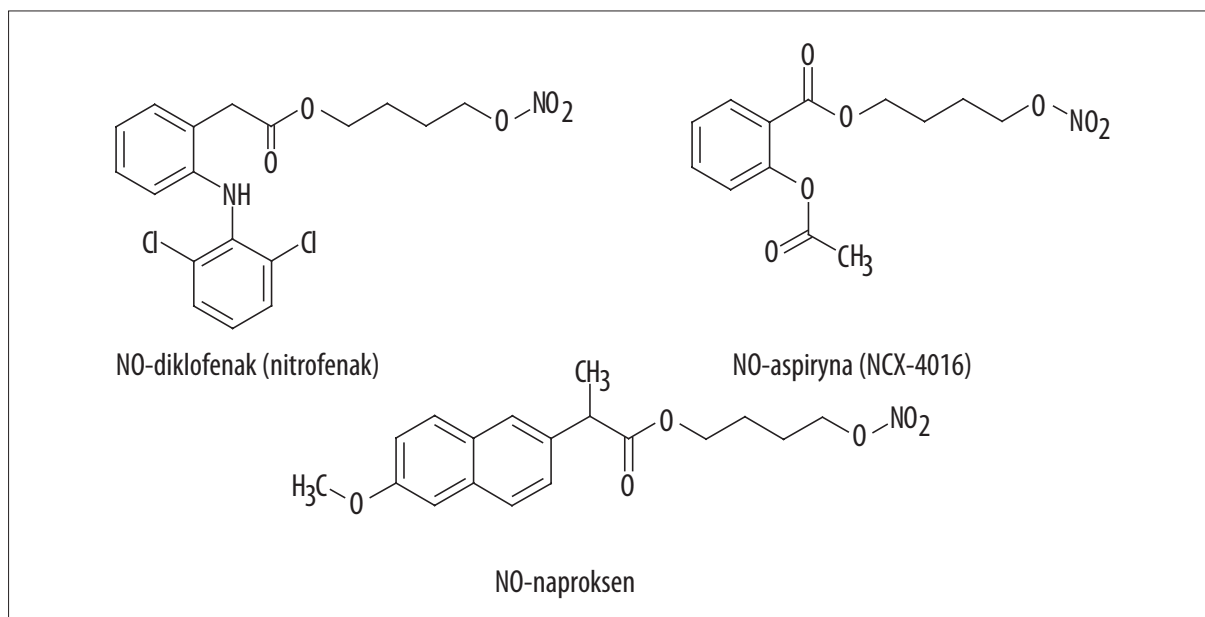
Do leczenia wprowadza się także gotowe mieszaniny uznanych już n.l.p.z. z lekami działającymi ochronnie na błonę śluzową żołądka. Takim preparatem jest np. Arthrotec[®], będący mieszaniną diklofenaku i mizoprostolu – syntetycznego analogu PGE₁ hamującego wydzielanie soku żołądkowego i kwasu solnego [15]. Do tego typu strategii należy również profilaktyczne stosowanie inhibitorów pompy protonowej (np. omeprazolu) w czasie leczenia klasycznymi n.l.p.z. [7].

Bezpośredni drażniący wpływ n.l.p.z. na błonę śluzową żołądka próbuje się ograniczać przez stosowanie związków, które nie są kwasami, a aktywność osiągają dopiero po przekształceniu do postaci aktywnej – tzw. proleków. Takim prolekiem jest nabumeton (ryc. 4), który sam słabo hamuje syntezę prostaglandyn, natomiast w wątrobie jest metabolizowany (w około 35%) do aktywnego kwasu 6-metoksy-2-naftylooctowego (tzw. efekt pierwszego przejścia), zbliżonego w swej strukturze do profenów, charakteryzującego się wybiórczym hamowaniem COX-2 i długim czasem półtrwania w surowicy (t_{1/2} 24 h) [3,40].

