

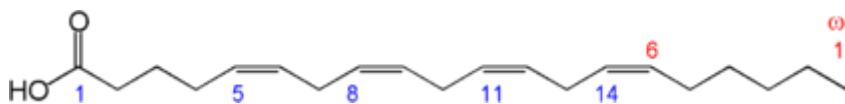
NESTEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LEKOVI (NSAIL)

Inflamacija (upala) je patološki proces tj. reakcija tkiva na oštećenje ili nadražaj koji može biti mehanički, hemijski, radiološki, mikrobiološki, imunološki i dr. Karakteristični simptomi upale su bol, crvenilo, otok i povišena temperatura tkiva. Iako u principu ima protektivni karakter, ukoliko se ne leči, upala može oštetiti tkivo.

U inflamaciji učestvuju brojni faktori, a najvažniji su medijatori upale - supstance koje podstiču i pojačavaju upalu. U medijatore upale ubrajaju se eikozanoidi (derivati arahidonske iseline) i to prostaglandini, tromboksan i leukotrieni. Važno je naglasiti da se oni ne javljaju samo tokom upala nego i tokom normalnih fizioloških funkcija. Npr. tromboksan (TXA₂) podstiče zgrušavanje krvi, prostaciklin (PGI₂) sprečava iritaciju želuca želudačnom kiselinom itd.

Prema hemijskoj strukturi, arahidonska kiselina je karboksilna kiselina sa dugim ugljovodoničnim lancem od 20 C atoma, koja sadrži četiri dvostruke veze.

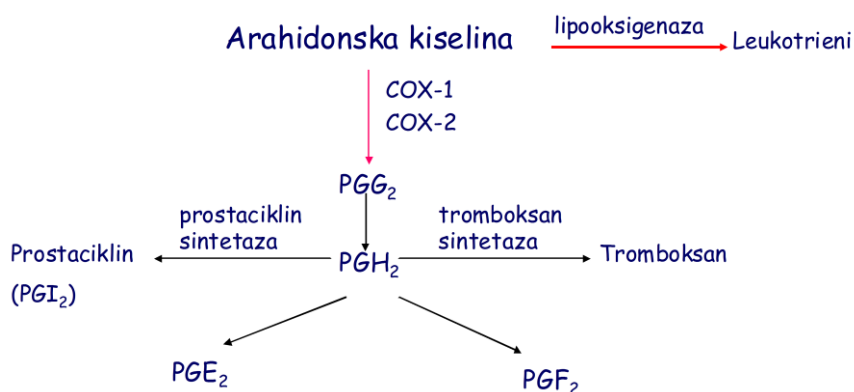
Arahidonska kiselina se u humani organizam može uneti hranom, može biti sintetisana iz nezasićenih masnih kiselina sa 18 C-atoma ili biti oslobođena hidrolitičkom razgradnjom triglicerida i fofolipida iz bioloških membrana ili ostalih lipidnih kompleksa, kao što su estri holesterola koji sadrže arahidonat.



Slika 1: Struktura arahidonske kiseline

Arahidonska kiselina je u organizmu izložena dejstvu dva enzimska sistema:

1. Ciklooksigenazi, koja proizvodi prostaglandine, tromboksan i prostacikline
2. Lipooksigenazi koja proizvodi leukotriene

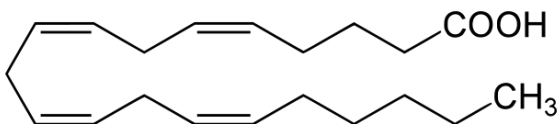


Delovanjem ciklooksigenaze, od arahidonske kiseline, sastavnog dela ćelijske membrane nastaju prostaciklin (PGI₂), prostaglandin E₂, prostaglandin F₂, tromboksan. Posredstvom enzima lipoksigenaze iz arahidonske kiseline nastaju leukotrieni. Naziv prostaglandini dolazi od imena žlede prostate, gde su prvo nađeni, a naziv leukotrieni od pojma leukociti. Brojni prostaglandini nastaju u normalnim, zdravim uslovima i imaju normalno fiziološko delovanje. Npr. prostaciklini blokiraju sekreciju želudačne kiseline koju prouzrokuje hrana, histamin ili gastrin i deluju citoprotektivno na sluzokožu želuca. Tromboksan izaziva agregaciju trombocita i vazokonstrikciju, dok prostaciklin ima obrnuto delovanje. Za inflamatorno delovanje nabitniji su prostaglandini PGE i PGF. Pod njihovim uticajem dolazi do povišenja telesne temperature, senzibilizacije nervnih završetaka, što prouzrokuje bol, glavni i najneugodniji simptom svih upala i reumatskih bolesti.

Hemija i struktura prostaglandina

Prostaglandini i drugi eikozanoidi su proizvodi oksidativnog metabolizma arahidonske kiseline. Pod „normalnim“ uslovima arahidonska kiselina ulazi u sastav ćelijske membrane i nije podložna metabolizmu. „Oslobađanje“ arahidonske kiseline (koja je onda podložna metabolizmu) nastaje stimulacijom enzima fosfolipaze A₂ (PLA₂) koje se javlja kao odgovor tkiva na oštećenje.

Zbog značaja u sintezi eikozanoida, modulacija aktivnosti PLA₂ predstavlja cilj istraživanja različitih terapijskih agenasa.



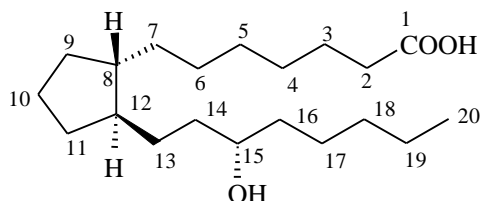
Slika 2: Arahidonska kiselina: (5Z,8Z,11Z,14Z)-5,8,11,14-Eikozatetraenska kiselina

Prostaglandini su prvi put izolovani iz semene tečnosti 1935. godine od strane švedskog fiziologa Ulf von Eulera i tada se smatralo se da su prostaglandini sastavni deo izlučevina prostate. Kasnija istraživanja su pokazala da su prostaglandini prisutni u manjim koncentracijama u brojnim drugim organima i tečnostima gde se obično sintetišu kao odgovor na lokalnu stimulaciju tkiva. Istraživanja su pokazala da se prostaglandini ne mogu biosintetisati u organizmu bez prethodnog unosa izvesnih esencijelnih masnih kiselina koje ulaze u sastav fosfolipida ćelijskih membrana (γ -linoleinska, arahidonska i druge).

