

POPRAWA SKUTECZNOŚCI NIESTEROIDOWYCH LEKÓW PRZECIWPALNYCH – CZY ZAWSZE Z SUKCESEM?

Zakład Technologii Postaci Leku, Katedra Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Ból jest nieprzyjemnym uczuciem emocjonalnym lub zmysłowym związanym z aktualnie występującym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek [1]. Nieumiejętność lub niemożność wyrażenia werbalnie odczucia bólu nie wyklucza możliwości występowania bólu i konieczności podjęcia stosownej terapii. W reakcji człowieka na ból można wyróżnić składowe: somatyczną, behawioralną oraz psychiczną. Psychiczną reakcję na ból charakteryzują próg czucia bólu oraz poziom tolerancji bólu. Próg czucia bólu jest dość stabilny i stosunkowo mało indywidualnie zróżnicowany, natomiast poziom tolerancji bólu jest bardzo zmienny, zależy od wielu czynników, w tym od aktualnego stanu emocjonalnego osoby cierpiącej [2]. Z bólem bardzo często związany jest stan zapalny, który gdy jest długotrwały, może w sposób bezwzględny zmieniać metabolizm organizmu i całą jego fizjologię. Ból może mieć różnorakie pochodzenie, różne mechanizmy mogą prowadzić do jego powstania, może mieć różne postacie. W związku z tym nie jest możliwe ustalenie jednego właściwego sposobu postępowania prowadzącego do zlikwidowania szkodliwego bólu. Niemniej jednak ból, zwłaszcza нефизjologiczny, bez względu na to, czy jest krótko- czy długotrwały, należy leczyć.

Używane powszechnie środki uśmierzające ból – analgetyki można podzielić na trzy główne klasy: nieopiodowe leki analgetyczne, leki opiodowe oraz analgetyki pomocnicze. Wśród nieopiodowych leków przeciwbólowych należy wymienić leki zaliczone do klas N02 lub M01 klasyfikacji ATC. Nieopiodowe leki przeciwbólowe należą do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ; *non-steroidal anti-inflammatory drugs* – NSAiD). Niektórzy autorzy wyłączają z tej grupy acetyminofen i traktują go jako oddzielny lek ze względu na brak działania przeciwzapalnego. Sugeruje się nawet, że działa on na specyficzną COX-3 [3, 4]. Jednak jego działanie na COX jest podstawą klasyfikowania go wspólnie z NLPZ [5]. Zaliczenie leków z tej klasy do dwóch grup klasyfikacji ATC wiąże się z szczegółowymi różnicami w ich działaniu – większą lub mniejszą skutecznością w leczeniu stanów zapalnych oraz większym lub mniejszym powinowactwem do miejsc uchwytu bądź w ośrodkowym układzie nerwowym, bądź w tkankach. Ze względu na różnorodność patogenetyki bólowej i złożoność procesu bólowego oraz stanu zapalnego nie można ustalić sztyw-

nych zasad postępowania, uniwersalnych dla wszystkich postaci dolegliwości bólowych.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są jednym z podstawowych narzędzi walki z bólem. Na ich temat prowadzona jest niezmiernie liczba prac w wielu obszarach nauki. W 2014 r. tylko w jednym wydawnictwie ukazało się ok. 4000 publikacji na temat NLPZ [6]. Są one lekami, które znajdują się na każdym szczeblu drabiny analgetycznej wprowadzonej przez WHO w 1986 r., a dodatkowo mają znaczenie w leczeniu stanów zapalnych.

Mechanizm ich działania jest związany z hamowaniem przemian eikozanoidów – prostanoidów i leukotrienów. Są to aktywne produkty powstające w wyniku przemian 20-węglowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, spełniające podstawową funkcję w przebiegu procesu zapalnego. Do grupy prostanoidów zalicza się prostaglandyny, prostacykliny i tromboksany. Powstają one w wyniku przemian kwasu arachidonowego pod wpływem enzymu cyklooksygenazy (*cyclooxygenase* – COX). Rola prostaglandyn w procesie zapoczątkowania hiperalgezji, zarówno pierwotnej, jak i wtórnej, jest kluczowa, dlatego NLPZ są tak skuteczne w leczeniu bólu – hamują czynność cyklooksygenazy prostaglandynowej [7].