Niesteroidowe leki przeciwwzapalne zawierające podstawniki, które mogą generować tlenek azotu (NO), tzw. NO-n.l.p.z. są nową grupą związków przeciwwzapalnych, które znajdują się w trakcie badań klinicznych (ryc. 6). Przesłanki do ich zastosowania stworzyły obserwacje, że egzogenne związki, które uwalniają NO (trójazotan glicerolu i nitroprusydek sodu) mają właściwości cytoprotekcyjne – *ex vivo* chronią błonę śluzową żołądka przed toksycznym działaniem etanolu [33]. Co więcej, wykazano, że trójazotan glicerolu, jak i NO-diklofenak (nitrofenak) mogą nawet przyspieszać gojenie wrzodów [18]. Twierdzi się, że cytoprotekcyjne działanie NO może być związane ze zwiększaniem przepływu krwi w błonie śluzowej, hamowaniem adhezji granulocytów do śródbłonka naczyniowego i stymulacją wydzielania śluzu w żołądku [41,61,62]. Wyniki badań przedklinicznych, takich związków jak NO-naprosken, NO-aspiryna, NO-diklofenak, NO-flurbiprofen i NO-ketoprofen wykazały, że ich aktywność przeciwwzapalna i przeciwbólowa jest równoważna aktywności ich wyjściowych analogów w porównywalnych dawkach, natomiast działanie gastrotoksyczne jest znacznie słabsze [2]. Wyniki pierwszych opublikowanych badań klinicznych NO-aspiryny (NCX-4016) również potwierdzają, że rzeczywiście NCX-4016 w znacznie mniejszym stopniu powoduje uszkodzenia błony śluzowej żołądka (aż o 90%) niż klasyczna aspiryna zażywana przez 7 dni [22].

NO-n.l.p.z. są w pewnym sensie prolekami, w których reszta azotynowa (-ONO₂) została – poprzez łańcuch alifatyczny lub pierścień aromatyczny – połączona wiązaniem estrowym ze znanym n.l.p.z. Na skutek przemian metabolicznych z cząsteczki takiego związku uwalniana jest cząsteczka aktywnego n.l.p.z. i cząsteczka NO [2]. W badaniach przedklinicznych znajdują się także strukturalnie podobne do NO-n.l.p.z. S-nitrozotiolowe pochodne n.l.p.z. (SNO-n.l.p.z.), w których zamiast reszty azotynowej jest podstawiona grupa S-nitrozotiolowa (-SNO) [2]. Badania tych związków mogą okazać się bardzo interesujące, gdyż grupa S-nitrozotiolowa ulega innym, bar-





Ryc. 6. Niesteroidowe leki przeciwzapalne, które mogą uwalniać tlenek azotu (NO-n.l.p.z.)

dziej złożonym przekształceniom metabolicznym niż organiczne azotany, np. w inny sposób uwalniany jest NO, może ona brać udział w transnitrozylacji i chronić tkanki przed toksycznym działaniem jonu nadtlenoazotowego (ONOO⁻).

POSZUKIWANIA NIESTEROIDOWYCH LEKÓW PRZECIWZAPALNYCH O NOWYM ZAKRESIE DZIAŁANIA

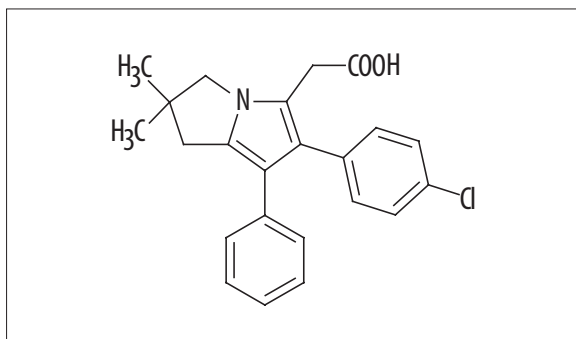
Mechanizm działania n.l.p.z. jest coraz dokładniej poznawany. Poza hamowaniem COX leki te w różnym stopniu mogą wpływać na inne niż związane z PG mediatory i reakcje zapalne. Ponieważ zablokowanie samej syntezy PG nie jest w stanie całkowicie zahamować złożonego procesu zapalnego, dlatego nowe związki badane są pod kątem wielokierunkowego wpływu na różne elementy mające udział w jego mechanizmie.

