



Leki przeciwzapalne



Leki przeciwzapalne

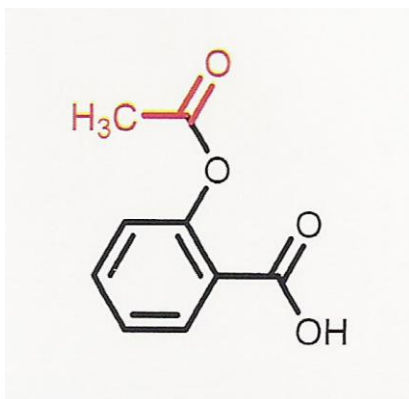
- **Niesteroidowe (NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drug)**
- **Steroidowe**



Kwas acetylosalicylowy (Aspirin™)

rok odkrycia – 1897 (F. Hoffmann), rok wprowadzenia – 1899 (Bayer)
NSAID, przeciwko zapaleniom oraz gorączce

Leki pochodne: ibuprofen, naproxen, celecoxib



Struktura molekularna

Obecna roczna produkcja > 40.000 t



Salicylic acid

też substancja aktywna

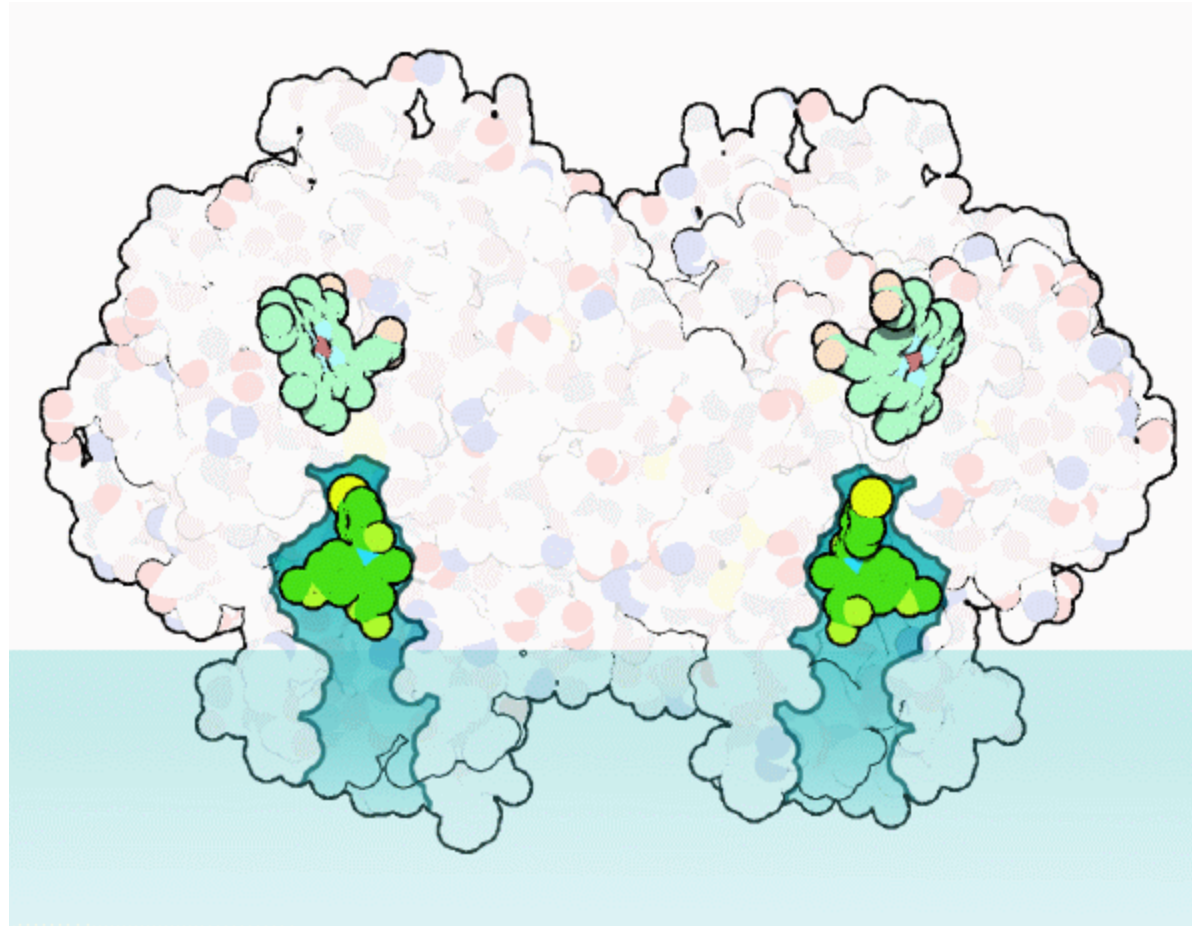
(nie działa na COX)

Pierwsze opisane użycie: Hipokrates 500 BC
wyciąg z kory wierzby (łac. salix)

Nieodwracalna inhibicja cyklooksygenazy (COX) i odwracalna inhibicja PLA₂

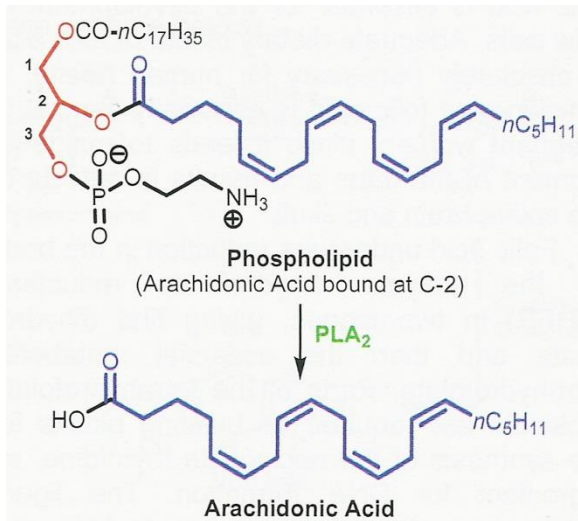
Działanie przeciwzakrzepowe: inhibicja COX w płytkach krwi
(John Vane – nagroda Nobla 1982 za odkrycie działania aspiryny)