W trakcie procesu zapalnego występują dwa izoenzymy cyklooksygenazy: COX-1 i COX-2. COX-1 jest enzymem konstytutywnym, zawsze występującym w komórkach, warunkuje syntezę prostaglandyn niezbędnych do przebiegu procesów fizjologicznych – m.in. odgrywa rolę w utrzymaniu homeostazy krążeniowej, cytoprotekcji w obrębie przewodu pokarmowego i nerek. COX-2 jest izoenzymem pojawiającym się w komórkach objętych procesem zapalnym indukowanym przez endotoksynę lub cytokiny prozapalne, warunkuje syntezę prostaglandyn w trakcie procesu zapalnego. Niesteroidowe leki przeciwzapalne przez hamowanie COX hamują rozwój procesu zapalnego, blokując wytwarzanie cyklicznych nadtlenków oraz powstających z nich prostaglandyn: PGE₂, PGF₂, PGD₂, tromboksanu TXA₂. Związki te indukują proces zapalny poprzez działanie leukotaktyczne, zwiększanie przepuszczalności naczyń, powstawanie obrzęku, zwiększanie wrażliwości receptorów bólu na działanie neuroprzekazników, obniżenie progu pobudliwości nocycceptorów oraz uwrażliwienie ich na działanie innych mediatorów bólu. Dodatkowo modyfikują

one proces syntetyzacji ośrodkowej (uwrażliwienia) na poziomie rdzenia kręgowego [8]. Mechanizmy działania przeciwbólowego sprowadzają się do hamowania aktywności COX i lipooksygenazy, pobudzania syntazy NO, hamowania działania substancji P [9]. Hamowanie COX-2 w ośrodkowym układzie nerwowym jest odpowiedzialne również za działanie przeciwgorączkowe. Z kolei zahamowanie COX-1 w płytkach, nieodwracalne przez kwas acetylosalicylowy, a odwracalne przez tradycyjne NLPZ (hamujące w dawkach terapeutycznych obie formy izoenzymu COX), odpowiada za działanie przeciwagregacyjne i znalazło zastosowanie w zapobieganiu występowaniu epizodów zatorowo-zakrzepowych [10].

Postacie farmaceutyczne, pod jakimi występują środki przeciwbólowe, obejmują wszystkie formy leków – od tabletek szybko rozpadających się, tabletek o przedłużonym działaniu, kapsułek, maści, hydrożeli, syropów, zawieszin, czopków, iniekcji do preparatów recepturowych wytwarzanych w aptece *ex tempore*, jak chociażby proszki czy mikstury.

Pomimo że liczba leków z tej grupy jest duża, istnieje potrzeba poprawy skuteczności ich działania. Droga do osiągnięcia tego celu może być wielokierunkowa. Jednym z kierunków jest poszukiwanie nowych struktur, które będą w sposób skuteczniejszy, bardziej selektywny oddziaływać na COX. Działanie takie nie zawsze jest skuteczne, czego dowodzą leki, z których pojawieniem się na rynku wiązano duże nadzieje, ale niestety okazały się one płonne. Jako przykład mogą służyć zarówno całkiem nowe cząsteczki lecznicze, jak i analogi bądź pochodne istniejących struktur, a także bardziej oczyszczone i wyseparowane, już wcześniej znane struktury.

Pierwszym przykładem jest stosowanie zupełnie nowych struktur chemicznych, które oddziałują selektywnie na COX-2. Pomimo teoretycznie większego potencjału przeciwbólowego związanego z działaniem farmakologicznym leki te (koksyby) okazały się w porównawczych badaniach klinicznych nie bardziej skuteczne w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów niż nieselektywne NLPZ (diklofenak, naproksen, ibuprofen) [12–16]. Również komplikacje ze strony układu pokarmowego pozostały na zbliżonym poziomie [17].

Kolejnym przykładem może być próba zastosowania bardziej oczyszczonego produktu – jednej formy enancjomeru. W miejsce ibuprofenu, który jest mieszaniną racemiczną form prawo- i lewoskrętnej, wprowadzony został deksibuprofen – forma prawoskrętna. Sugeruje się,

że czynnikiem hamującym COX jest jeden z enancjomerów. I choć nieliczne badania porównawcze wskazują, że deksibuprofen jest skuteczniejszy, to jednak stosowane dawki rynkowe (tożsame 200 mg i 400 mg) nie bardzo potwierdzają te wyniki [18].

Kolejnym kierunkiem są poszukiwania zmierzające do modyfikacji już istniejącej struktury. Za przykład może posłużyć aceklofenak – modyfikacja klasycznego NLPZ, diklofenaku. W tym przypadku badania wykazały, że pomimo dużych nadziei aceklofenak działa na COX jedynie poprzez swoje metabolity. W badaniach zarówno *in vitro*, jak i *ex vivo* stwierdzono, że ani aceklofenak w czystej postaci, ani jego główny metabolit – 4'-hydroksy-aceklofenak – nie oddziałują na COX, podczas gdy diklofenak i 4'-hydroksy-diklofenak hamują obie izoformy. Hamowanie COX przez aceklofenak jest spowodowane jego przekształcaniem się w diklofenak i 4'-hydroksy-diklofenak. Tym samym działanie aceklofenaku jest działaniem poprzez diklofenak i jest tożsame z działaniem diklofenaku, a wręcz potrzebne są większe dawki, aby osiągnąć ten sam efekt [19].

