

NÁTRUM-SZALICILÁT

Háttér

A szalicilátok hatásait évszázadok óta ismerjük, és a 19. század végére a szalicilátsav sóit a reumás láz okozta fájdalmak enyhítésére használták. Az acetilszalicilsavat a szalicilsavból szintetizálták 1899-ben, és fájdalom-, valamint lázcsillapító, illetve gyulladáscsökkentő hatását ennek az újonnan szintetizált „aszpirinnek” gyorsan felismerték, így az első nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerre (NSAID) vált. Az Aszpirin széles körben használt gyógyszer, amely a szalicilsav sóihoz hasonlóan a beadást követően az emberben és állatokban is gyorsan szalicilsavvá hidrolizálódik. Ezért valószínű, hogy magának az aszpirinnek a terápiás hatásai a preszisztematikus portális keringésre korlátozódnak, míg a perifériás szövetekben fellépő hatások már a belőle kialakult szalicilsavnak köszönhetőek. Mivel az aszpirin és a szalicilsav alkalmazása során problémák merülhetnek fel, például vízben rosszul oldódnak és gasztrointesztinális mellékhatásokat okozhatnak, ezért szükség volt különböző származékok képzésére. Az oldhatóság növelése érdekében a szalicilsav nátrium-, kálium-, és magnéziumsóit állították elő, így ezek tulajdonképpen a szalicilsav előgyógyszerei, amelyek a feloldott só orális bevitelét követően lehetővé teszik az emberben az aktív komponens 100%-os biológiai hozzáférhetőségét. A korai megfigyelések szerint a nátrium-szalicilát patkányban és emberben is jóval kevesebb gasztrointesztinális irritációt okozott, mint az aszpirin (Leonards, 1973), bár intravénás bevitt követően nem volt megfigyelhető ilyen különbség patkányok esetében, hasonló léziók jelentkeztek mindkét szer hatására (Rowe, 1987). Vizsgálatok kimutatták, hogy emberben a nátrium-szalicilát 250 mg-os orális dózisa a 320 mg-os orális dózisu aszpirinéhoz hasonló szalicilsav szinteket eredményez a plazmában (Cerletti, 1984).

A nátrium-szalicilátot számos gyógyszerkönyv, köztük az Európai, a Japán, az USA Gyógyszerkönyv, valamint a BP Vet, jegyzi gyulladáscsökkentő gyógyszerként. Felnőttekben fájdalom vagy láz esetén a szokásos orális dózis 4 óránként 325 - 650 mg. Izom, vázrendszeri és ízületi panaszok esetében legfeljebb napi 5,4 g-os osztott dózisban használták. A nátrium-szalicilátot tartalmazó szabadalmaztatott gyógyszerek között megtalálható a Fennings Mixture, a Jacksons Febrifuge és a Rhumax. Számos többösszetevős készítményben is szerepel (Martindale, 1993), de 2%-os koncentrációig denaturáló- és tartósítószerként kozmetikai termékekben is használják (kozmetikai fórum, 2003).

Gyógyszerkölsönhatások

A szalicilsav szubsztrátja a máj citokróm P450 enzimének, a CYP2E1-nek (Wu, 2001), és emiatt kölcsönhatásba lép más, fehérjékhez erősen kötött gyógyszerekkel. Abban az esetben, ha a szalicilsavat más NSAID szerekkel, mint például diclofenac-kal, flurbiprofennel, ibuprofennel vagy naproxennel együttesen alkalmazzák, az előbbieket kiszorítja a szalicilsav, amely gyakran okoz megnövekedett mértékű teljes plazma tisztulást és mellékhatásokat. A fenoprofen és az indomethacin koncentrációja is jelentősen csökkent a szalicilsavval történt együttes bevitelkor (Rubin, 1973).

A szalicilsav más, a plazmafehérjékhez erősen kötött gyógyszerekkel is kölcsönhatásba léphet, melynek szintén az a következménye, hogy leszorítja azokat a kapcsolódási helyeikről. Ilyen gyógyszerek többek között az acetazolamid, a metotrexát, a penicillin, a feintoin, a szalicilamid, a szekobarbitál, a valproát sav és a warfarin (Kurowski, 1992). A szalicilátokat az antikoaguláns gyógyszerekkel együtt csak kellő körültekintéssel szabad

beadni, mert a kumarinok farmakodinamikai hatása növekszik annak következtében, hogy kiszorulnak a fehérjekötésből, így a vérzési hajlamot maga a gyógyszer erősíti.