Dimer COX-1 w błonie z inhibitorem

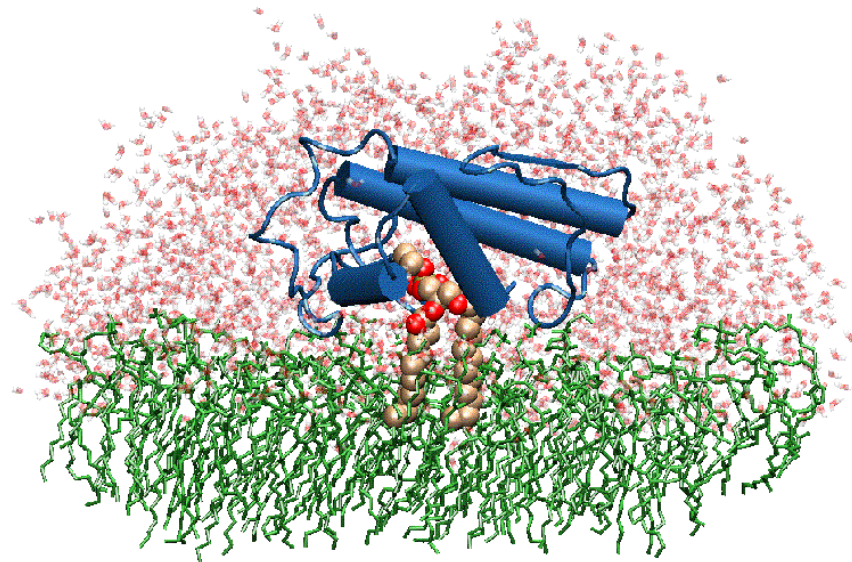




Fosfolipaza A₂ – dostarcza substratu dla COX

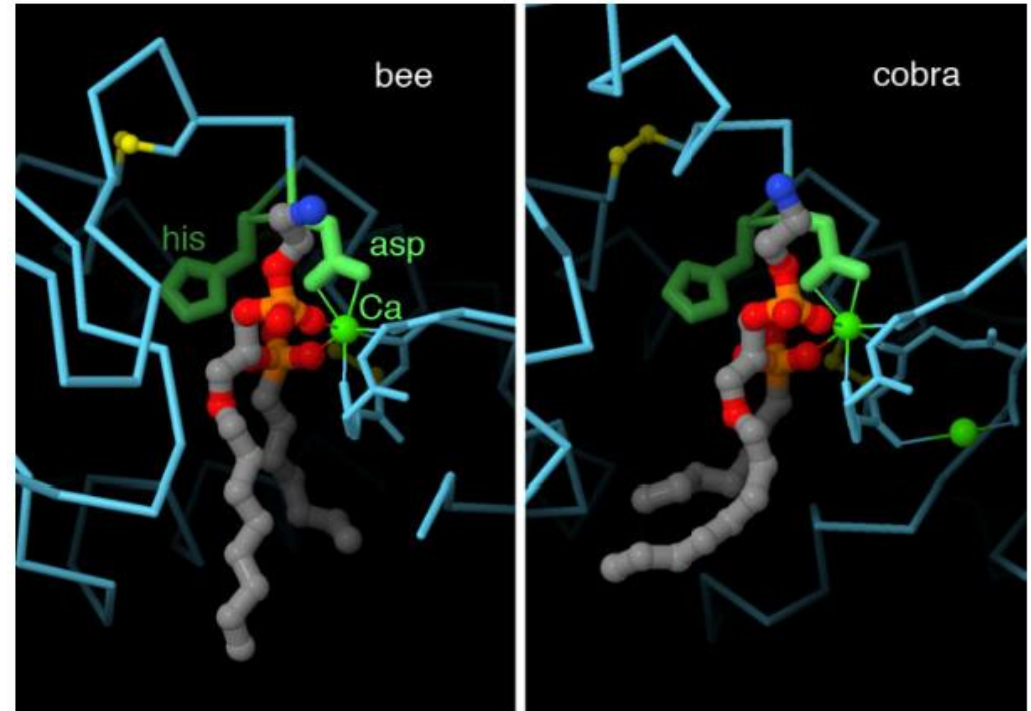
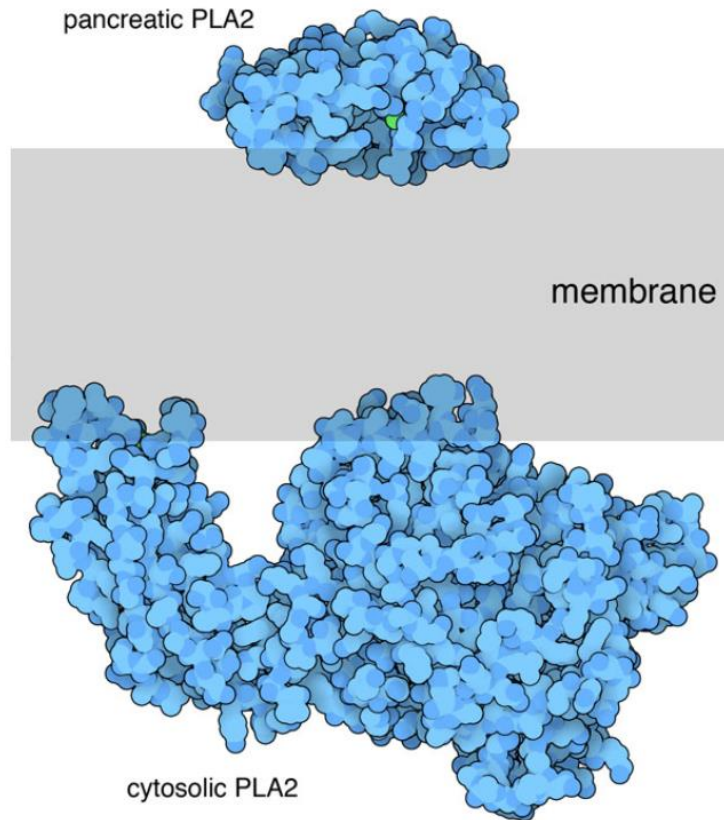


