

مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز II از حال تا آینده

دکتر حمیدرضا توتونچی صراف و دکتر نسیم وثوقی: کارشناس امور دارویی

مقدمه

همان طور که می‌دانیم، پروستاگلاندین‌ها گروهی از ایکوزانیدهای اصلی می‌باشند که گروهی از مشتقات اسیدهای چرب بوده که به واسطه اسید آراشیدونیک حاصل از لیپیدهای غشاء سلولی ساخته می‌شوند. سایر ایکوزانیدهای اصلی عبارتند از: ترومبوکسان‌ها، لکوترین‌ها و پروستاگلین‌ها.

به‌طور کلی، به واسطه واکنش‌های ایمنولوژیک و آسیب‌های بافتی و سایر تحریکات مختلف، ایکوزانیدهای فعال ساخته می‌شوند و در اثر این تحریکات، اسید آراشیدونیک از لیپید غشاء به واسطه فعال شدن فسفولیپاز در غشاء سلولی یا سیتوپلاسم ساخته می‌شوند.

پروستاگلاندین‌ها از مشتقات اسید آراشیدونیک به واسطه سیکلواکسیژناز و مواد زیر گروه سنتز شده آن‌ها تشکیل شده‌اند. اخیراً وجود ۲ نوع سیکلواکسیژناز به نام‌های Cox-I و Cox-II به اثبات رسیده است.

اگرچه هر نوع این ایزوفرم‌ها، اسید آراشیدونیک را به پروستاگلاندین تبدیل می‌کنند ولی تفاوت‌های شایانی در عملکرد و نقش خود در بدن دارا می‌باشند که اساس این تفاوت‌های مهم، در موقعیت ژن Cox-I و Cox-II و عملکرد این ژن‌ها می‌باشد.

Cox-I، شکل ساختمانی غالب از این ایزوفرم‌ها، عملکردهای هموستاتیک معینی و مهمی را در سر تا سر بدن ایفا می‌کند که پاره‌ای از این عملکردها عبارتند از:

عملکرد Cox-I باعث مهار پروستاگلاندین ها شده و سبب اثرات نامناسب گوارشی و پلاکتی می گردد. با کشف عوامل مهار کننده Cox-II به طور اختصاصی، کاهش التهاب و درد بدون اثرات Toxicity و عوارض جانبی ناشی از مهار عملکرد Cox-I، گام مهمی را در این زمینه برداشته شده است.

انتخابی بودن سیکلواکسیژناز II

موضوع انتخابی بودن مهار کننده های سیکلواکسیژناز، باید در درون تنی (in vivo) و بیرون تنی (in vitro) مطرح گردد. نمونه های

نگهداری موکوس و ترشح نرمال آن، تاثیر بر جریان خون کلیه، کمک در جلوگیری از خون ریزی به وسیله ترغیب به تجمع پلاکت ها و ایجاد لخته توسط ترومبوکسان ها.

در عوض، Cox-II فرم القایی، در پاسخ به التهاب و دیگر محرک های فیزیولوژیکی نقش دارد و نیز در تولید پروستاگلاندین که واسطه گر در التهاب هستند و روند آن را حمایت می کنند، نقش دارد.

داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی NSAIDs با مهار Cox-I و Cox-II، عملکرد خود را به طور غیر اختصاصی انجام می دهند که مهار