A szalicilátok szerepe

Széles körben kutatták a szalicilátok szerepét számos betegség különböző stádiumainak kezelésében. Az Aszpirin egy különösen elterjedt szalicilát-származék, tágas farmakológiai spektrummal. A nátrium-szalicilát alkalmazható az iszkémiás szívbetegség kezelésére is, az endotelin A receptorainak gátlása révén, mint azt izolált patkány és emberi artéria mammaria-ban is kimutatták, hogy az endotelin-1 érösszehúzó hatását blokkolja (Talbot, 2000).

A nukleáris faktor (NF) kappa B transzkripció faktor kritikus fontosságú a gyulladás vagy fertőzés során aktiválódó, celluláris és virális géncsoportok (IL-1, IL-6 és adhéziós molekulák) expressziójának indukálásában. A nátrium-szalicilát és az aszpirin egyaránt gátolja az NF Kappa B aktivációját, valamint az NF Kappa B dependens, az Ig kappa enhancer és a HIV LTR (long terminal repeat - hosszú ismétlődő végszekvenciák) által indított transzkripciót fertőzött T-sejtekben (Kopp, 1995).

A nátrium-szalicilát és más NSAID szerek ezen hatásai a ciklooxygenáz és a prosztaglandin-szintézis aktivitásától függetlenek (Tegeeder, 2001). A szalicilátokról ugyanakkor csaknem minden modellben kimutatták azok gyulladáscsökkentő hatását, és konkrétan azt, hogy a ciklooxygenáz (COX) enzimek inhibíciója révén gátolják az arachidonsavból történő proszتانoid-szintézist. Mindamellet a szalicilsav *önmagában is* meghatározó mértékben befolyásolhatja az arachidonsav metabolizmusát a lipoxigenáz útvonalon keresztül, azáltal, hogy gátolja a 12-hidroperoxi-5,8,10,14 eikozatetraén-sav 12-hidroxi-5,8,10,14 eikozatetraén-savvá történő átalakulását. Az aszpirin a COX enzimek erős inhibitora, valójában sokkal inkább, mint a szalicilsav in vitro, bár gyulladáscsökkentő potenciáljuk hasonló, és kísérleti körülmények között mindkét gyógyszer, a dózistól függően, csökkenti a PGE2 koncentrációját gyulladás során. Ha figyelembe vesszük, hogy az aszpirin bevitelét követően a szalicilsav koncentrációja a gyulladásos exsudátumban 50-szer nagyobb, mint az Aszpiriné, az arra utal, hogy az Aszpirin gyulladáscsökkentő aktivitása legalább részben a szalicilsav prosztaglandin-szintézist gátló hatásának köszönhető, és hogy az Aszpirin a nátrium-szaliciláthoz hasonlóan a szalicilsav előanyagaként működik (Higgs, 1992). A nátrium-szalicilát in vitro gyengén gátolja a vérlemezke-aggregációt, a koncentrációt tekintve körülbelül 100-szor kevésbé aktív, mint az Aszpirin, legalábbis az ADP-indukált aggregáció második fázisában (Mills, 1974). Kimutatták ugyanakkor, hogy az Aszpirinnek a vérlemezkek COX aktivitását gátló hatását a szalicilsav blokkolja. Egy 6 egészséges önkéntesből álló csoport 250 mg-os és 1000 mg-os dózisban nátrium-szalicilátot kapott szájon át. Az ezt követő 40 mg dózisú, intravénás aszpirinbevitel vérlemezke-aggregációt és tromboxán-B2 termelést gátló hatása csak abban a csoportban volt szignifikánsan blokkolható, ahol az alanyok előzőleg 1000 mg dózisban szalicilsavat kaptak, ezért a hatás dóziszfüggőnek tűnik (Cerletti, 1984).

Két COX gént klónoztak, a COX 1 és COX 2 gént, melyeknek, bár enzim-aktivitásuk hasonló, expressziójuk eltérő módon szabályozódik. A COX 1 expressziója általában nem szabályozott, míg a COX 2 a legtöbb szövetben kis mennyiségben van jelen, vagy nem kimutatható, de a pro-inflammációs citokinek, növekedési faktorok és tumor promoterek által kiváltott sejtaktivációra adott válaszban indukálódik. Ennek megfelelően a COX 2 kórélettani szerepe kapcsolódik a gyulladásához és a karcinogenezishez.