Wycinanie AA (substrat COX-1)
z błony komórkowej przez
fosfolipazę A₂ (PLA₂)



PLA₂ z substratem
zanurzona w błonie komórkowej

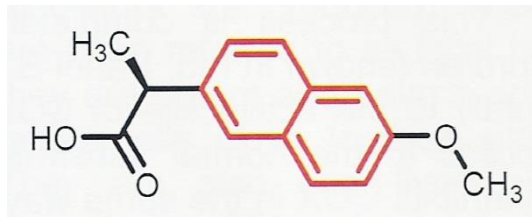
Fosfolipaza A₂ – dostarcza substratu dla COX



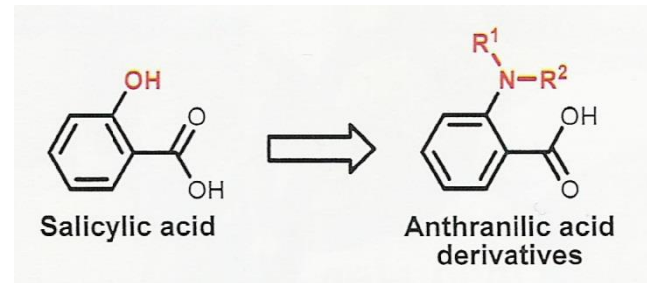
Venom Phospholipase A2 (bee: 1pob, 1poc)

Naproksen

rok odkrycia – lata '70, rok wprowadzenia – 1976 (Syntex Co.)
NSAID, przeciwko różnym rodzajom bólu, łagodnym zapaleniom oraz gorączce

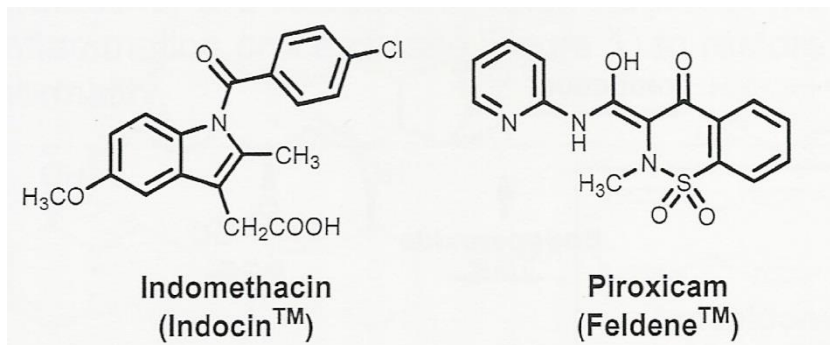


Struktura molekularna

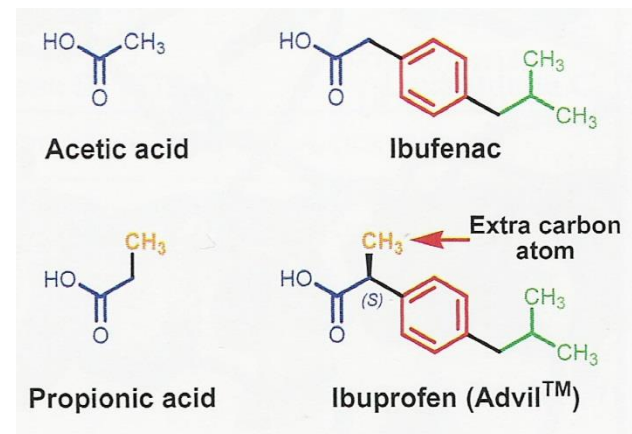


→ śr. p.bólwe
(acetaminofen)

Strategie bezpośrednich modyfikacji



Poprzednie leki
- dużo efektów ubocznych (w szczeg.
podrażnienia gastryczne)