Z eksperymentów przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że leukotrieny, w których powstawaniu z kwasu arachidonowego pośredniczy 5-lipoksygenaza (5-LO), odgrywają ważną rolę nie tylko w procesie zapalnym, ale i w powstawaniu wrzodów żołądka [5,45]. Leukotrieny powodują m.in. wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych, są silnymi czynnikami chemoatrakcyjnymi i pośrednio wpływają na wytwarzanie czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α), kurczą mięśnie gładkie – w tym oskrzeli i są ważnymi mediatorami astmy. Dlatego synteza związków, które mogą jednocześnie hamować COX i 5-LO, tzw. podwójne inhibitory COX/5-LO jest atrakcyjnym kierunkiem w najnowszych badaniach leków przeciwzapalnych [34]. Jednym z takich związków, który jest już przedmiotem badań klinicznych jest likofelon (ryc. 7). Pierwsze doniesienia dotyczące jego działania przeciwzapalnego (w dawce 200 mg 2 razy dziennie porównywalne z naproksenem dawkowanym 500 mg 2 razy dziennie i celekoksybem – 200 mg raz dziennie) oraz jego dobrej tolerancji (niewielki wpływ na błonę śluzową żołądka) są obiecujące [8,29,43].

Bardzo często, poza hamowaniem 5-LO, bada się wpływ nowych związków na czynnik aktywujący płytki (PAF), tworzenie cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8), wolnych rodników (rodników tlenowych, tlenku azotu), amin biogennych (np. histaminy) czy oddziaływań między komórkami biorącymi udział w zapaleniu. Na przykład lornoksykam, który *in vivo* działa przeciwzapalnie i przeciwbólowo, *in vitro* hamuje nie tylko tworzenie COX, ale również IL-6 i NO przez stymulowane endotoksyną komórki [4]. Ciekawe właściwości ma nimesulid (działa przeciwzapalnie, przeciwbólowo i przeciwgorączkowo). Ten preferencyjny inhibitor COX *in vitro* wykazuje właściwości przeciwutleniające, zmniejsza wytwarzanie wolnych rodników i PAF przez aktywowane granulocyty, hamuje uwalnianie histaminy z pobudzonych mastocytów, ogranicza agregację granulocytów i ich adhezję do śródbłonek [6,60]. Ponadto hamuje uwalnianie stromielizyny i blokuje aktywność metaloproteinaz w hodowli chondrocytów.

Bada się także możliwość działania n.l.p.z. na chrząstkę stawową. Jest to szczególnie ważne w przypadku przewlekłego stosowania tych leków w terapii chorób, w których *per se* następuje zniszczenie chrząstki [16]. Okazuje się, że n.l.p.z. w różnym stopniu wpływają na metabolizm chrząstki stawowej np. naproksen, ibuprofen czy indometacyna hamują tworzenie macierzy chrząstki, piroksykam i kwas tiaprofenowy nie wpływają na jej syntezę, a tenidap i aceklofenak mogą ją pobudzać [17]. Również podwójny inhibitor COX/5-LO – likofelon może działać ochronnie w tym zakresie. Z badań *in vivo* wynika, że zmniejsza odsetek chondrocytów ulegających apoptozie w doświadczalnym modelu choroby zwyrodnieniowej stawów [9].