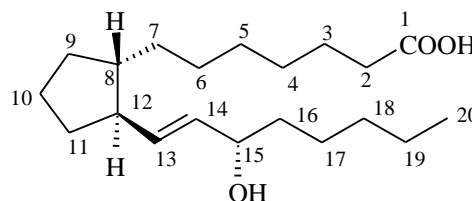
U ćelijama u kojima nastaju, prostaglandini deluju kao regulatori biohemijskih reakcija: deluju stimulatивно na uterus, dovode do bronhodilatacije, vazodilatacije i pada krvnog pritiska, deluju na gastrointestinalnu sekreciju, podstiču sintezu cikličnog

adenozinmonofosfata (cAMP) u ćelijama, utiču na agregaciju trombocita. Delovanje prostaglandina je samo lokalno, jer se u cirkulaciji brzo razgrađuju.

Svi prirodni prostaglandini su derivati prostanske kiseline tj. prostanske kiseline-na položaju 15 imaju α -hidroksilnu grupu i trans-dvostruku vezu na položaju C-13.



Prostanska kiselina



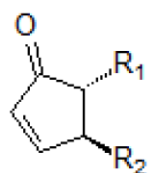
Prostanska kiselina

7-(2-oktilciklopentil) heptanska kis.

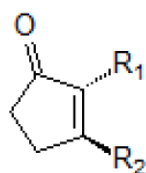
7-[2-(3-hidroksioktenil)ciklo pentil]heptanska kis.

15 α -hidroksi-13-trans prostanska

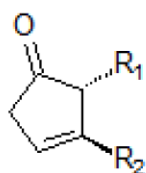
Dva bočna lanca na položajima C-8 i C-12 su stereochemijski trans orijentisani; „karboksilni“ lanac nazvan je α -lanac; „hidroksilni“ lanac je β -lanac. Poznato je više prirodnih prostaglandina koji se među sobom razlikuju po stepenu nezasićenosti i funkcionalnim grupama u ciklopentanu. Glavne serije prostaglandina označavaju se slovima A, B, C, D, E i F, G, H i I (npr. PGA, PGB itd) što zavisi od prirode i stereochemijskog položaja kiseonika na položajima 9 i 11.



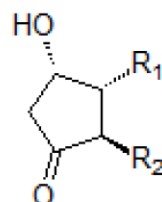
PGA



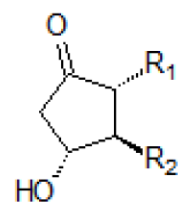
PGB



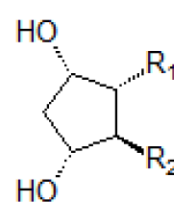
PGC



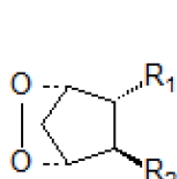
PGD



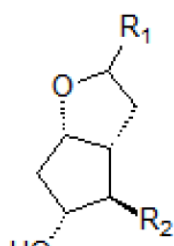
PGE



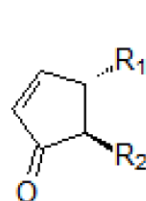
PGF α



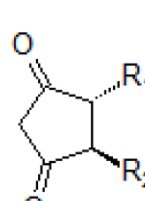
PGG
PGH



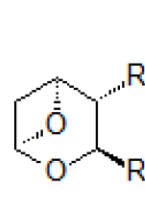
PGI



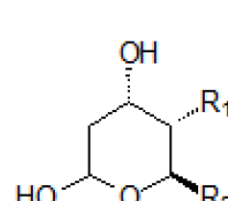
PGJ



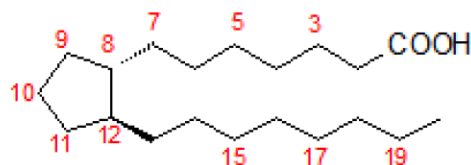
PGK



TXA



TXB

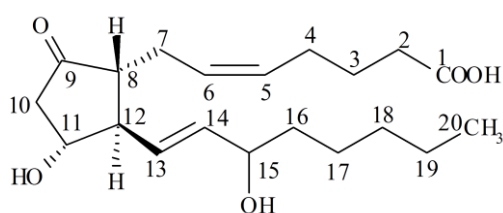


Prostanska kiselina

Na primer, članovi serije PGE imaju karbonilnu funkcionalnu grupu na C-9 položaju i α -hidroksilnu grupu na položaju C-11, članovi serije PGF poseduju α -hidroksilnu grupu na oba položaja, članovi PGG i PGH serije su cikloendoperoksidi.

Prostaglandini nastaju biosintezom iz nezasićenih masnih kiselina i broj dvostrukih veza koje sadrže u strukturi zavisi od prirode biosintetskih prekursora. Tako, postoje prostaglandini sa jednom dvostrukom vezom dobijeni iz 8,11,14-eikozatrienske kiseline, sa dve dvostruke veze iz arahidonske kiseline (5,8,11,14-eikozatetraenska kiselina) i sa tri dvostruke veze (iz 5,8,11,14,17-eikozapentaenskih kiselina). Najznačajnija od svih masnih kiselina je arahidonska i prostaglandini sa dve dvostruke veze.

Broj u nazivu prostaglandina odnosi se na broj dvostrukih veza u strukturi (Slika 3).