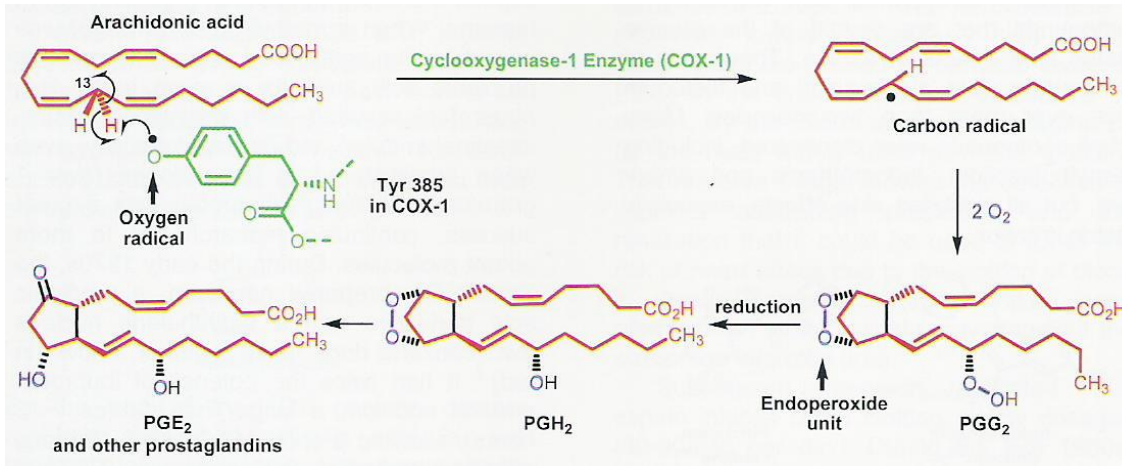


Wynikowe leki

Naproxen: 2x silniejszy niż Ibuprofen
i ma dłuższy $\tau_{1/2}$ ~12h

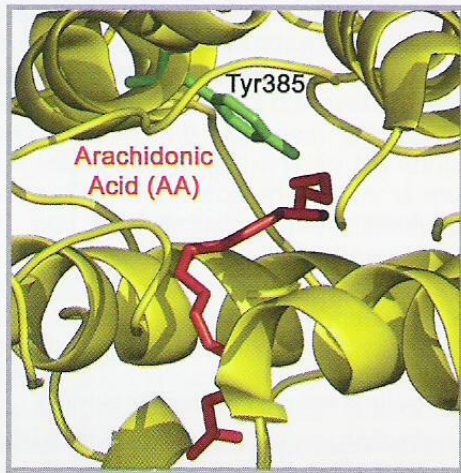
→ IBP-COX1.sce

Synteza czynników prozapalnych

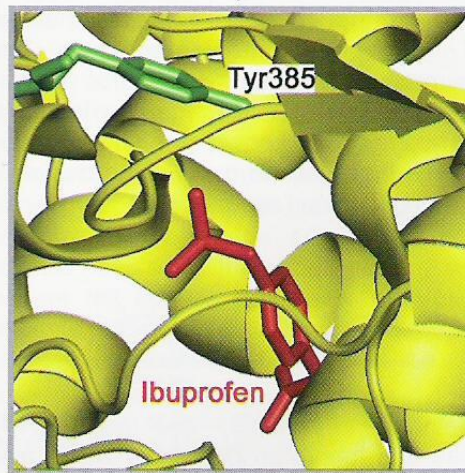


Synteza prostaglandyn
(czynników prozapalnych)
z kwasu arachidonowego

A. Arachidonic Acid in the Active Site of Cyclooxygenase-1 Enzyme²



B. Ibuprofen in the Active Site of Cyclooxygenase-1 Enzyme³

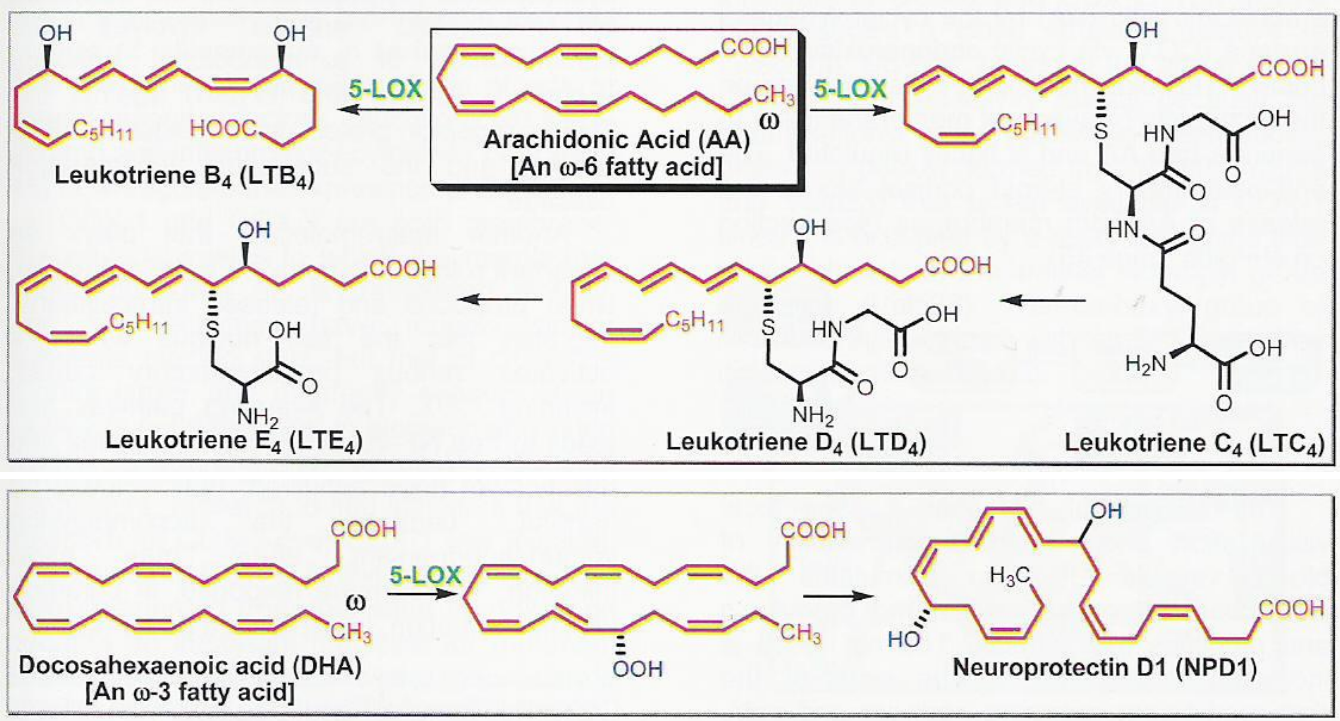
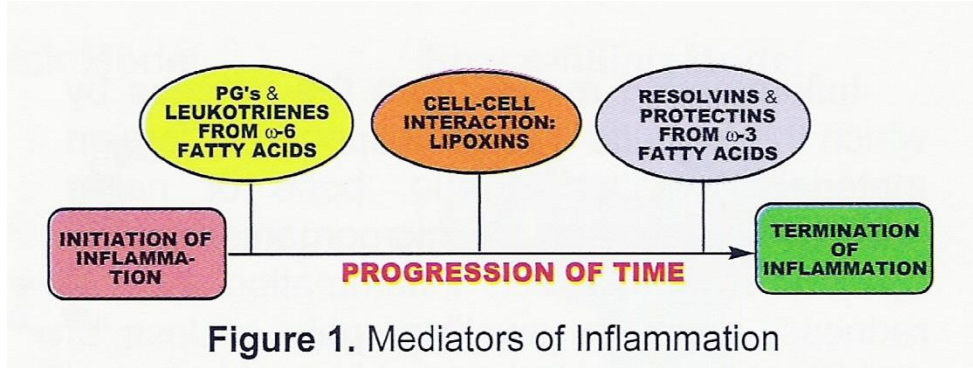