Bardzo powszechne stosowanie n.l.p.z. umożliwiło zaobserwowanie, że mogą one odgrywać znaczącą rolę w zapobieganiu rakowi jelita grubego i chorobie Alzheimera [19,48]. Uważa się, że leki te mogą chronić przed roz-

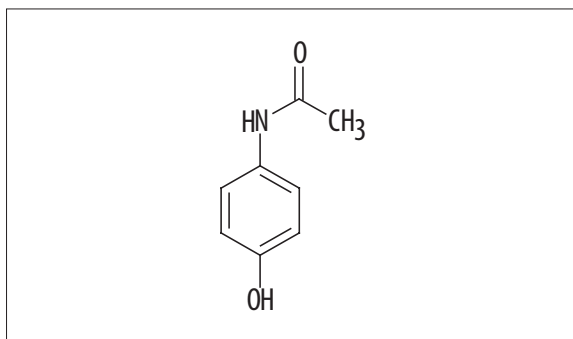


Ryc. 7. Likofelon – podwójny inhibitor COX/5-LO

wojem raka jelita grubego dzięki hamowaniu aktywności COX (a w szczególności COX-2), 15-LOX-1 i białka p21, pełniącego ważną rolę w cyklu komórkowym (prawdopodobnie chemoprewencyjne działanie sulindaku jest związane z indukowaniem ekspresji tego białka), przez co wpływają na procesy apoptozy i angiogenezy nowotworowej [27,47,48,56]. Działanie ochronne niektórych n.l.p.z. w chorobie Alzheimera przypisuje się nie tylko hamowaniu COX, ale także niezależnemu od COX, zmniejszaniu zawartości amyloidogennego białka A β 42 w mózgu [65]. Prawdopodobnie dalsze dokładne badania mechanizmów, dzięki którym obserwuje się to działanie umożliwią syntezę n.l.p.z. o takiej aktywności, która będzie je szczególnie predysponować do stosowania w prewencji tych dwóch schorzeń. Niektórzy autorzy twierdzą, że duży postęp w chemoprewencji raka jelita grubego może przynieść zastosowanie NO-n.l.p.z.[46].

Być może w przyszłości wpływ na syntezę nowych n.l.p.z. i ich zastosowanie w terapii będzie mieć stopień, w jakim ulegają metabolizowaniu przez cytochrom P450C9 (CYP2C9), którego osobnicza aktywność zależy od wariantu kodujących go alleli (CYP2C9*1 oraz rzadziej występujących w populacji i związanych z mniejszą aktywnością enzymu – CYP2C9*2 i CYP2C9*3), gdyż jak wskazują badania Martinez i wsp. [35] predyspozycje genetyczne mogą wpływać na ryzyko występowania powikłań związanych z przyjmowaniem n.l.p.z., podobnie jak to zostało udowodnione w przypadku warfaryny [1,39].

Odkrycie przez Chandrasekharana i wsp. [10] nowego wariantu cyklooksygenazy 1, COX-3 (ekspresjonowanej w tkance kory mózgowej i serca a wybiórczo hamowanej przez słabo działający przeciwwzapalnie paracetamol) i określenie jej roli w homeostazie (powodowanie bólu, gorączki?) zapewne zaowocuje badaniami nad syntezą nowych związków zdolnych w różnym stopniu wybiórczo hamować izoenzymy cyklooksygenaz [13,63]. Również badania syntaz katalizujących izomeryzację PGH₂ do PGE₂, na przykład mikrosomalnej PGE syntazy 1 (mPGES1) mogą się przyczynić do powstania nowych leków wybiórczo blokujących te enzymy [55]. Podobnie powstanie nowych leków umożliwi badania receptorów PG (np. badania zależności



Ryc. 8. Paracetamol – inhibitor COX-3

między strukturą a wiązaniem i aktywacją analogów prostanoidów jednego z receptorów PGE₂ – EP₁) [57].

PODSUMOWANIE

Dotychczasowe i wciąż napływające doniesienia dotyczące klasycznych i nowych n.l.p.z. świadczą o plejotropowym działaniu tej grupy leków. Może to częściowo tłumaczyć indywidualną wrażliwość pacjentów na różne n.l.p.z. obserwowaną w praktyce klinicznej. Można się również spodziewać, że dzięki dokładnemu poznaniu mechanizmów działania tych leków będzie możliwe odkrycie wielu nowych selektywnie działających związków [54,55,64]. Pozwoli to na zastosowanie w terapii takich n.l.p.z., które będą dobrane do konkretnych indywidualnych wskazań z jak najmniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia objawów niepożądanych.