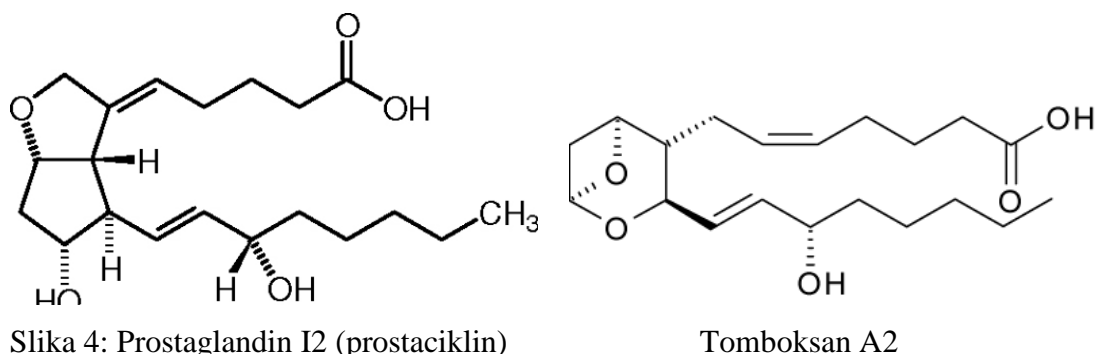
Slika 3: Struktura PGE₂; 11,15-dihidroksi-9-oksaprostano-5,13-dien-1-karbonska kiselina

Prostaglandini E serije su karakteristični po karbonilnoj grupi u položaju C9. Imaju 4 hiralna centra: C8, C11, C12 i C15 i 16 stereoizomera (F serija ima 5 hiralnih centara i najviše 32 stereoizomera). Biološka aktivnost je isključivo vezana za stereoizomere koji imaju "prirodnu konfiguraciju"; promena konfiguracije na hiralnom centru ili eliminacija hiralnog centra smanjuje aktivnost.

Veza strukture i dejstva je pokazala da eliminacijom 11 α -hidroksilne grupe nestaje iritacija gastrointestinalnih glatkih mišića; hidrogenacija dvostruke veze C13-C14 dovodi do sličnog rezultata. U položaju C9 umesto karbonilne može se nalaziti alfa hidroksilna grupa, pri čemu je β -izomer obično slabiji po dejstvu. Oksidacija 15 *S*-alkohola do ketona obično dovodi do inaktivacije molekula, kao i alkilovanje 15-OH grupe. Zamena karboksilne grupe sa aldehidnom dovodi do sličnog efekta. Redukcija dvostruke veze C5-C6 *cis* stereoizomera ne utiče na dejstvo prostaglandina izuzev na agregaciju trombocita. *Trans* izomeri C5-C6 su manje aktivni od prirodnih *cis* izomera.

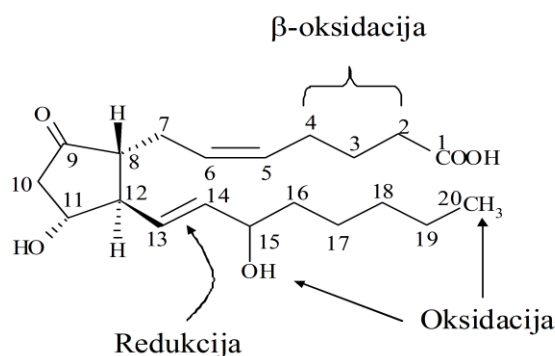
Prostaciklin proizvode ćelije endotela iz prostaglandina H₂ (PGH₂) dejstvom enzima prostaciklin sintetaze. Mada se prostaciklin smatra nezavisnim posrednikom on se naziva i PGI₂ (prostaglandin I₂) u eikozanoidnoj nomenklaturi i član je prostanoida zajedno sa prostaglandinima i tromboksanom. Prostaciklin prvenstveno sprečava agregaciju trombocita,

sprečava iritaciju želuca kiselinom i ima osobine vazodilatatora. Poluživot prostaciklina je nekoliko sekundi, degradira se u 6-keto-PGF₁ koji je znatno slabiji vazodilatator.



Tromboksan je član familije lipida poznatih kao eikozanoidi. Dva glavna tromboksana su tromboksan A₂ i tromboksan B₂. Tromboksan je dobio ime po svojoj ulozi u formiranju ugrušaka (trombozi). Tromboksan-A sintetaza, enzim nađen u trombocitima, konvertuje derivat arahidonske kiseline, prostaglandin H₂, do tromboksana. Tromboksan je vazokonstriktor i potentan hipertenzivni agens.

Biotransformacija prostaglandina (Slika 5).



Slika 5: Biotransformacija prostaglandina

Prostaglandini podležu i neenzimskim reakcijama degradacije pri čemu nastaju inaktivni proizvodi. Nekoliko analoga prostaglandina koji se koriste u terapiji dobijeni su strukturnim izmenama sa ciljem da se poveća hemijska i metabolička stabilnost. Ove promene se najčešće odnose na alkilovanje položaja 15 ili 16 čime se smanjuje mogućnost oksidacije hidroksilne grupe. Esterifikacijom karboksilne grupe dobijeni su potencijalna *pro drug* jedinjenja. Ispitana je i mogućnost zamene alkil lanca nekim hidrofobnim supstituentom. Neki od eikozanoida koji se nalaze u kliničkoj praksi su: PGE₂ (potencira efekte oksitocina), metilestar PGE₁ (antisekretorni i gastroprotektivni efekat, za lečenje erektilne disfunkcije), PGI₂ (prostaciklin, za lečenje primarne pulmonarne hipertenzije). Neki derivati

prostaglandina se koriste u oftalmologiji za lečenje glaukoma. Ipak, šira terapijska primena prostaglandina zahteva oprez i složena farmakološka ispitivanja.