Znajduje to potwierdzenie w badaniach na zwierzętach, w których skuteczność aceklofenaku uznano za porównywalną ze skutecznością diklofenaku i indometacyny [20]. Samo zaś działanie, np. w bólu pooperacyjnym po resekcji trzeciego zęba trzonowego, określono jako nie tak dobre jak ibuprofenu. W porównaniu z naprokse- nem nie wykazano znaczącej różnicy zarówno w ocenie pacjentów, jak i lekarzy w uśmierzaniu pierwotnych bólów menstruacyjnych [21, 22].

Zupełnie innym polem poprawy skuteczności już istniejących i znanych środków jest poprawa jakości postaci leku poprzez różnego rodzaju modyfikacje. Na pierwszy plan wysuwa się poprawa długości działania leku – próba przewyciężenia krótkiego $t_{0,5}$ poprzez zastosowanie form leków o przedłużonym uwalnianiu. Tego typu czysto technologiczne modyfikacje w obrębie postaci leku przyczyniają się do zwiększenia wygody użytkownika, a tym samym do poprawy działania leczniczego – stężenie leku we krwi przez dłuższy czas pozostaje na niezmiennym poziomie. Wydaje się, że skuteczność działania przeciwbólowego poszczególnych NLPZ zależy w największym stopniu od indywidualnych cech pacjenta i od rodzaju bólu, dlatego właściwości postaci leku mogą się stać decydujące w aspekcie skuteczności działania przeciwbólowego [23]. Modyfikacje technologiczne obejmują wytwarzanie postaci enteralnych, powlekanych otoczkami

Tabela 1. Liczby różnego rodzaju postaci farmaceutycznych wybranych NLPZ występujących na polskim rynku [11]

Substancja biologicznie czynna	Tabletki, kapsułki	Czopki	Roztwory, zawiesziny	Maści, żele	Inne postaci leku
diklofenak	33	9	9	11	3
naproksen	21	2		6	
ketoprofen	16	1	3	5	
aceklofenak	1				1
deksibuprofen	2				
celekoksyb	4				

odpornymi na kwaśne pH soku żołądkowego. Diklofenak należy do grupy najbardziej zróżnicowanej w zakresie formy leku, ponieważ do dyspozycji lekarzy są kapsułki z mikropeletkami, tabletki wielowarstwowe, a do tego często mikropeletki są otoczkowane w celu uniknięcia działań niepożądanych ze strony żołądka.

Kolejną drogą jest wpływ technologiczny poprzez zastosowanie zarówno różnorodnych technologii, jak i substancji pomocniczych w celu poprawy właściwości fizykochemicznych poszczególnych NLPZ.

Wszystkie leki z tej grupy mają kwasowy charakter, ich wartości pKa mieszczą się w granicach 3–5, a wykroczenie poza te wartości powoduje zanik aktywności hamującej COX. Mają charakter lipofilowy, co sprawia, że są substancjami dobrze wchłanialnymi, aczkolwiek cechującymi się słabą zwilżalnością, co przekłada się bezpośrednio na niską rozpuszczalność. Większość NLPZ to substancje trudno rozpuszczalne w wodzie. Ilość rozpuszczonego naproksenu w wodzie wynosi 0,6 mg/100 ml, ketoprofenu 3,6, ibuprofenu 3,5, piroksykamu 1,0 mg/100 ml [24]. Inni autorzy podają: $7,079 \times 10^{-5}$ mol/l dla naproksenu, $7,07 \times 10^{-4}$ dla ketoprofenu, $3,801 \times 10^{-4}$ dla ibuprofenu, $1,819 \times 10^{-4}$ dla flurbiprofenu, $7,99 \times 10^{-6}$ dla diklofenaku [25, 26]. Poprawa rozpuszczalności przez dodatek substancji pomocniczych może się zatem przyczynić do poprawy wchłanialności, a tym samym podnieść efektywność terapeutyczną. Osobnym zagadnieniem jest zastosowanie nanotechnologii, która w przypadku NLPZ może się przyczynić zarówno do poprawy ich właściwości fizykochemicznych, jak i zmniejszyć działania niepożądane.

Skuteczność ordynowanego przepisem lekarskim preparatu przeciwbólowego będzie zależała m.in. od rodzaju zastosowanej substancji biologicznie czynnej, postaci leku, w jakiej ta substancja została zastosowana, oraz wrażliwości osobniczej pacjenta. Musimy również pamiętać – jak przedstawiono powyżej, że istnieje wiele metod unowocześniania terapii poprzez wprowadzanie nowych rozwiązań w zakresie struktury chemicznej leków, jednakże nie zawsze okazują się one w pełni innowacyjne.