Addendum

W czasie przygotowywania publikacji do druku ukazało się oświadczenie firmy Merck Sharp & Dohme (MSD), która po przeanalizowaniu najnowszych danych pochodzących z prospektywnego, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania klinicznego APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX) podjęła decyzję o dobrowolnym wycofaniu na całym świecie preparatu VIOXX® (rofekoksyb – selektywny inhibitor COX-2) z dniem 30 września 2004 roku [38]. W badaniu APPROVe VIOXX® był podawany w celu zapobiegania nawrotom polipów jelita grubego u pacjentów z gruczolakami jelita grubego w wywiadzie. Jego wyniki wskazują, że od 18. miesiąca od rozpoczęcia stosowania preparatu VIOXX® w dawce 25 mg zwiększał on ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u przyjmujących go pacjentów w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo. Jak podaje Merck przyczyna takich wyników nie jest obecnie znana, jednakże wyniki badań klinicznych przeprowadzone dla jednego związku z danej klasy niekoniecznie muszą mieć odniesienie do pozostałych związków w tej klasie [38]. Dlatego implikacje kliniczne badania APPROVe co do długoterminowego stosowania pozostałych leków z klasy selektywnych inhibitorów COX-2 oraz n.l.p.z. nie są znane.

PIŚMIENNICTWO

[1] Aithal G.P., Day C.P., Kesteven P.J., Daly A.K.: Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet*, 1999; 353: 717–719

[2] Bandarage U.K., Janero D.R.: Nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drugs: novel gastrointestinal-sparing drugs. *Mini Rev. Med. Chem.*, 2001; 1: 57–70