A Symposium: Role and Regulation of COX-2 During Inflammation / Simon

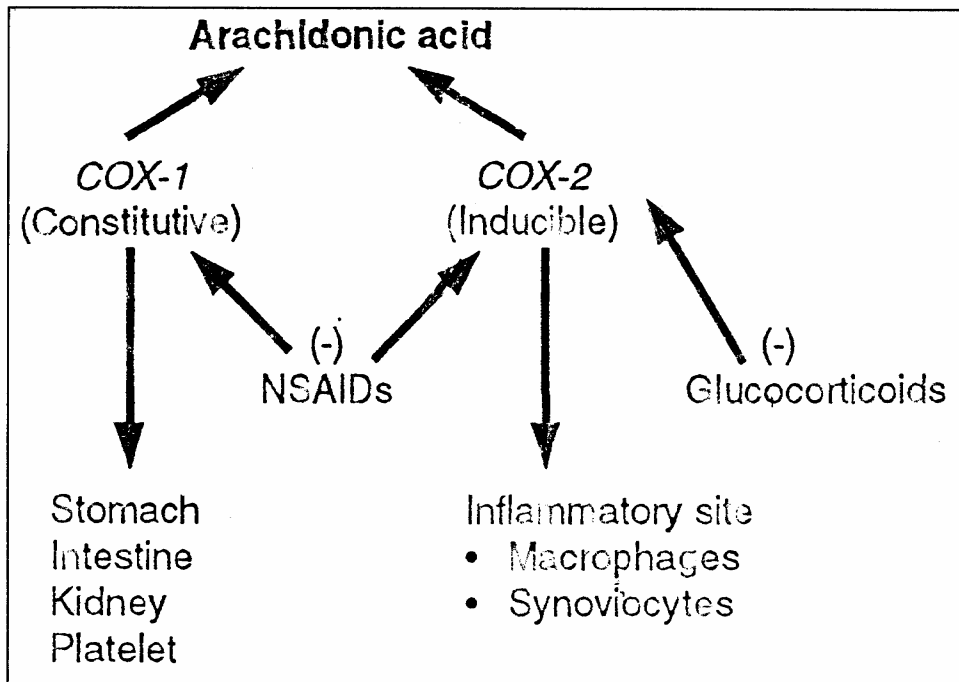


Figure 1: Synthesis of prostaglandins from arachidonic acid may be catalyzed by one of two isoforms of cyclooxygenase: COX-1, a constitutive isoenzyme, or COX-2, an inducible form. Available NSAIDs nonspecifically inhibit both the COX-1 and COX-2 enzymes, whereas glucocorticoids inhibit expression of the COX-2 gene. (Reproduced with permission from J Rheumatol.)

مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز II

اخيراً مقالات متعددی پیرامون تجارب بالینی و تحقیقاتی به دست آمده درباره یافته‌های بالینی جدید به چاپ رسیده‌اند که این یافته‌ها، طراحی و به‌کارگیری مهارکننده‌های Cox-II در درمان بیماری‌های روماتیسمی می‌باشد. طی ۱ سال گذشته، تجارب به دست آمده از معرفی، بازاریابی، به‌کارگیری و ارزیابی پس از فروش اولین ۲ داروی Cox-II اختصاصی یعنی Celecoxib و Rofecoxib سبب ایجاد تغییرات قابل توجه و بینشی جدید در درمان بیماری‌های روماتیسمی شده است. به علاوه تعدادی دیگر از داروهای این دسته در حال حاضر تحت بررسی و گذراندن مراحل تکمیلی می‌باشند و انتظار می‌رود که این دسته از داروها کاربرد وسیع‌تری در درمان دارند. در این جا ما شواهد بالینی

آزمایشگاهی ممکن است شامل سلول آزاد ترکیب شده با آنزیم در محیط *in-vitro*، همگام با مدل‌های *in-vivo* باشد. تمامی این اطلاعات و داده‌ها باید مورد بررسی و ارزیابی قرار گیرد تا اثباتی برای انتخابی و اختصاصی بودن فرضیه Cox-II باشد اما در غیاب داده‌های بالینی، نمی‌تواند بیانگر انتخابی بودن Cox-II باشد.

یک آزمایش مهم در این سیستم، مهار Cox-I و Cox-II برای داروهای Celecoxib (مهارکننده اختصاصی Cox-I) و ایندومتاسین (NSAID) است، که در شکل ۲ نشان داده شده است.

مطابق شکل ۲، در سیستم آزمایشی *in vitro*، هر ۲ فعالیت Cox-I و Cox-II تقریباً به‌طور یکسان توسط دوز استاندارد NSAID مهار می‌گردد. از طرف دیگر، اثری از مهار Cox-I در آن یافت نمی‌گردد.