Miejsce aktywne COX-1:

A. z substratem (AA) – 1DIY

B. z Ibuprofenem – 1EQG

Przebieg procesów zapalnych

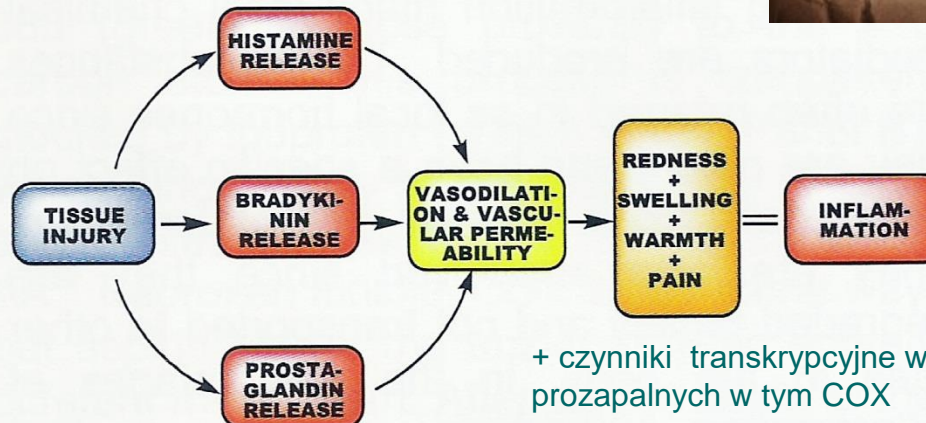
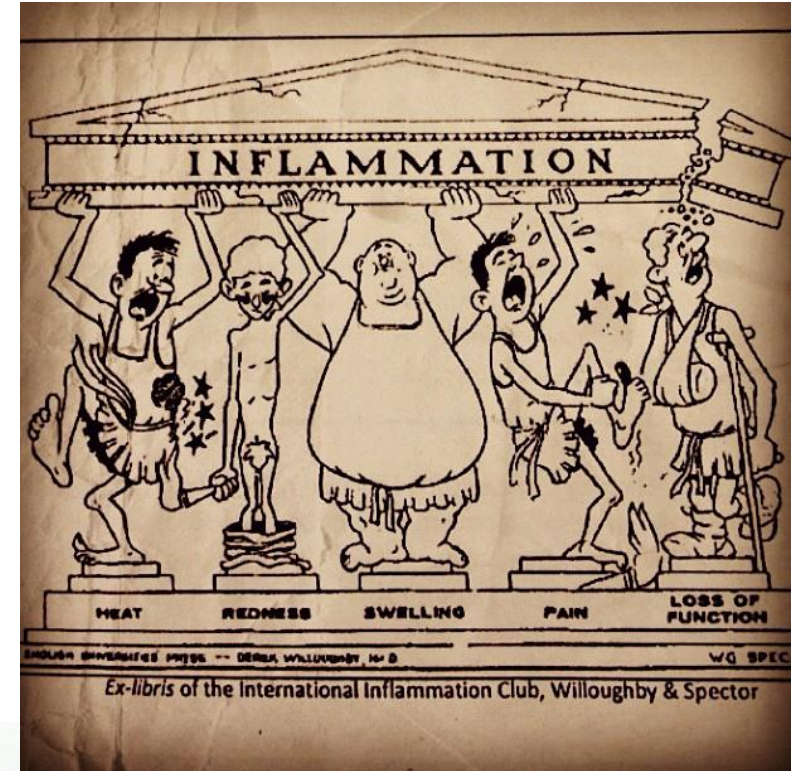
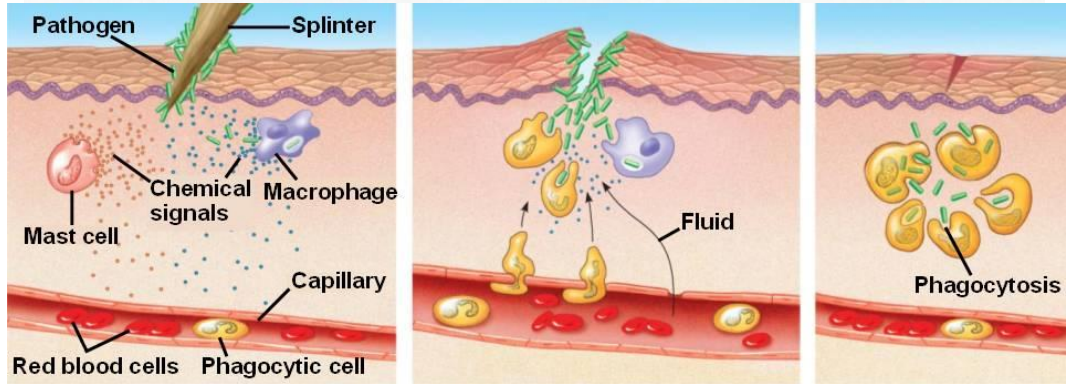
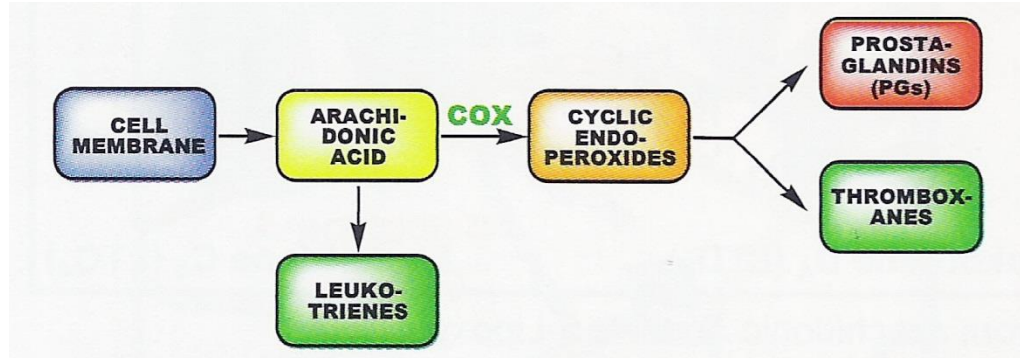