Az utóbbi időkben az NSAID szerek iránti érdeklődés a kemoterápiás ágensként való lehetséges felhasználásra irányul. Az Aszpirin önmagában történő használata epidemiológiai szempontból összefüggésbe hozható az emberben a vastagbélrák

előfordulásának 50%-os csökkenésével (Potter, 1999), valamint a nyelőcső- és gyomorrák kisebb számú megjelenésével (Farrow, 1998), és feltételesen a tüdő- és mellrák előfordulásának csökkenésével is (Schreinemachers, 1994), bár egy, a prosztatákkal kapcsolatban, Olaszországban végzett összetett esettanulmány nem támasztotta alá az Aszpirin rendszeres használatának védő szerepét (Bosetti, 2006). Az ilyen NSAID szerek feltehetően oly módon járulnak hozzá a tumor regresszióhoz, hogy apoptózist indukálnak, illetve gátolják az angiogenezist, melyek következtében kialakult anoxiás állapot megakadályozza a tumor növekedését. A COX szelektív és nem szelektív NSAID szerek egyaránt az epitél sejtekre gyakorolt közvetlen hatásukkal gátolják az angiogenezist, többek között a mitogén aktivált protein (MAP) kináz (ERK2) aktivitásának inhibíciója révén (Jones, 1999). Az apoptózist a cisztein proteázok egyik családja, a kaspázoknak nevezett enzimescsoport közvetíti, amely a sejthalált a kritikus sejtstruktúrák, például a lamin és a gelsolin, lebontásával idézi elő. Megmérték a nátrium-szalicilát citotoxikus aktivitását HL-60 sejtekben, 24 órán át, 0,5-től 7 mmol/L értékig növelték a beadott koncentrációt. A sejtek átlagos életképessége a dózistól függően fokozatosan csökkent. Az IC50 dózist megfelelő 5 mmol/L nátrium-szaliciláttal történt inkubációt követően a sejtek az apoptózis világos jeleit mutatták, amely a kaspáz-8 aktivitásától tűnt függőnek (Chen, 2002). Érdekes módon, habár az Aszpirin gátolja mindkét COX enzimet, az eredmények szerint nem indukált apoptózist az emberi kolorektális HT-29 sejtvonalakban (Qiao, 1998). Az eredmények szerint a COX 2 többféle epiteliális eredetű tumorban is túlexpresszált, beleértve a hasnyálmirigy-karcinómát, a gyomorkarcinómát, a tüdőrákokat (különösen az adenokarcinómákat) és a prosztatata adenokarcinómát. A NSAID szerek COX-2 gátláson keresztül kiváltott tumor-ellenes hatásai, amelyek apoptózist vagy angiogenezis inhibíciót okozhatnak, különböző mechanizmusok révén valósulhatnak meg:

1. A COX 2 inhibíciója a sejt pusztulását okozhatja oly módon, hogy kimerül egy, a COX 2 által termelt túlélési faktor, amely a tumorsejtre autokrin módon hatna.
2. A tumorsejtek a tumor érrendszerének elpusztítása által okozott anoxia miatt apoptózison mehetnek keresztül. Bizonyították, hogy a megemelkedett szintű PGE2 szintézis az olyan tumorsejtekben, amelyekben túlexpresszált a COX-2, VEGF és TGF β szekréciót okoz, amelyek, többek között, angiogenezist indukálnak. Ezért az COX 2 inhibíciója anti-angiogénikus hatású lehet.
3. A PGE2 számos limfocita-gátló hatással rendelkezik, többek között szupresszálja a limfokin-aktivált ölüsejteket és a sejt-sejt mediált tumorsejt-pusztulást. Mivel a tumorsejtek által kiválasztott PGE2 nagy része a COX 2 termékének tűnik, a COX 2 inhibíció stimulálhatja az antitumor immun-ellenőrzést (surveillance) (Simmons,2001).

A COX-2 tumor hipotézist számos kísérleti állatmodell támasztja alá, de nem zárja ki más tényezők szerepét, például a COX-1 karcinogenezisben játszott szerepét, és a tény, hogy a nátrium-szalicilát meggátolja a nukleáris faktor kappa B aktivációját, és apoptózist okozhat (Wu, 2001). A COX 1 és/vagy COX 2 a tumor stroma (összefüggő szövetsejtek, gyulladásosejtek és vaszkuláris endotélium) általi expressziója ezen kívül hozzájárulhat a tumorgenezishez. A szalicilátok az izolált COX 1-nek és a COX 2-nek egyaránt gyenge inhibitorai, az ép sejtekben azonban a prosztaglandin (PG) szintézis erős gátlói. Az arachidonsav alacsony koncentrációja esetén a PGE2 szintézisben résztvevő legfőbb izoenzim a COX 2, és a szalicilát vagy anyagcseretermékei szelektíven gátolhatják a COX-2 részvételével zajló PGE2 szintézist, mert az ezen az útvonalon áthaladó kisebb áramlás alacsonyabb hidroperoxid PGG2 szinteket eredményez, mint a COX 1-gyel működő útvonal (Graham, 2003).