A Symposium: Role and Regulation of COX-2 During Inflammation / Simon

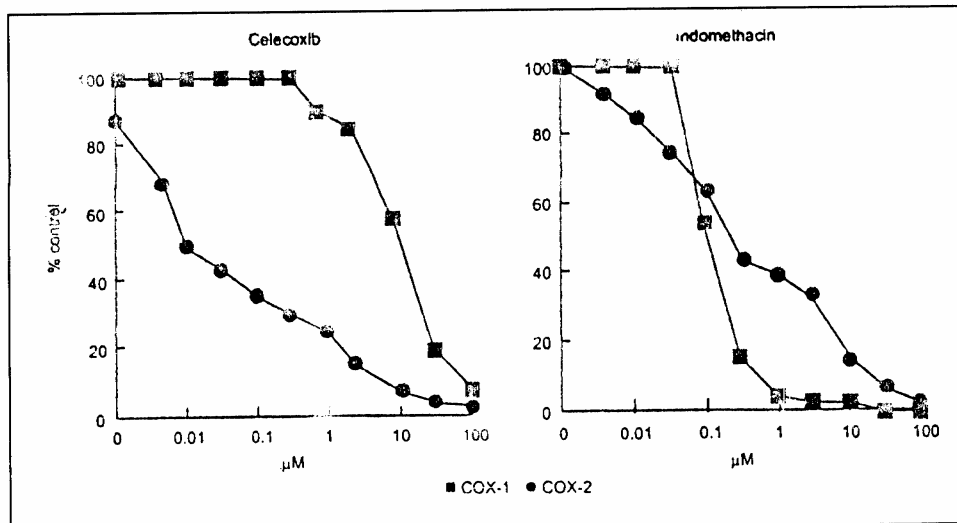


Figure 2: Celecoxib strongly inhibits COX-2 at very low concentrations, yet dose not inhibit COX-1 until much higher concentrations are achieved. In contrast, an NSAID such as indomethacin both COX-1 and COX-2 across a broad range of concentrations. (Adapted with permission from J Rheumatol.)

موجود مینی بر به کارگیری و بی خطر بودن و تاثیر Celecoxib و Rofecoxib را مرور کرده و داده‌های مربوط به ۳ داروی جدید به نام‌های Parecoxib و Valdecoxib و Etoricoxib را ارایه می‌دهیم.

تازگی و جدید بودن درمان با داروهای مهار کننده Cox-II از آنجا ناشی می‌گردد که فاصله زمانی زیادی (حدود ۱ دهه) بین شناسایی بنیادی یک مسیر مولکولی جدید و مهم در التهاب و تکامل ترکیبات فارماکولوژیکی قوی که قادر به مهار اختصاصی این مسیر باشند، ایجاد شده است. همان طور که شرح داده شد، Cox-II در بسیاری از بافت‌ها مثل مغز، اندام‌های تولید مثل، کلیه و جفت در اواخر حاملگی یافت می‌شود. با این حال معمولاً Cox-II در اغلب بافت‌ها وجود نداشته ولی می‌تواند در پاسخ به تعدادی از محرک‌های التهابی موضعی سریعاً سنتز گردد. این سنتز سی‌تواند در بسیاری از بافت‌ها و بسیاری از حالات پاتوفیزیولوژیک مهم رخ دهد مانند: التهاب حاد و مزمن، هایپرآلژزیا، مدل‌های مختلف آرتریت و گلو مرونفریت، آرتریت روماتوئید، آنژیوژن، تخریب استخوان، زخم معده، سرطان کولون و بیماری آلزایمر.

اثر فوری القاء Cox-II شامل افزایش واسطه‌گری درد و التهاب، تب و گشاد شدن موضعی عروق و یا تنگ شدن عروق می‌باشد.