Synteza czynników prozapalnych z kwasów ω -6 + glutation (GluCysGly)

5-LOX – 5-lipoksygenaza

Synteza czynników przeciwzapalnych z kwasów ω -3

Przebieg zapalenia ogólnie



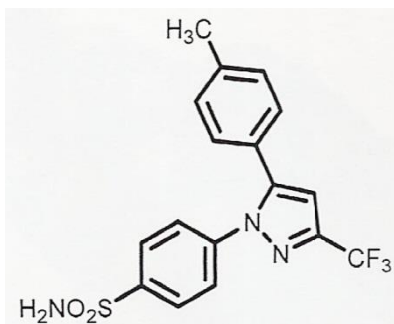
+ czynniki transkrypcyjne wielu genów prozapalnych w tym COX



Celekoksyb

rok odkrycia – lata 1993, rok wprowadzenia – 1999 (Pfizer)

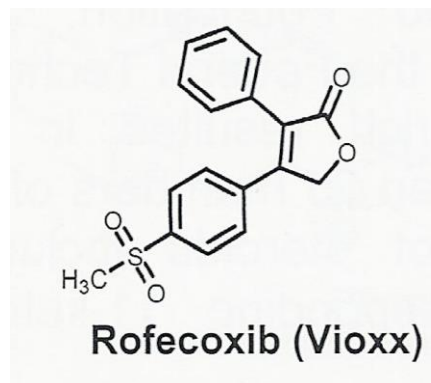
NSAID, przeciwko ostrym bólow, chorobie zwyrodnieniowej stawów, zapaleniu stawów



Struktura molekularna

Działa tylko na COX-2

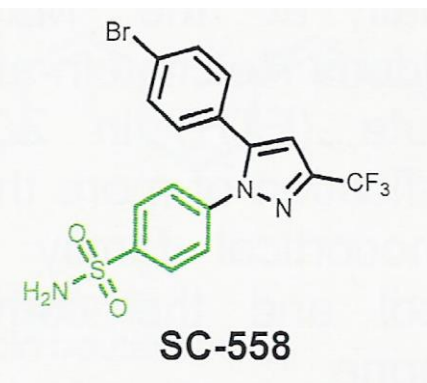
(COX-2 nie występuje w komórkach żołądka) – działa tylko w miejscu zapalenia



Rofecoxib (Vioxx)

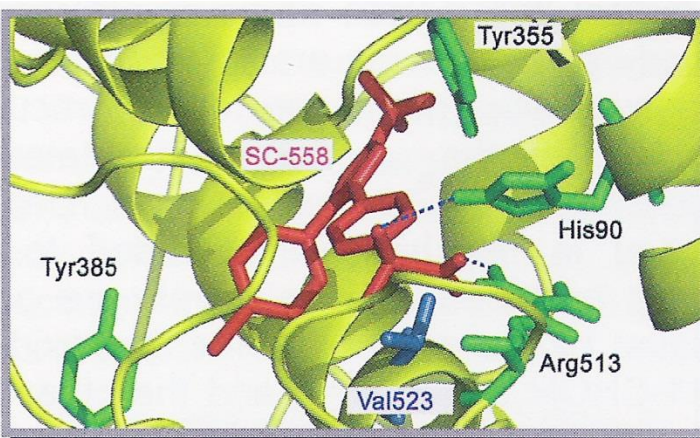
Konkurencyjny lek (Merck)