Ciklooksogenazni put arahidonske kiseline

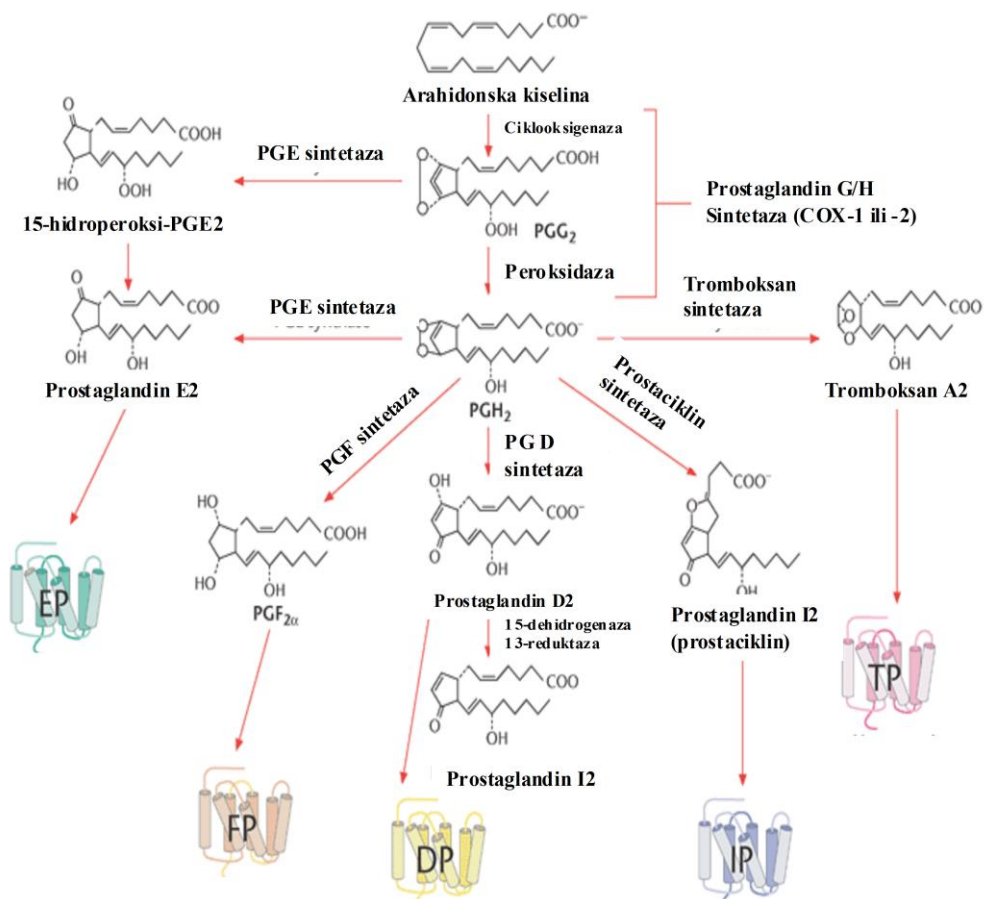
Ciklooksigenaza je enzim koji katalizuje reakciju stvaranja prostaglandina i tromboksana iz arahidonske kiseline. Sama ciklooksigenaza se stvara iz ćelijskog fosfolipidnog sloja djelovanjem fosfolipaze A₂. Identifikovana su tri izoformna oblika ciklooksogenaze:

a) COX 1 – je konstitutivna izoforma, što znači da je prisutan u mnogim tkivima gde katalizuje reakciju sinteze prostaglandina iz arahidonske kiseline. Ovi prostaglandini, u zavisnosti od mesta gde su sintetisani, stimulišu normalne fiziološke funkcije kao što su: stvaranje želudačne mukoze (deluju citoprotektivno), bubrežna ekskrecija vode i trombocitopoeza.

b) COX 2 - otkriven je 1992. godine i, kako se smatra, normalno se ne nalazi u ćelijama. Ekspresija ovog enzima dramatično se povećava inflamatornim stimulansima i citokinima. COX-2 učestvuje u stvaranju prostaglandina koji imaju najvažniju ulogu u inflamacijama.

c) COX 3 – otkriven je 2002. godine i predstavlja enzim koga inhibira paracetamol, fenacetin, antipirin i slična jedinjenja. Pretpostavka o postojanju još jedne izoforme ciklooksogenaze nastala je zbog toga što je uočeno da „tradicionalni“ model, kojim se delovanje nesteroidnih antiinflamatornih lekova objašnjava inhibicijom COX-1 i COX-2, nije moga da pruži odgovor na sva pitanja. Na primer, upotreba novih lekova, COX-2 selektivnih inhibitora, pokazala je da COX-2 ima i druge fiziološke uloge u organizmu. Takodje, „tradicionalnim“ modelom se nije moglo objasniti zašto paracetamol, analgoantipiretik, koji inhibira COX-2 ne pokazuje i antiinflamatorno delovanje.

Oba oblika ciklooksogenaze, COX-1 i COX-2, su slični po strukturi i gotovo identični po dužini. Imaju preko 600 aminokiselina i molekularnu masu od 70 do 74 kDa. Oba oblika su klonirana iz različitih vrsta, uključujući i ljudsku. Glavna razlika između COX-1 i COX-2, što COX-2 ne sadrži sekvencu od 17 aminokiselina na N-kraju, ali sadrži sekvencu od 18 aminokiselina na C-kraju. Aminokiselinski ostaci za koje se smatra da su odgovorni za pružanje katalitičke uloge su isti kod obe izoforme. Sa terapijske tačke gledišta glavna razlika između COX 1 i COX 2 pre leži u fiziološkim funkcijama nego u strukturi.



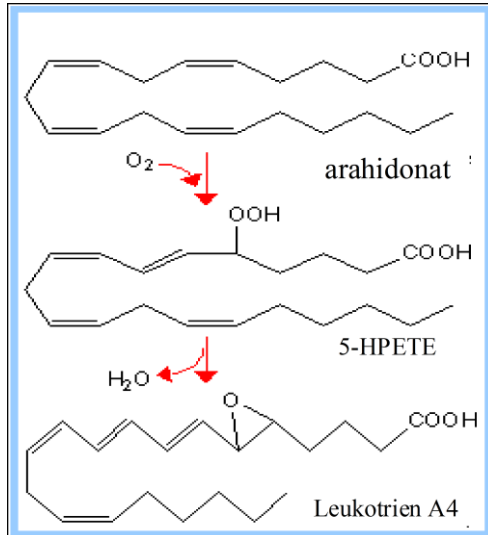
Slika 6. Biosinteza prostaglandina iz arahidonske kiseline pod uticajem ciklooksigenaze

Prvi korak u biosintezi prostaglandina iz arahidonske kiseline je stereospecifična adicija dva molekula kiseonika na supstrat, arahidonsku kiselinu (nastaje PGG₂) i enzimaska redukcija hidroperoksida do odgovarajućeg (S) alkohola (nastaje PGH₂). Reakcija je katalizovana enzimom koji je poznat pod nazivom *prostaglandin sintetaza*, *PGH sintetaza* (stariji nazivi) ili *ciklooksigenaza-1 (COX-1 ili COX-2)*. Ciklooksigenaza je ključni enzim u biosintezi prostaglandina i predstavlja ciljno mesto delovanja NSAID; poznato je da i neke nezasićene masne kiseline (npr. ω-3) takodje inhibiraju ovaj enzim.