فارماکولوژی

کشف و شناسایی Cox-II سبب طراحی مهارکننده‌های اختصاصی آن، یعنی Coxibها گردید. مزایا تئوریک Coxibها بدان علت است که این داروها فقط Cox-II را مهار می‌کنند و با

به کارگیری این داروها می‌توان علاوه بر داشتن پاسخ‌های ضد التهابی و ضد دردی، از عوارض ناشی از مهار Cox-I مانند سمیت گوارشی و مهار پلاکت‌ها دوری نمود.

دو داروی رایج این گروه یعنی Celecoxib و Rofecoxib برای آنزیم Cox-II بترتیب ۷/۵ برابر و ۲۵ برابر اختصاصی‌تر از Cox-I هستند.

انگیزه اصلی و اولیه تکامل این داروها، اختصاصی بودن آنها برای Cox-II بود که سبب می‌شد احتمال خونریزی گوارشی در مقایسه با NSAIDs متداول کمتر باشد، قبل از کشف داروهای مهارکننده اختصاصی Cox-II، NSAIDsهای متداول رایج مدتها به عنوان یکی از علل مرگ و میر و سیر ناخوشی شناخته شده بودند و از هر ۵ نفری که به مدت بیش از ۳ ماه از داروهای NSAIDs استفاده می‌کرد، ۱ نفر مبتلا به زخم‌های آندوسکوپیک می‌شد و در آمریکا بیش از ۱۶۰۰۰ مورد مرگ و میر در سال به علت مشکلات گوارشی ناشی از مصرف ضد التهاب‌های غیر استروئیدی به خصوص به صورت خونریزی گوارشی پرفوراسیون و انسداد گزارش می‌شد.

لذا در مقایسه با داروهای متداول، مهارکننده‌های انتخابی Cox-2 می‌توانند انتخاب درمانی مناسبی در کنترل کوتاه مدت و بلند مدت شرایط التهاب و درد مانند روماتوئید آرتریت و اوستئوآرتریت باشند، آزمایشات بالینی انسانی نشان داده است که هر ۲ داروی Celecoxib و Rofecoxib در مقایسه با NSAIDsهای غیرانتخابی، مشکلات گوارشی کمتری ایجاد می‌کنند، ولی همچنان بحث بر سر استفاده توأم Coxibها با دوز پائین آسپیرین وجود دارد. اثرات ضدپلاکتی

آسپیرین در کاهش خطر آنفارکتوس قلبی، Stroke و ترومبوآمبولی مدتهاست که به خوبی شناخته شده است. مهارکننده‌های Cox-II به تنهایی هیچ تأثیری بر عملکرد پلاکت‌ها ندارند و نمی‌توانند در بیماران قلبی - عروقی اثر محافظتی داشته باشند. لذا تجویز دوز پائین آسپیرین همراه با این داروها منطقی است.

با این حال، دوز مناسبی که برای آسپیرین (۸۱mg در مقابل ۳۲۵mg) همراه با Coxibها در ترومبوآمبولی و پروفیلاکسی از آن استفاده شود، هنوز مشخص نشده است.

به‌طور کلی سایر موانع مصرف شناخته شده در NSAIDهای متداول مانند آلرژی، اواخر حاملگی، آسم القایی با آسپیرین، نارسایی احتقانی قلب و اختلال کلیوی شامل حال مهارکننده‌های انتخابی Cox-II نیز می‌شود. در گزارشات اولیه فرض بر این بود که Coxibها می‌توانند در آسم القایی با آسپیرین به خوبی تحمل شوند و لذا کاربرد بی خطر آنها در کنترل بیماران آلرژیک به NSAIDsها را محتمل می‌نمود، ولی در حال حاضر چنین کاربردی به اثبات نرسیده است. با این حال گزارشات حاکی از واکنشهای آلرژیک به گروه سولفونامیدی Celecoxib به صورت پراکنده می‌باشد، اما این دارو در حال حاضر همچنان در بیمارانی که سابقه واکنش‌های آلرژیک سولفونامیدی دارند، ممنوعیت مصرف دارند.