- wycofany z rynku z powodu 1% zagrożenia atakiem serca



SC-558

Pochodna celekoksybu



COX-2 ze
związany SC-558

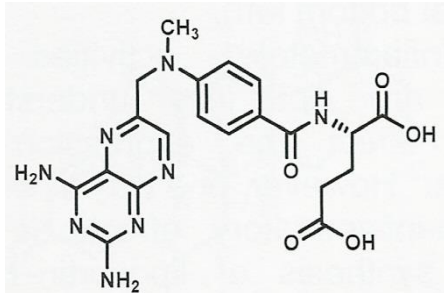
PDB id: 1CX2

Większe miejsce
aktywne niż w COX-1

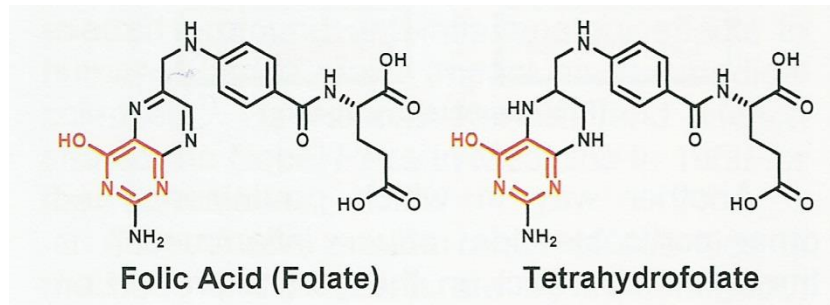
→ inh_COX2.sce, align3

Metotreksat

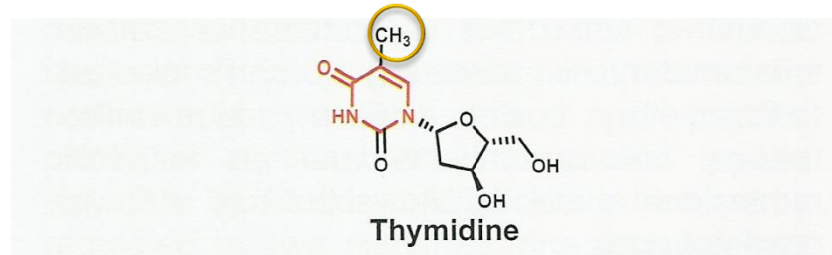
rok odkrycia – lata 1948 (Lederle), rok wprowadzenia – 1953
 przeciw-metaboliczny / przeciwzapalny / immunosupresant
 w szczególności: artreizm, choroba Crohna, łuszczyca (psoriasis)



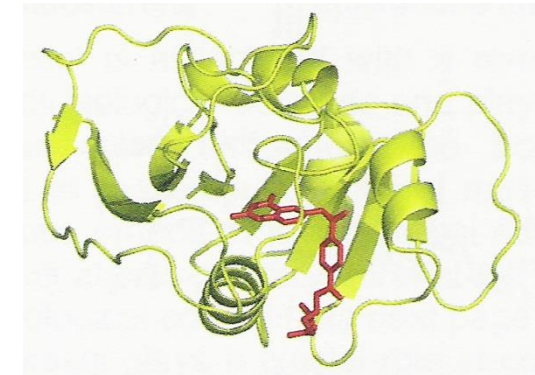
Struktura molekularna



Kwas foliowy reguluje wzrost, funkcjonowanie i podział komórek



Jest potrzebny także do budowy DNA: synteza tymidyny



MTX związany z DHFR
 (dihydrofolate reductase)

PDB id: 1RG7

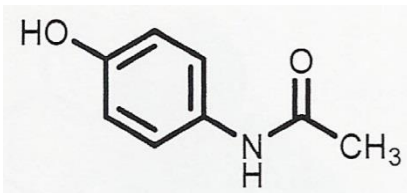
Metotreksat, nawet w dawkach dużo mniejszych niż przeciwko nowotworom hamuje namnażanie limfocytów T i czynników zapalnych jak TNF- α i interleukiny-10

Acetaminofen

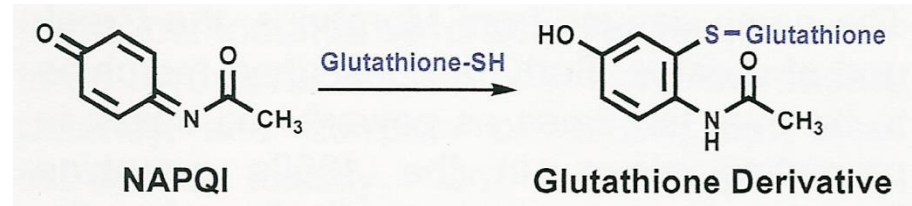
rok odkrycia – 1873, rok wprowadzenia – 1955 (McNeil Lab → Johnson&Johnson)

Inne nazwy: Paracetamol, acetyl-*para*-aminophenol (APAP)

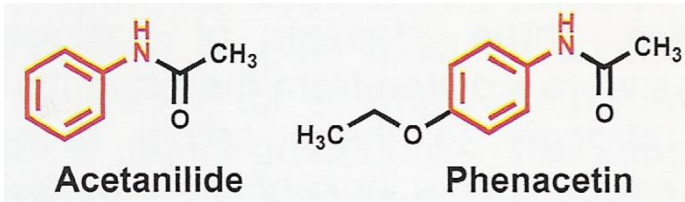
Przeciwbólowy, stosowany sam lub z oksykodonem