KLINIKAI FARMAKOLÓGIA

A nátrium-szalicilát farmakokinetikája az emberben

Kutatások azt mutatták, hogy átlagos férfi és nő alanyokban egy 9 mg/kg dózisú oldat szájon át történt bevitelét követően a nátrium-szalicilát abszolút biológiai hozzáférhetősége 100%. A szalicilsav t_{max} értéke nemi eltéréseket mutatott (mélypontját a menstruációs ciklus közepén érte el, amikor a gyomorürülés a leggyorsabb), a C_{max} azonban nem különbözött, ami férfiakban 32, nőkben 54 perc alatt állt be. Az eloszlás látszólagos mértékében, a plazma-tisztulásban és az AUC-ben nem volt különbség (Miaskiewicz, 1982). A 6 egészséges önként jelentkező esetében, miután szájon át 250 és 1000 g nátrium-szalicilátot kaptak, a szalicilsav plazma-koncentrációjának átlagos csúcserőértéke 20 illetve 76 mikrog/ml volt (Cerletti, 1984).

Az egyszeri dózisban adott nátrium-szalicilát farmakokinetikáját vizsgálták egy kísérletben, ahol a hatékonyságát értékelték, mint fájdalomcsillapító fogászati beavatkozásokat követően. 537 mg és 1074 mg dózist hasonlítottak össze egy cross over vizsgálatban 24 páciensen. A szalicilsav plazmakoncentrációjának csúcstát az alacsonyabb dózis esetén az orális bevitelt követően 30 perccel, míg a nagyobb dózisú csoport esetén 45 perccel mérték (Seymour, 1984).

A szalicilát farmakokinetikáját vizsgálták továbbá egyszeri 600 mg-os dózisú nátrium-szalicilát orális bevitelét követően is, 22 férfi alanyban, és az eredmények szerint a szalicilsav és anyagcseretermékeinek vizelethől visszaszívott mennyisége lényegében megfelelt a beadott adagnak, és az életkor, vagy a szalicilsav látható orális klírensze nem befolyásolta azt. Az életkor növekedésével párhuzamosan az eloszlás látszólagos mértékének növekedése, illetve a C_{max} és a szalicilsav veseklírenszenek csökkenése volt megfigyelhető, ez utóbbi a kreatinin tisztulásának mértékével is összefüggést mutatott. A szerzők összességében mégis arra a következtetésre jutottak, hogy az emberben az életkor nem befolyásolja jelentősen a szalicilát ürülését (Abdallah, 1991). Egy másik tanulmány, amelyben 28 alany kapott 1 g-os, egyszeri orális dózisú nátrium-szalicilátot, arra az eredményre jutott, hogy az AUC_{inf} nincs összefüggésben az életkorral, és nemi különbségek sem tapasztalhatók. A tisztulás mértékét csak a szérum albumin koncentrációja befolyásolta, amelynek csökkenése, az életkor növekedéséhez hasonlóan, csökkentette a szérum fehérjékhez való kötődés mértékét, és így a szalicilát lassabb eltűnését eredményezte (Netter, 1985).

Abszorpció, eloszlás, anyagcsere és kiválasztás az emberben

Eloszlás

A bevitelt követően a szalicilsav koncentrációtól függő plazmafehérje-kötést mutat. Alacsony koncentráció esetén a szalicilsavnak körülbelül 90%-a kötött formában található, de magasabb (toxikus) szinteken (400 mikrog/ml) csak mintegy 76%-a (Dromgoole, 1981). Mivel csak a nem kötött gyógyszer hozzáférhető az eloszláshoz, a szabad gyógyszer mennyiségének növekedése az eloszlás mértékének növekedéséhez vezet. Ezen kívül a fehérjekötést a pH és a plazma fehérje-koncentrációjának változása is befolyásolja. Például, a plazma fehérje-koncentrációjának 5 g-ról 2 g/100 ml-re történő csökkenése a nem kötött szalicilát mennyiségének 10%-ról 50%-ra való emelkedését eredményezi.

Kimutatták, hogy a felszívódott nátrium-szalicilát *in vivo* magas koncentrációkban található meg a gyomor mirigyes területein, a vesevezetékben és a gyulladt szövetekben. *In vitro* kísérletekben humán eritrocitákat vettek fel különböző pH-jú pufferekben, és ezek azt mutatták, hogy ha a pH 7,4-ről 6,8-ra csökkent, a hozzáadott nátrium-szalicilát akkumulálódott a sejtekben. Mivel a szalicilsav gyenge sav, valószínű, hogy akkumulálódik a savas folyadékokkal körülvett sejtekben, ahogy az a gyomor-, vese- és gyulladt szövetekben tapasztalható (Brune, 1977).