Można stwierdzić, że stosując u pacjenta w terapii bólu czy stanu zapalnego wydawałoby się znany, od dawna stosowany i jednocześnie „stary – nie nowoczesny” diklofenak, działamy nienowocześnie. A jednak okazuje się, że postępujemy tak samo, jak gdyby stosowano teoretycznie całkiem nową strukturę chemiczną – aceklofenak, który z kolei działa przez metabolity: diklofenak i 4'-hydroksy-diklofenak. Okazuje się zatem, że niezależnie od tego, jaką nowoczesną metodę i nowoczesny lek zastosujemy, w praktyce może się okazać, że skuteczniejszy będzie sprawdzony lek, stosowany powszechnie od dawna.

PIŚMIENNICTWO

- Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy. IASP Press, Seattle 1994: 209-214.
- de Walden-Gałaszko K. Psychologiczne aspekty bólu. *Przew Lek* 2001; 4: 58-59.
- Meszaros J. Leki przeciwbólowe dostępne bez recepty. *Przew Lek* 2001; 4: 76-87.
- Chandrasekharan N, Dai H, Roos K, et al. 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.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmakologia kliniczna* (red. wyd. pol. M. Wielosz). Wyd. Czelej, Lublin 2001.
- www.sciencedirect.com
- Hilgier M. Ból przewlekły – problem medyczny i społeczny. *Przew Lek* 2002; 5: 6-11.
- Ziółkowski J. Farmakoterapia bólu przewlekłego. *Przew Lek* 2001; 7: 74-78.
- Gomułka W. Niesteroidowe leki przeciwzapalne – wybrane zagadnienia. *Farmacja Polska* 1996; 52: 10-18.
- Hilgier M. Ból przewlekły – problem medyczny i społeczny. *Przew Lek* 2002; 5: 6-11.
- www.pharmindex.pl
- Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58365, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1591-1602.
- Hubbard R, Geis GS, Woods E, Yu S, Zhao W. Efficacy, tolerability, and safety of celecoxib, a specific COX-2 inhibitor [abstract]. *Arthritis Rheum* 1998; 41 Suppl. 9: S196.
- Celecoxib for arthritis. *The Medical Letter* 1999; 41: 11-2.
- Cannon G, Caldwell J, Holt P, et al. For the MK-0966 Phase III Protocol 035 Study Group. MK-0966, a specific COX-2 inhibitor, has clinical efficacy comparable to diclofenac in the treatment of knee and hip osteoarthritis in a 26-week controlled clinical trial [abstract]. *Arthritis Rheum* 1998; 41 Suppl. 9: S196.
- Saag K, Fisher C, McKay J, et al. For the MK-0966 Phase III Protocol 033 Study Group. MK-0966, a specific COX-2 inhibitor, has clinical efficacy comparable to ibuprofen in the treatment of knee and hip osteoarthritis in a 6-week controlled clinical trial [abstract]. *Arthritis Rheum* 1998; 41 Suppl. 9: S196.
- Silverstein G, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity and celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *JAMA* 2000; 284: 1247-1255.
- Baliga V, Jagtap S, Desai R, et al. Comparative efficacy, safety and tolerability of dexibuprofen and ibuprofen in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 12: 14.
- Hinz B, Rau T, Auge D, et al. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 222-235.
- Brodgen R, Wiseman L. Aceclofenac a review of the pharmacodynamic properties and therapeutic potential in the treatment of rheumatic disorders and pain management. *Drugs* 1996; 52: 113-124.
- Seymour R, Frame T, Negus T. The comparative efficacy of aceclofenac and ibuprofen in postoperative pain after third molar surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998; 36: 375-379.
- Letzel H, Megard Y, Lamarca R, et al. The efficacy and safety of aceclofenac versus placebo and naproxen in women with primary dysmenorrhea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 129: 162-168.
- Dieppe P, Chard J, Faulkner A, Lohmander S. Osteoarthritis. In: Godlee F, Barton S, Donald A (ed.). *Clinical evidence*. BMJ Publishing Group, London 2000; 3: 530.
- Wilson W, Peng Y, Augsburg L. Generalization of a prototype intelligent hybrid system for hard gelatin capsule formulation development. *AAPS PharmSciTech* 2005; 6: E449-57.
- McFarland JW, Avdeef A, Berger C, et al. Estimating the water solubility of crystalline compounds from their chemical structures alone. *J Chem Inf Comput Sci* 2001; 41: 1355-1359.
- Rytting E, Lentz K, Chen XQ, et al. Aqueous and cosolvent solubility data for drug-like organic compounds. *The AAPS Journal* 2005; 7: E78-E105 (<http://www.aapsj.org>).