موارد منع مصرف Coxibها در نارسایی احتقانی قلب و اختلال کلیوی مربوط به تحقیقات جدیدی است که نقش Cox-II در کلیه را آشکار نموده است. مسیر Cox-2 در تنظیم بسیاری از مکانیسم‌های کلیوی وابسته به پروستاگلاندین

(موضعی و سیستمیک)، به‌خصوص در جریان اختلال کلیوی حائز اهمیت است.

Celecoxib و Rofecoxib حتی در افراد سالم می‌توانند سبب تغییرات اندک اما مهم در دفع ادراری پروستاگلاندین و سرعت فیلتراسیون گلومرولی و احتباس سدیم شوند که نتایج این تغییرات مشابه ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی غیر انتخابی است. لذا چه در افراد سالم و چه در بیماران کلیوی، داروهای مهارکننده اختصاصی Cox-II بسیاری از عوارض کلیوی مشاهده شده با NSAIDsهای غیر انتخابی را از خود نشان می‌دهند. البته ۱ استثنا وجود دارد: بدین معنی که در فاز اولیه گلومرونفریت اتوایمیون در هر ۲ مدل حیوانی و انسانی، التهاب و انقباض عروقی داخل کلیوی ناشی از Cox-2، می‌تواند تا حدودی بوسیله Cox-2 بهبود یابد.

در جمع بندی مطالب فوق می‌توان گفت که رده بهتر و مقرون به صرفه این است که برای اهداف کوتاه مدت می‌توان از NSAIDsهای غیر انتخابی استفاده نمود، به‌خصوص در بیماران با احتمال خطر کم (مثل بیمارانی که خونریزی پیشرونده نداشته یا سابقه گوارشی نداشته باشند). لذا NSAIDsهای OTC درمان اصلی هستند، از سوی دیگر Coxibهای را می‌توان به صورت حاد برای بیماران مسن‌تر و یا افراد جوانی که دارای احتمال خطر بالای خونریزی گوارشی باشند و یا هر فردی که نیاز به درمان طولانی یا NSAIDsها را دارد، تجویز نمود.

حال به بررسی و مقایسه Coxibها می‌پردازیم:

Celecoxib = ۱

Celecoxib با نام تجاری Celebrex، اولین

A Symposium: COX-2 Specificity

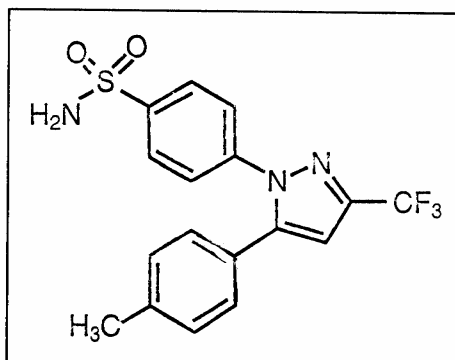


Figure 3: Chemical structure of celecoxib.

غیرپولی پوزی وراثتی یا آدنومای پراکنده باشند. مطالعات اولیه، کاهش معنی داری در میزان آدنومای ایجاد شده در بیماران مبتلا به FAP که تحت درمان با Celecoxib هستند، نشان می‌دهد و F.D.A آن را تایید نموده است.

به‌طور کلی داروی Celebrex داروی قابل اطمینان و اثربخش می‌باشد. بین این دارو و Placebo، نتایج زیر به دست آمد:

از عوارض گزارش شده، اسهال عارضه مهارکننده‌های Cox-II بوده که ۲/۷ درصد در Placebo و ۶/۵ درصد برای دارو Celebrex با دوز (۱۰۰ mg و BID) بود. ۶/۵ درصد Dyspepsia در Placebo و ۲/۳ درصد الی ۷/۲ درصد در این دارو با دوز (۱۰۰ mg و BID) بود. درد شکمی ۲/۷ درصد برای Celebrex بود. تهوع ۳/۵ درصد در Placebo و ۲/۲ درصد الی ۴/۷ درصد برای دارو با دوز (۱۰۰ mg و BID) بود که در همه این عوارض، هیچ رابطه‌ای بین دوز درمانی با عارضه جانبی وجود ندارد.