A szalicilát ionizált formáját az emberi vörösvérsejtek jelentős mértékben felveszik, egy olyan mechanizmus révén, amelyben valószínűleg részt vesz a membrán fehérjefrakciója (Nishihata, 1984).

Anyagcsere

A szalicilsavat lineáris és telíthető folyamatok metabolizálják. A glükuronsavval acil- vagy fenol-glükoronidét, illetve a glicinnel szalicil-húgysavat (szalicilglicin, o-hidroxihippurát) alkothat. Ezen kívül a hidroxiláció 2,3 dihidroxi-benzoésav és gentizinsav (2,5 dihidroxi-benzoésav) létrejöttéhez vezet, amely ezután vagy elbomlik, vagy a glicinnel gentizin-húgysavat alkot. Antioxidáns inhibitorokkal végzett kísérletek kimutatták, hogy a szuperoxid-diszmutáz, hem protein inhibitorok és a glutation gátolják a gentizinsav kialakulását (Davis, 1989). A kedvezőbb anyagcsere útvonal a szalicil-húgysav képződése, de a kialakulás kapacitása ebben az esetben és a szalicil-fenol-glükoronid esetében is korlátozott, melynek eredményeképp a többi metabolit eliminálásának mértéke növekszik, ha a szalicilsav koncentrációja a testben meghaladja a 600 mg-ot. A szalicilát teljes lebontása alacsony dózisok esetében elsőrendű kinetikával, magasabb dózisok esetében nulladrendű és elsőrendű kinetikával folyik. Ennek megfelelően a plazmában az eliminációs féleletidő a dózis növelésével nő, a plazmakoncentráció növekedése azonban nem arányos, amely leginkább a csökkent mértékű fehérjekötésnek köszönhetően a nem kötött, plazmában található szalicilsav esetében figyelhető meg (Levy, 1980). Kimutatták, hogy ilyen kapacitás-korlátozott metabolizmus kb. 3,5 órától 30 óra fölé növelte a szalicilsav félelet idejét. A szalicilsav metabolizmusának ez a nem lineáris tulajdonsága a hosszú távú, magas dózisú szalicilát-terápia esetén fontos, bár a megfigyelések szerint a szalicilsav nagy valószínűséggel saját metabolizmusát indukálja, amely a plazmaszintek csökkenésével és a kezelést követő 3 napon a szalicil-húgysav vizeletbeli kiválasztásának körülbelül 50%-os növekedésével jár (Dromgoole, 1981).

Kiválasztás

Az intravénás nátrium-szalicilát veseműködésre gyakorolt hatását tanulmányozták egy cross over vizsgálatban, amelyben 6 egészséges, önként jelentkező nő vett részt alanyként. Az egyének vagy egy 0,444 g-os bólusz injekciót, vagy 170 percen keresztül, folyamatos infúzióban egy 1,332 g-os dózist, illetve egy placebót kaptak, majd a következő 3 órában vizelet- és plazmamintákat vettek tőlük. A plazmaminták szalicilsavszintje 22,5 és 108,9 mikrog/ml között mozgott a nátrium-szalicilát infúzió során. A vizelet mennyiségében és a nátrium, kálium, kreatinin vagy inulin vese-klirenszében a placebohoz képest nem volt változás, ahogy az ozmolaritásban sem. A vese prosztaglandin-szintézisét, amelyet az acetil-szalicilsav szuppresszál, a nátrium-szalicilát nem befolyásolta (Reimann, 1985).

A szalicilsavat és anyagcseretermékeit a vizelet-kiválasztás nagyrészt eltávolítja, bár a vesén keresztüli elimináció nagy mértékben pH-függő. A pH-érték emelése a szalicilsav kiválasztását növeli egyedül, mivel csak a nem ionizált molekulák szívódhatnak fel újra. Például, ha nátrium-hidroxid, vagy éppen magnézium-hidroxid tartalmú antacidot adnak az Aszpirin dózisok mellé úgy, hogy a vizelet pH-értéke egy egységgel nőjön, a stabil egyensúlyi állapotban lévő szalicilsav koncentrációja körülbelül 40%-kal csökken (Furst, 1988). Az a tény, hogy a lúgos vizelet növeli a szalicilsav vese-klírensztét, számos állatfajnál megfigyelhető (Roch-Ramel, 1979).