- [3] Becvar R., Urbanova Z., Vlasakova V., Vitova J., Rybar I., Maldyk H., Filipowicz-Sosnowska A., Bernacka K., Mackiewicz S., Gomor B., Rojkovich B., Siro B., Bereczki J., Toth K., Sukenik S., Green L., Ehrenfeld M., Pavelka K.: Nabumetone induces less gastrointestinal mucosal changes than diclofenac retard. *Clin. Rheumatol.*, 1999; 18: 273–278
- [4] Berg J., Fellier H., Christoph T., Grarup J., Stimmender D.: The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/-2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 *in vitro*. *Inflamm. Res.*, 1999; 48: 369–79
- [5] Bertolini A., Ottani A., Sandrini M.: Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacol. Res.*, 2001; 44: 437–450
- [6] Bevilacqua M., Magni E.: Recent contributions to knowledge of the mechanism of action of nimesulide. *Drugs.*, 1993; 46(Suppl. 1): 40–47
- [7] Bjorkman D.J.: One hundred years of NSAID gastropathy: are coxibs the answer? *Rev. Gastroenterol. Disord.*, 2001; 1: 121–127
- [8] Blanco F., Buchner A., Bias P., Lammerich A., Schulz U.: Licofelone, an inhibitor of COX-1, COX-2 and 5-LOX, is as effective as naproxen and shows improved safety during 12 months of treatment in patients with osteoarthritis of the knee [EULAR 2003, Lizbona, abstrakt FRI0217]. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003; 62: Suppl. 1
- [9] Boileau C., Martel-Pelletier J., Jouzeau J.Y., Netter P., Moldovan F., Laufer S., Tries S., Pelletier J.P.: Licofelone (ML-3000), a dual inhibitor of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase, reduces the level of cartilage chondrocyte death *in vivo* in experimental dog osteoarthritis: inhibition of pro-apoptotic factors. *J. Rheumatol.*, 2002; 29: 1446–1453
- [10] Chandrasekharan N.V., Dai H., Roos K.L., Evanson N.K., Tomsik J., Elton T.S., Simmons D.L.: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 13926–13931
- [11] Chłopicki S., Gryglewski R.J.: W poszukiwaniu lepszej aspiryny. *Medycyna po Dyplomie*, 2000; Wydanie specjalne: 4–12
- [12] Clemett D., Markham A.: Prolonged-release mesalazine: a review of its therapeutic potential in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Drugs*, 2000; 59: 929–956
- [13] Dannhardt G., Kiefer W.: Cyclooxygenase inhibitors – current status and future prospects. *Eur. J. Med. Chem.*, 2001; 36: 109–126
- [14] Danysz A.: Kompendium farmakologii i farmakoterapii dla lekarzy, farmaceutów i studentów. Urban & Partner, Wrocław, 2002
- [15] Davis R., Yarker Y.E., Goa K.L.: Diclofenac/misoprostol: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in painful inflammatory conditions. *Drugs Aging.*, 1995; 7: 372–393
- [16] Ding C.: Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation.*, 2002; 26: 139–142
- [17] Dingle J.T.: The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z. Rheumatol.*, 1999; 58: 125–129
- [18] Elliott S.N., McKnight W., Cirino G., Wallace J.L.: A nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drug accelerates gastric ulcer healing in rats. *Gastroenterology*, 1995; 109: 524–530
- [19] Etminan M., Gill S., Samii A.: Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br. Med. J.*, 2003; 327: 128–131
- [20] Evans A.M.: Comparative pharmacology of S(+)-ibuprofen and (RS)-ibuprofen. *Clin. Rheumatol.*, 2001; 20: 9–14
- [21] Felder J.B., Korelitz B.I., Rajapakse R., Schwarz S., Horatagis A.P., Gleim G.: Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol.*, 2000; 95: 1859–1861
- [22] Fiorucci S., Del Soldato P.: NO-aspirin: mechanism of action and gastrointestinal safety. *Dig. Liver Dis.*, 2003; 35: 9–19
- [23] Gryglewski R., Vane J.R.: The release of prostaglandins and rabbit aorta contracting substance (RCS) from rabbit spleen and its antagonism by anti-inflammatory drugs. *Br. J. Pharmacol.*, 1972; 45: 37–47
- [24] Harris R.C., McKanna J.A., Akai Y., Jacobson H.R., Dubois R.N., Breyer M.D.: Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J. Clin. Invest.*, 1994; 94: 2504–2510
- [25] Hawkey C.J.: COX-2 inhibitors. *Lancet*, 1999; 353: 307–314
- [26] Hinz B., Dorn C.P., Shen T.Y., Brune K.: Anti-inflammatory-antirheumatic drugs. In: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Tom A3, Wiley-VCH, Weinheim, 2002
- [27] Huls G., Koornstra J.J., Kleibeuker J.H.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and molecular carcinogenesis of colorectal carcinomas. *Lancet*, 2003; 362: 230–232