Oba ciklična endoperoksida, PGG₂ i PGH₂, hemijski su nestabilna jedinjenja i brzo se razlažu (poluživot 5 minuta). PGH₂ predstavlja ključno mesto odakle, delovanjem izomeraza i/ili endoperoksidnih reduktaza, vode putevi sinteze ostalih prostaglandina različitog stepena nezasićenosti.

Lipooksigenazni put arahidonske kiseline

Slika 7: Lipooksigenazni put nastanka leukotriena



Lipooksigenaze su grupa enzima koji oksidišu polinezasićene masne kiseline koje imaju dve dvostruke veze odvojene metil grupom. Delovanjem ovih enzima arahidonska kiselina se metaboliše u brojne aciklične lipidne perokside (hidroperoksi-eikozatetraenske kiselinske derivate, HPETE). Lipooksigenaze se razlikuju po mestu gde deluju na arahidonsku kiselinu i specifičnosti prema tkivu. Npr. trombociti imaju samo 12-lipooksigenazu, dok leukociti imaju obe: i 12-lipooksigenazu i 5-

lipooksigenazu. HPETE-e derivati nisu stabilni i brzo se razlažu u brojne metabolite. Lipooksigenazni put nastanka leukotriena prikazan je na slici 3. Prvi korak u sintezi leukotriena jeste oksidacija arahidonske kiseline do 5-HPETE koji se delovanjem enzima prevodi u nestabilan epoksid-leukotrien A4 (LTA₄). Hidrolizom leukotriena A4 nastaje LTB₄; reakcijom sa glutationom nastaje LTC₄. Ostali leukotrieni (LTD₄, LTE₄, LTF₄) mogu se formirati iz LTC₄ uklanjanjem glutaminske kiseline i glicina. Leukotrieni učestvuju u procesu upale jer prouzrokuju kontrakciju glatkog mišića, agregaciju neutrofila, hemotaksu, povećavaju vaskularnu permeabilnost i deluju na limfocite.

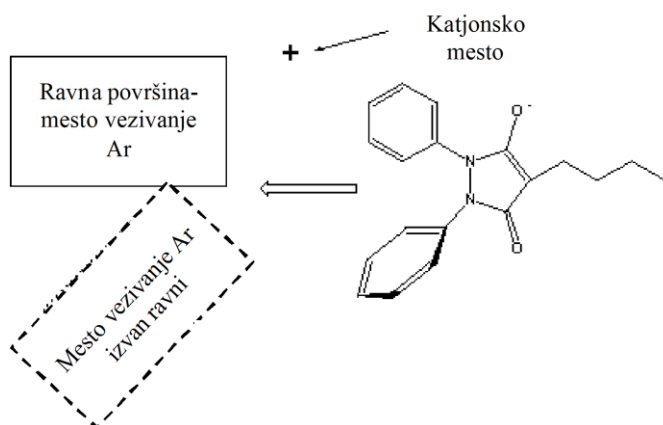
NESTEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LEKOVI (NSAIL)

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi, uključujući i aspirin i paracetamol, su najviše prepisivani lekovi u svetu. To su lekovi koji imaju analgetičke, antipiretičke i antiupalne (antiinflamatorne) osobine; ublažavaju bolove, simptome groznice i upale. Osobina ovih jedinjenja da ne dovode do depresije CNS i ne izazivaju sedaciju (kao što je to slučaj kod opioida) jedan je od razloga njihove popularnosti. Pojam nesteroidni se koristi u svrhu razlikovanja ovih lekova od glukokortikoida (steroida), koji takođe imaju slična antiupalna delovanja.

Prema hemijskoj strukturi, nesteroidni antiinflamatorni lekovi se mogu podeliti u nekoliko grupa; lekovi unutar svake grupe imaju slične karakteristike i delovanje. Takođe,

postoje veoma male razlike u kliničkoj efikasnosti unutar celokupne grupe NSAIL kada se upotrebljavaju u odgovarajućim dozama. Razlike se javljaju zbog različitog doziranja pojedinih lekova (različito poluvre eliminacije), puteva unošenja ili profila tolerancije.

Ispitivanje veze strukture i dejstva pokazala je da svi neselektivni COX inhibitori imaju jednu „kiselu“ funkcionalnu grupu (karboksilna, enolna, sulfonamid, tetrazol). Aktivnost pokazuju i neki estri i amidi koji hidrolizom daju „kisele“ funkcionalne grupe. Ova funkcionalna grupa se nalazi na rastojanju od 1 C atoma od aromatičnog i heteroaromatičnog prstena (derivati aril ili heteroaril alkanskih kiselina su najčešći i to arilsirćetne i arilpropionske). Alkilovanjem α C atoma derivata aril sirćetne kiseline nastaju derivati arilpropionske kiseline (profeni) i nastaje nov hiralan centar. Alkilovanje grupama koje su veće od metil smanjuju se aktivnost. Uvođenje metil grupe stvara hiralni centar a veću aktivnost pokazuje S-enantiomer. Shema vezivanja NSAIL za receptor prikazana je na slici 8.



Slika 8: Vezivanje NSAIL za receptor

NSAIL „receptor“ je aktivno mesto enzima ciklooksigenaze. Na slici je prikazan dijagram vezivanja fenilbutazona za receptor: značajno u strukturi fenilbutazona je prisustvo aromatičnog prstena u ravni molekule, jednog aromatičnog prstena izvan ravni kao i prisustvo „kisele“ funkcionalne grupe koja ostvaruje elektrostatičke veze sa receptorom.

