



SELEKTIVNA INHIBICIJA CIKLOOKSIGENAZE (COX).

B. Čurković

*KBC REBRO
ZAGREB*

Nesteroidni antireumatici (NSAR) najveća su pojedinačna skupina lijekova i najčešće propisivana s oko 4,5% svih preskripcija u USA, a k tomu raste i njihova prodaja bez recepta. Nesteroidni antireumatici dokazano su efikasni i u širem indikacijskom području od primarno reumatskog, a otvaraju se intrigantne perspektive za njihovu primjenu i u nekim specifičnim indikacijama. Nažalost, efikasnost NSAR praćena je neželjenim djelovanjima koja se prvenstveno odnose na gastrointestinalni trakt.

Prema podatcima ARAMIS-a zbog gastričkih poremećaja hospitalizira se 1,58% bolesnika koji uzimaju NSAR u odnosu na 0,3% onih koji ih ne uzimaju što daje relativni rizik 5,2 puta veći.

1899. komercijaliziran je aspirin, a od šezdesetih godina i niz novih nesteroidnih lijekova s daljnjom tendencijom porasta. 1971. Vane je sugerirao mehanizam djelovanja NSAR inhibicijom sinteze prostaglandina blokadom enzima ciklooksigenaze.

Kako prostaglandini, osim proupalnih, imaju i fiziološka djelovanja, posebno u gastrointestinalnom traktu i bubrezima inhibicijom njihove sinteze tumače se i nuspojave NSAR. 1990. Masferrer i sur. postavili su hipotezu o postojanju dvije različite ciklooksigenaze, a godinu dana kasnije Xie i sur. definirali su drugi gen koji kodira ciklooksigenazu 2. GOX 2 je proinflamatorni enzim, induciran citokinima ili LPS, a izlučuju ga migratorne stanice - makrofagi, fibroblasti, sinoviociti... COX 2 je dakle inducibilni enzim odgovoran za upalnu reakciju. COX 1 je konstitutivni enzim koji se nalazi u većini tkiva i "zaštitni" je enzim koji sintetizira prostaglandine koji reguliraju normalnu staničnu aktivnost.

Nakon što je farmaceutska industrija nastojala iznaći nove oblike NSAR, da bi se smanjile gastričke nuspojave (promjena kemijske strukture, pro-drug koncept, kombinacija s prostaglandinskim analozima), otvorila se mogućnost stvaranja selektivnih inhibitora COX 2 čime bi se zadržala protivupalna svojstva NSAR, a smanjila toksičnost za g.i. trakt i bubrege. Lijekovi koji više blokiraju GOX 2 a manje GOX 1 imaju bolji terapijski profil, odnosno bolju podnošljivost. Takav povoljan odnos već imaju i neki postojeći nesteroidi, premda se koji put arbitrarno klasificiraju u manje ili više COX 2 selektivne lijekove. Farmaceutska industrija razvija čitav niz novih COX 2 specifičnih inhibitora. Za kliničara ostaju pri tom neka pitanja nedovoljno razjašnjena, kao uloga COX 2 u CNSu, bubrezima i reproduktivnim organima što eventualno može biti limitirajući faktor za primjenu "čistih" COX 2 inhibitora. S druge strane, treba uzeti u obzir interakcije COX, NOS i HO koji inducibilni enzimi mogu predstavljati različite ciljeve za modulaciju upale. Kako bilo, danas je općenito usklađen stav da su nesteroidni antireumatici podjednako djelotvorni, a da selektivniji GOX 2 inhibitori imaju manje nuspojave vezanih za gastrointestinalni trakt i bubrege.