۲- Rofecoxib

Voix که نام تجاری داروی Rofecoxib

داروی مهارکننده اختصاصی Cox-2 بود که وارد بازار شد. این دارو جهت تسکین علائم و نشانه‌های استئوآرتریت و روماتوئید آرتریت و نیز درمان پولی پوزیس آدرنوماتوز فامیلیال (FAP) مورد تایید قرار گرفت. این دارو بسیار لیپوفیل بوده و حجم توزیع بالایی دارد. (بالاتر از ۴۰۰ لیتر) و سریعاً توسط کبد با روند وابسته به سیتوکروم P450 غیرفعال می‌شود.

در استئوآرتریت و روماتوئید آرتریت، این دارو از لحاظ اثربخشی با تفاوت معنی داری، بر Placebo ارجح بوده، اما مشابه داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی رایج می‌باشد. مزیت اصل این دارو نسبت به NSAIDs متداول، بی‌خطر بودن آن از لحاظ گوارشی است. در دوز معمول، هیچ گونه رابطه دوز پاسخ بین Celebrex و علائم گوارشی فوقانی مشاهده نشده است اما سازمان FDA در خط مشی‌های اخیر خود، تولیدکنندگان Coxibها را از حذف هشدارهای مربوط به عوارض گوارشی در تبلیغات این دارو و بسته‌بندی آن‌ها منع کرده است.

مطالعات وسیع چند پایگاهی نشان داده است که Celecoxib (200 یا 400mg BID) در بیماران مبتلا به R.A به اندازه ناپروکسن (5۰۰ mg-BID) اثربخشی دارد.

از مطالعات اولیه چنین برمی‌آید که اثرات ضد دردی Celebrex معادل اثرات آنالژزیایی نارکوتیک هیدروکودون بوده و در صورت تعیین دوز مناسب، Celebrex می‌تواند در درمان درد بعد از عمل جراحی مفید باشد. یک کاربرد مهم و بالقوه مهارکننده‌های Cox-II، پیشگیری طولانی مدت سرطان کولورکتال می‌باشد، به‌ویژه در بیماران که مبتلا به F.A.P، سرطان کولورکتال

است، دومین Coxib بود که به بازار دارویی عرضه شد. مصرف این دارو در حال حاضر جهت درد حاد و دیسمونوره اولیه و O.A مورد تایید می‌باشد. این دارو در درمان R.A نیز موثر می‌باشد ولی تاکنون توسط FDA این کاربرد تایید نشده است.

این دارو از برخی جهات فارکولوژیک متفاوت با Celebrex می‌باشد، یعنی جذب آن سریع و کامل بوده و حجم توزیع کمتری (حدود ۹۰ لیتر) دارد و سرعت غیر فعال شدن کبدی آن، ۱/۴ داروی Celebrex است که از مسیر غیروابسته به cyt-p450 صورت می‌گیرد. علاوه بر این‌ها، تقریباً ۵ برابر اختصاصی‌تر برای Cox-2 می‌باشد.

این دارو اگر با دوز پیشنهادی جهت درد حاد تجویز گردد، ظرف ۲۴ ساعت به سطح سرمی ضد التهابی خود می‌رسد.

نیمه عمر viox ۱۷ ساعت بوده و متابولیسم آهسته‌تر این دارو برای مصرف ۱ بار در روز آن در تمام اندیکاسیون‌ها کافی است. وجود آنزیم Cox-II در سلول‌هایی که دخالت در التهاب ندارد به‌ویژه کلیه، سبب می‌گردد که عارضه ادم محیطی و هایپرتاسیون به دنبال مصرف viox محتمل باشد که البته این عارضه در همه NSAIDsها و Coxibها مشترک است.