Metabolizam arilalkanskih kiselina odvija se u jetri, mikrozomalnim enzimima. Sve arilalkanske kiseline se vezuju za proteine plazme i stupaju u interakciju sa drugim lekovima koji su vezani za iste proteine (oralni antikoagulansi, prvenstveno varfarin). Takodje, mogu stupiti u interakciju sa drugim kiselim lekovima, kao što su hidantoini, sulfonamidi, derivati sulfoniluree. Istovremeno terapija aspirinom smanjuje koncentraciju arilalkanskih kiselina u plazmi 20%. Takodje, lekovi koji indukuju mikrozomalne enzime jetre (fenobarbiton) mogu uticati na metabolizam arilalkanskih kiselina.

NSAIL deluju tako što inhibiraju obe izoforme ciklooksigenaze (PGH sintetaze), enzima koji su odgovorni za reakciju oksidacije arahidonske kiseline. Na ovaj način sprečena je biosinteza PGH₂ i dalja konverzija u proinflamatorne prostaglandine (PGD₂, PGE₂, PGF, PGI₂).

Prema mehanizmu delovanja na ciklooksigenazu NSAIL se mogu podeliti u dve grupe:

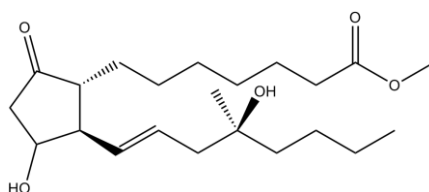
1. COX neselektivni inhibitori (stariji lekovi)
2. COX 2 selektivni inhibitori (noviji lekovi)

Neselektivni COX inhibitori podjednako deluju na COX-1 i COX-2, što znači da će ovi lekovi delovati antiinflamatorno (inhibicija COX-2), ali zbog istovremene inhibicije COX-1 moguća je pojava neželjenih efekata.

Naime, u gastrointestinalnom traktu COX-1 je odgovoran za sintezu PGE₂ koji ima citoprotektivnu ulogu-u parijetalnim ćelijama želuca modulira lučenje kiseline koju izaziva histamin dok u tankom crevu PGE₂ i PGI₂ utiču na biosintezu i oslobađanje bikarbonata kao i na sintezu mukoznog gela. U renalnim tubulama COX-1 i COX-2 učestvuju u sintezi PGE₂ i PGI₂ koji su odgovorni za normalan protok krvi. Neselektivna inhibicija ciklooksigenaze sprečava sintezu svih prostaglandina i izaziva niz štetnih efekata na želudačnu i crevnu sluznicu, što rezultira pojavom erozija, ulkusa i gastrointestinalnih krvarenja. Čak 30 do 40% pacijenata koji su uzimali NSAIL imaju neku vrstu želudačnih ozleđa, a oko 10% pacijenata prekida terapiju zbog ovih efekata. Osim navedenog, indirektnog, dejstva na GIT, većina NSAIL su kiseline koje imaju pKa oko 4. Kao relativno jake kiseline ovi lekovi pokazuju i direktno, iritirajuće dejstvo na gastričnu mukozu.

Da bi se smanjilo oštećenje gastrične mukoze koju izazivaju NSAIL koristi se analog PGE₁-misoprostol. Korišćenje PGE₁ je ograničeno zbog degradacije nakon per os i parenteralne primjene (oksidacija hidroksilne grupe na položaju 16). Da bi se prevladala ta ograničenja, sintetisan je misoprostol kao analogni *pro drug* prostaglandina. Misoprostol je uveden u terapiju 1989. godine kao smeša stereoizomera (položaj 16 je hiralan), sa ciljem da spreči NSAIL-ima prouzrokovan želudačni ulkus (ali ne i ulkus u duodenumu) pre svega kod pacijenata sa visokim rizikom od komplikacija želuca, posebno starijih osoba.

Misoprostol je stabilniji od PGE (alkilovan položaj C16), može se koristiti per os i zbog antisekretornog i gastroprotektivnog efekta najčešće se koristi sa diklofenakom.



Slika 9: Mosiprostol: (16-(R,S)-metil-16-hidroksi)-PGE1, metil estar)

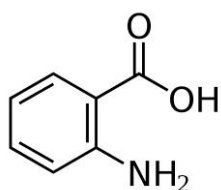
NSAIL su relativno velika grupa lekova, većinom slabih kiselina ili soli, kojima je zajedničko da imaju protivupalno, analgetičko i antipiretičko dejstvo. »Tradicionalni« NSAIL se jako vezuju za proteine plazme i pokazuju farmakokinetičku i farmakodinamsku interakciju sa mnogim lekovima posebno sa antikoagulansima, diureticima, litijumom.

Prema hemijskoj strukturi nesteroidni antiinflamatorni lekovi mogu se podeliti na:

1. Derivati N-arilantranilne kiseline
2. Derivati aril- i hetero-aril sirćetne kiseline
3. Derivati aril- i hetero-aril propanske kiseline
4. Oksikami
5. Selektivni COX 2 inhibitori-koksibi

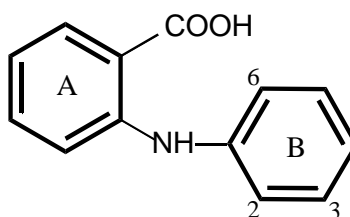
Derivati N-arilantranilne kiseline (fenamati)

Ovu grupu NSAIL čine N-arilsupstituisani derivati antranilne kiseline i homoanalizi.