- [28] Jarosz J., Hilgier M.: Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu bólów u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową. W: *Standardy leczenia systemowego nowotworów złośliwych u dorosłych w Polsce*. Red.: M. Krzakowski, P. Siedlecki. PTO, Warszawa, 1999, 205–216
- [29] Klessner B., Bias P., Buchner A.: Licofelone (ML3000), an inhibitor of COX-1, COX-2 and 5-Lo., has little or no effect on the gastric mucosa after 4 weeks of treatment. [EULAR 2002, Praga, abstrakt THU0243]. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002; 61: Suppl. 1
- [30] Kujubu D.A., Fletcher B.S., Varnum B.C., Lim R.W., Herschman H.R.: TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J. Biol. Chem.*, 1991; 266: 12866–12872
- [31] Leese P.T., Recker D.P., Kent J.D.: The COX-2 selective inhibitor, valdecoxib, does not impair platelet function in the elderly: results of a randomized controlled trial. *J. Clin. Pharmacol.*, 2003; 43: 504–513
- [32] MacDonald T.M.: Epidemiology and pharmacoeconomic implications of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal toxicity. *Rheumatology*, 2000; 39: 13–20
- [33] MacNaughton W.K., Cirino G., Wallace J.L.: Endothelium-derived relaxing factor (nitric oxide) has protective actions in the stomach. *Life Sci.*, 1989; 45: 1869–1876
- [34] Martel-Pelletier J., Lajeunesse D., Rebour P., Pelletier J.P.: Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003; 62: 501–509
- [35] Martinez C., Blanco G., Ladero J.M., Garcia-Martin E., Taxonera C., Gamito F.G., Diaz-Rubio M., Agundez J.A.: Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br. J. Pharmacol.*, 2004, (advance online publication, January 5, 2004; doi:10.1038/sj.bjp.0705623)
- [36] Mayer J.M., Testa B.: Pharmacodynamics, pharmacokinetics and toxicity of ibuprofen enantiomers. *Drugs Fut.*, 1997; 22: 1347–1366
- [37] McMurray R.W., Hardy K.J.: Cox-2 inhibitors: today and tomorrow. *Am. J. Med. Sci.*, 2002; 323: 181–189
- [38] Merck Announces Voluntary Worldwide Withdrawal of VIOXX®. http://www.vioxx.com/vioxx/documents/english/vioxx_press_release.pdf (17.11.2004)
- [39] Miners J.O., Birkett D.J.: Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 1998; 45: 525–528
- [40] MPSystem.: *Index leków Medycyny Praktycznej 2001*. Wersja 15. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków, 2003
- [41] Muscara M.N., Wallace J.L.: Nitric Oxide. V. therapeutic potential of nitric oxide donors and inhibitors. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 1999; 276: 1313–1316
- [42] Ott E., Nussmeier N.A., Duke P.C., Feneck R.O., Alston R.P., Snabes M.C., Hubbard R.C., Hsu P.H., Saidman L.J., Mangano D.T.: Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2003; 125: 1418–1492
- [43] Pavelka K., Bias P., Buchner A., Lammerich A., Schulz U.: Licofelone, an inhibitor of COX-1, COX-2 and 5-LOX, is as effective as celecoxib and shows improved tolerability during 12 weeks of treatment in patients with osteoarthritis of the knee [EULAR 2003, Lizbona, abstrakt FRI0215]. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003; 62: Suppl. 1
- [44] Phleps W.: Overview on clinical data of Dexibuprofen. *Clin. Rheumatol.*, 2001; 20(S1): 15–21
- [45] Rainsford K.D.: Inhibition by leukotriene inhibitors, and calcium and platelet-activating factor antagonists, of acute gastric and intestinal damage in arthritic rats and in cholinomimetic-treated mice. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1999; 51: 331–339
- [46] Rigas B., Williams J.L.: NO-releasing NSAIDs and colon cancer chemoprevention: a promising novel approach (Review). *Int. J. Oncol.*, 2002; 20: 885–890
- [47] Shureiqi I., Chen D., Lee J.J., Yang P., Newman R.A., Brenner D.E., Lotan R., Fisher S.M., Lippman S.M.: 15-LOX-1: a novel molecular target of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced apoptosis in colorectal cancer. *Natl. Cancer Inst.*, 2000; 92: 1136–1142
- [48] Shureiqi I., Jiang W., Zuo X., Wu Y., Stimmel J.B., Leesnitzer L.M., Morris J.S., Fan H.Z., Fischer S.M., Lippman S.M.: The 15-lipoxygenase-1 product 13-S-hydroxyoctadecadienoic acid down-regulates PPAR-delta to induce apoptosis in colorectal cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 9968–9973