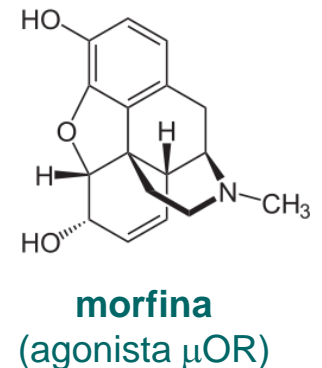
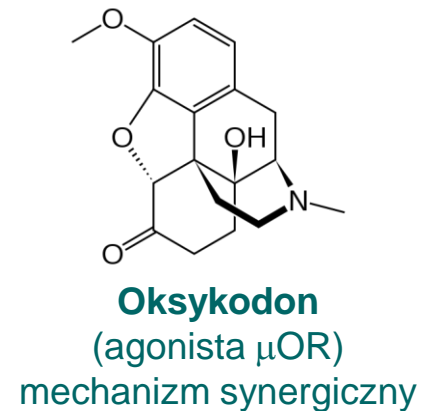
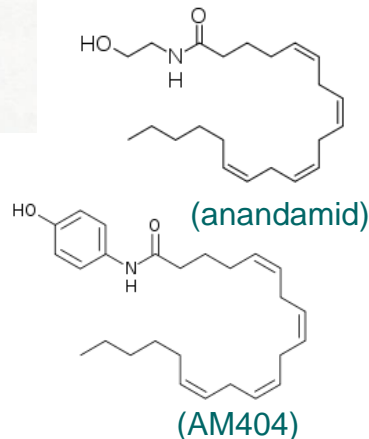
Struktura molekularna



NAPQI – toksyczny produkt metabolizmu nadmiaru acetaminofenu przez cytochrom P450
– uszkadza wątrobę (nieodwracalnie wiąże glutation)



Wcześniejsze środki - efekt uboczny: zmniejszają stężenie tlenu we krwi (metabolizowane do acetaminofenu)



Efekty uboczne podobne do morfiny ale mniej uzależnia

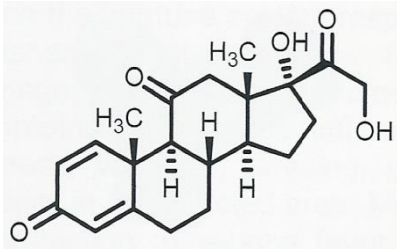
→ morfina

Propozycje działania:

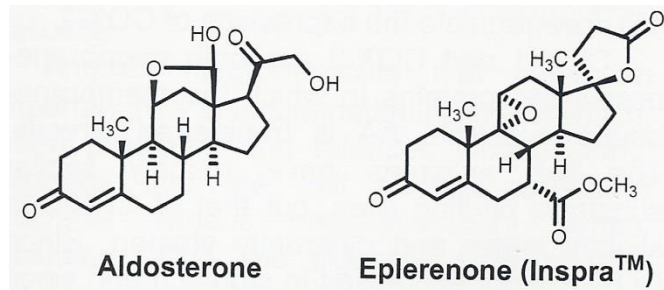
- (1) blokuje COX-3
- (2) blokuje receptory kanabinoidowe
- (3) jako pochodna anandamidu: (AM404) → blokuje COX-1 i COX-2

Prednizon

rok odkrycia – lata '50, rok wprowadzenia – 1955 (Pharmacia and Upjohn)
steroid, przeciwzapalny: astma, choroba Crohna, + zapobieganie odrzucaniu przeszczepów

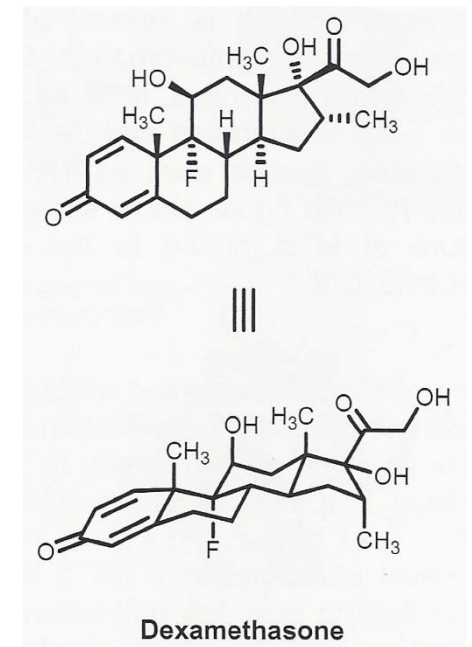


Struktura molekularna
m.in. hamuje fagocytozę
prolek (→ prednizolon)



Aldosterone
Zatrzymuje NaCl
w organizmie

Eplerenone (Inspra™)
Lek przeciw
nadciśnieniu



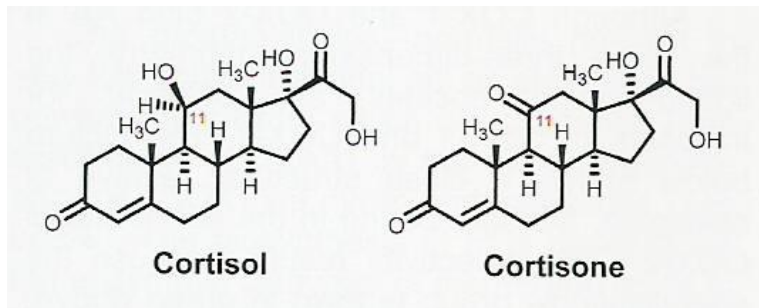
Aktywniejszy analog Prednizonu
i z dłuższym czasem życia

**Efekty uboczne działania
steroidów : np. osteoporoza**

Działanie:

- (1) wzrost ekspresji aneksyny-1 (inhibituje PLA₂)
- (2) zmniejsza wytwarzanie cytokin

→ kortyzol i receptor kortyzolu.sce



Kortyzol – b. szeroki zakres działania (tzw. hormon stresu)

Kortyzon → kortyzol w wątrobie

Nagroda Nobla 1950 za odkrycie
przeciwzapalnego działania steroidów