Antranilna kiselina

(o-amino benzoeva kiselina)

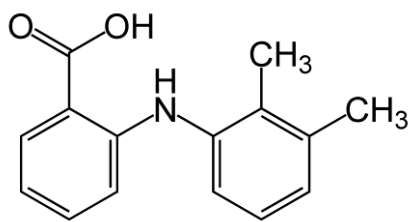


Fenaminska kiselina

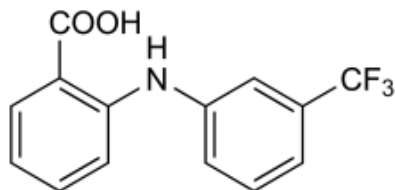
(N-supstituisana antranilna kiselina)

Antranilna kiselina (o-amino benzoeva kiselina) je izoster salicilne kiseline (OH grupa zamenjena sa izosternom NH₂). *Orto*-karboksilna kiselina ima antiinflamatorno dejstvo, dok su položajni izomeri (*meta* i *para*-karboksi inaktivna jedinjenja). Optimalna antiinflamatorna aktivnost ove grupe lekova uslovljena je prisustvom aromatičnog sistema, sekundarnog amina i karboksilne grupe u *orto* položaju.

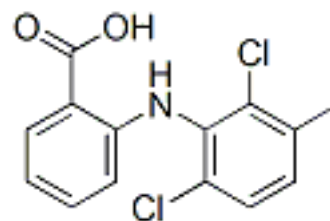
Supstitucija u prstenu A smanjuje aktivnost. Antiinflamatorna aktivnost se zadržava supstitucijom u prstenu B (položaj 2,3,6 mogu da sadrže Cl, CH₃, CF₃...). Zamena NH sa O, S ili CH₂ smanjuje aktivnost. Najznačajniji fenamati su mefenaminska, flufenaminska i meklofenaminska kiselina.



Mefenaminska kiselina



Flufenaminska kiselina

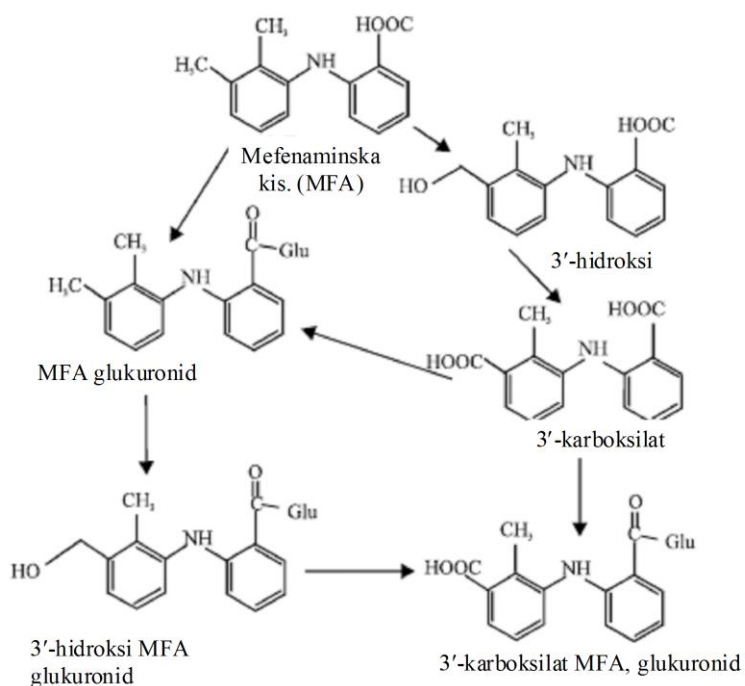


Meklofenaminska kiselina

2-[(2,3-dimetilfenil)amino]

benzoeva kiselina

Mefenaminska kiselina je jedan od najstarijih NSAID, uvedena u terapiju još 1967. god. Brzo se apsorbuje i podleže metabolizmu u jetri. Primarna reakcija biotransformacije je regioselektivna benzilna oksidacija (nastaju 3'-hidroksi derivat, daljom oksidacijom kiselina, neaktivni metaboliti). Mefenaminska kiselina ima 1/5 aktivnosti fenilbutazona, izražene neželjene efekte i u terapiji se koristi najviše 7 dana.

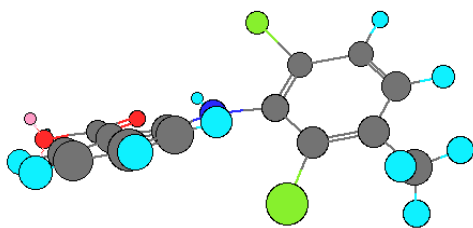


Slika 10: Metabolizam mefenaminske kiseline

Flufenaminska kiselina sadrži trifluorometil grupu u položaju 3 i 7 puta je jača od mefenaminske kiseline. Ne sadrži benzilne C atome i primarno metaboliše C-H oksidacijom *para* položaja oba aromatična prstena pri čemu nastaju fenolna jedinjenja.

Meklofenaminska kiselina sadrži halogene supstituente u *orto* položaju čime je sprečena slobodna rotacija dva aromatična prstena koji onda zauzimaju određenu konformaciju i bolje se vezuju za receptor. Metabolizam meklofenaminske kiseline uključuje oksidaciju metil

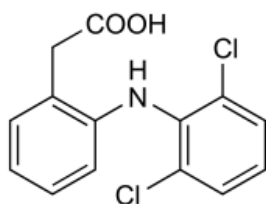
grupe, aromatičnu CH- oksidaciju, mono-dehalogenaciju i konjugaciju. Glavni metabolit je proizvod oksidacije koji pokazuje antiinflamatornu aktivnost.



Slika 11. Konformacija meklofenaminske kiseline

Derivati aril- i hetero-aril sirćetne kiseline

Ovu grupu lekova karakteriše velika antiinflamatorna i analgetska aktivnost ali zbog velikog afiniteta prema COX-1 izoenzimu imaju izražene neželjene efekte na GIT.