- [49] Simmons D.L., Levy D.B., Yannoni Y., Erikson R.I.: Identification of phorbol ester-representative v-src-inducible gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989; 86: 1178–1182
- [50] Sneider W.: The discovery of aspirin: a reappraisal. *Br. Med. J.*, 2000; 321: 1591–1594
- [51] Swan S.K., Rudy D.W., Lasseter K.C., Ryan C.F., Buechel K.L., Lambrecht L.J., Pinto M.B., Dilzer S.C., Obrda O., Sundblad K.J., Swan S.K., Rudy D.W., Lasseter K.C., Ryan C.F., Buechel K.L., Lambrecht L.J., Pinto M.B., Dilzer S.C., Obrda O., Sundblad K.J., Gumbs C.P., Ebel D.L., Quan H., Larson P.J., Schwartz J.I., Musliner T.A., Gertz B.J., Brater D.C., Yao S.L.: Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 2000; 133: 1–9
- [52] Szczeklik A., Stevenson: Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003; 111: 913–921
- [53] Szechiński J.: Niesteroïdowe leki przeciwpalnicze w reumatologii. *Medycyna po Dyplomie*, 2000, Wydanie specjalne/luty, 4–12
- [54] Tegeer L., Pfeilschifter J., Geisslinger G.: Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors. *FASEB J.*, 2001; 15: 2057–2072
- [55] Trebino C.E., Stock J.L., Gibbons C.P., Naiman B.M., Wachtmann T.S., Umland J.P., Pandher K., Lapointe J.M., Saha S., Roach M.L., Carter D., Thomas N.A., Durtschi B.A., McNeish J.D., Hambor J.E., Jakobsson P.J., Carty T.J., Perez J.R., Audoly L.P.: Impaired inflammatory and pain responses in mice lacking an inducible prostaglandin E synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 9044–9049
- [56] Tsujii M., Kawano S., Tsuji S., Sawaoka H., Hori M., DuBois R.N.: Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell.*, 1998; 93: 705–716
- [57] Ungrin M.D., Carriere M.C., Denis D., Lamontagne S., Sawyer N., Stocco R., Tremblay N., Metters K.M., Abramovitz M.: Key structural features of prostaglandin E(2) and prostanoid analogs involved in binding and activation of the human EP(1) prostanoid receptor. *Mol. Pharmacol.*, 2001; 59: 1446–1456
- [58] Vane J.R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat. New Biol.*, 1971; 231: 232–235
- [59] Vane J.R., Botting R.M.: Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Med.*, 1998; 104: 2S–8S
- [60] Verhoeven A.J., Tool A.T.J., Kuijpers T.W., Roos D.: Nimesulide inhibits platelet-activating factor synthesis in activated human neutrophils. 1993; *Drugs*, 46(Suppl. 1): 52–58
- [61] Wallace J.L.: Cooperative modulation of gastrointestinal mucosal defence by prostaglandins and nitric oxide. *Clin. Invest. Med.*, 1996; 19: 346–351
- [62] Wallace J.L., McKnight W., Wilson T.L., Del Soldato P., Cirino G.: Reduction of shock-induced gastric damage by a nitric oxide-releasing aspirin derivative: role of neutrophils. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 1997; 273: 1246–1251
- [63] Warner T.D., Mitchell J.A.: Cyclooxygenase-3 (COX-3): filling in the gaps toward a COX continuum? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 13371–13373
- [64] Warner T.D., Mitchell J.A.: Nonsteroidal antiinflammatory drugs inhibiting prostanoid efflux: As easy as ABC? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 9108–9110
- [65] Weggen S., Eriksen J.L., Das P., Sagi S.A., Wang R., Pietrzik C.U., Findlay K.A., Smith T.E., Murphy M.P., Bulter T., Kang D.E., Marquez-Sterling N., Golde T.E., Koo E.H.: A subset of NSAIDs lower amyloidogenic A β 42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature*, 2001; 414: 212–216
- [66] Weir M.R.: Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. *Cleve. Clin. J. Med.*, 2002; 69: 53–58
- [67] Wright J.M. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. *CMAJ*, 2002; 167: 1131–1137
- [68] 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. USA*, 1991; 88: 2692–2696