Diklofenak: 2-(2-(2,6-dihlorfenilamino) fenil) sirćetna kiselina

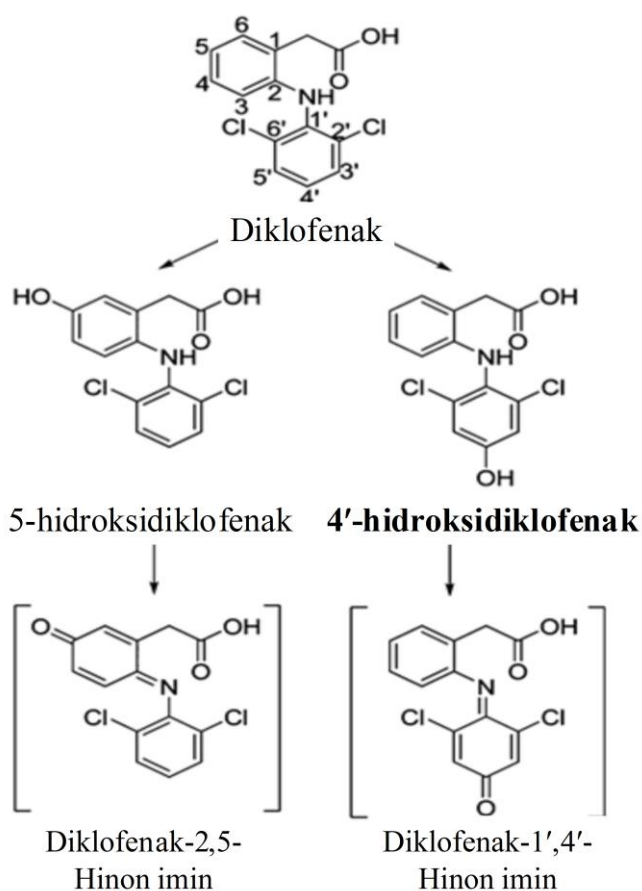
Diklofenak je dostupan u 120 zemalja i možda je jedan od najviše upotrebljivanih NSAIL-a u svetu. Prvi put je uveden u terapiju 1974.god. u Japanu a u SAD je odobren za upotrebu tek 1989. god. zbog sumnje na hepatotoksičnost. Diklofenak je dostupan u kombinaciji sa misoprostolom.

Polazno jedinjenje za sintezu diklofenaka je N-fenil-2,6-dihloranilin. Strukturno, diklofenak je homoanalog antranilne kiseline; prisustvo hlora u *orto* položaju fenil radikala značajno je za vezivanje za aktivno mesto enzima ciklooksigenaze.

Diklofenak je jedinstven NSAIL jer posjeduje 3 moguća mehanizma delovanja: inhibira ciklooksigenazni put arahidonske kiseline, lipooksigenazni put i inhibira oslobađanje arahidonske kiseline. Diklofenak se brzo i kompletno apsorbuje nakon per os primene, a koncentracija u plazmi se postiže u toku 1,5-2,5 sata. Slobodna kiselina se jako vezuje za proteine plazme, prvenstveno albumin. Da bi se smanjio uticaj na GIT diklofenak tablete se oblažu acidorezistentnim filmom čime postaju otporne su na želudačnu kiselinu i resorbuju se

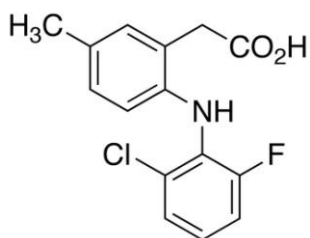
tek u tankom crevu. Diklofenak *retard* tablete su oblik diklofenaka koji postepeno otpušta aktivnu supstancu, čime se postiže produženo delovanje.

U odnosu na druge NSAIL diklofenak pokazuje veću hepatotoksičnost koja se objašnjava stvaranjem reaktivnih metabolita-benzohinon imina. Primarne reakcije biotransformacije diklofenaka su reakcije C-H oksidacije pri čemu nastaju fenoli: 4'-hidroksidiklofenak (glavni metabolit), 5-hidroksidiklofenak i 4',5-dihidroksi diklofenak. Nastali metaboliti su neaktivni i izlučuju se u obliku glukuronida. Nastali 4' i 5-hidroksi metabolit mogu da se aktiviraju i daju hinon imine (Slika 12).



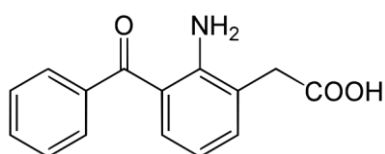
Slika 12: Metabolizam diklofenaka

Lumirakoksib je 5-metil analog diklofenaka, selektivni COX-2 inhibitor koji se na tržištu pojavio 2004. godine u Australiji. Lumirakoksib podleže reakcijama biotransformacije dajući 3 inaktivna metabolita: oksidacijom položaja 5 nastaje kiselina (5-karboksi metabolit), 4'-hidroksi i 4'-hidroksi-5-karboksi derivat. Kao i kod diklofenaka, 4'-hidroksi je glavni metabolit. Iako nije potvrđeno stvaranje reaktivnih metabolita ovaj lek je povučen sa tržišta 2007.godine.

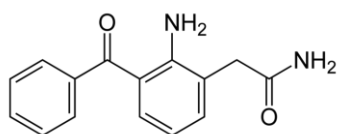


Lumirakoksib: {2-[(2-hloro-6-fluorofenil)amino]-5-metilfenil} sirćetna kiselina

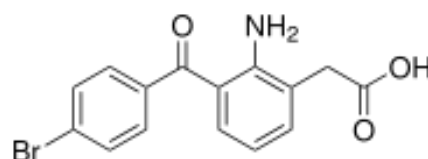
Amfenak, Nepafenak, Bromfenak



Amfenak



Nepafenak



Bromfenak

Amfenak, 2-amino-3-benzoilfenilsirćetna kiselina, njegov amidni *pro drug* Nepafenak, 2-amino-3-benzoilbenzenacetamid i strukturni analog Bromfenak, 2-[2-amino-3-(4-brombenzoil) fenil] sirćetna kiselina su amfoterna jedinjenja (sadrže aromatičnu amino grupu). Slabije se resorbuju nakon per os primene. Bromfenak za oralnu primenu uveden je u terapiju 1997. godine ali je već naredne godine povučen iz upotrebe zbog hepatotoksičnosti. Danas se koriste lokalno, u oftalmologiji. Bromfenak je prvi lek nove generacije postoperativnih lekova-koristi se za smanjenje inflamacije i bola posle operacije katarakte.