تجویز viox به تنهایی و یا توأم با دوز کم آسپیرین عموماً به خوبی از سوی بیماران تحمل شده و اثر ضد پلاکتی دوز کم آسپیرین در داوطلبین سالم تحت تاثیر viox قرار نمی‌گیرد. اما بی‌ضرر بودن گوارشی تجویز توأم viox با آسپیرین هنوز به اثبات نرسیده است. در مطالعه‌ای بر روی درد پس از عمل

جراحی ارتوپدیک، تاثیر Rofecoxib و سرعت اثر آن معادل ناپروکسن سدیم به دست آمد. همچنین نشان داده شده است که viox (۱ بار در روز و با دوز ۵۰ mg)، می‌تواند درد پس از جراحی دندان را به‌طور موثری تسکین دهد.

۳ و ۴ - Parecoxib و Valdecoxib

نسل بعدی Coxibها احتمالاً دارای اثرات مهاری اختصاصی‌تر برای Cox-2 و نیز دارای مزایای فارماکولوژیکی مانند امکان تجویز تزریقی هستند در صورت طی کردن مراحل تکمیلی، اولین Coxib تزریقی، parecoxib خواهد بود و نیز این دارو، پیش‌داروی Valdecoxib که به فرم خوراکی است می‌باشد. در حال حاضر در مطالعات بالینی اولیه که جهت کنترل درد حاد پس از جراحی صورت می‌گیرد، Parecoxib با Ketorolac (که در حال حاضر تنها مسکن تزریقی غیر مخدر جهت تسکین درد حاد می‌باشد)، برابر می‌کند. مطالعات فارماکوکینتیکی نشان داده است که parecoxib بعد از تزریق عضلانی یا وریدی، ظرف مدت کوتاهی تبدیل به Valdecoxib می‌شود. هر دوی این داروها یعنی، parecoxib و valdecoxib دارای گسروه سولفونامیدی در ساختمان خود بوده و واکنش‌های آلرژیک متقاطع بین آن‌ها، باید بررسی گردد. این داروها تقریباً ۵ برابر اختصاصی‌تر از celebrex، Cox-II را مهار می‌کنند و لذا پیش‌بینی شده که با viox در تحمل گوارشی برابری کند. جای تعجب نیست که در مطالعات بالینی، Parecoxib از لحاظ اثربخشی با Ketorolac برابری کرده اما زخم معده یا زخم اثنی عشر بسیار کمتری ایجاد کند. نتایج اولیه نشان می‌دهد که parecoxib اثرات محافظتی

اندازه‌گیری، پلاکت‌ها یا Cox-I انسانی نو ترکیب را مهار نمی‌کند. همانگونه که در مورد دسته دارویی COXibها عمومیت داده شد، تاثیر چنین داروی انتخابی بر انعقاد و عملکردهای قلبی - عروقی و کلیوی، نیاز به بررسی‌های دقیق و کامل دارد.

جدول زیر، اثرات مهارکننده‌های Cox-2 اختصاصی را با یکدیگر مقایسه می‌کند.

نتیجه‌گیری و جمع‌بندی

شرح و بیان مسیرهای التهابی ایجاد شده توسط Cox-II و طراحی مهارکننده‌های اختصاصی این مسیرهای التهابی که همان COXibها هستند، تسلیحات جدیدی را برای مبارزه

گوارشی COXibها را داشته و نیز می‌تواند به‌عنوان یک مسکن غیرمخدر در کنترل درد شدید بعد از عمل جراحی و بالنتیجه احتمالاً در سایر شرایط درد حاد کاربرد داشته باشد. انتظار می‌رود که فرم خوراکی Valdecoxib نیز اثرات مشابهی را داشته باشد.

۵- Etoricoxib

Etoricoxib یک Cixib نسل دوم قوی و سریع‌الاثراست که تحت بررسی می‌باشد. طبق گزارشات، این دارو اختصاصی‌ترین مهارکننده Cox-II می‌باشد. یعنی ۳ برابر اختصاصی‌تر از Valdecoxib و Parecoxib و Rofecoxib و ۱۵ برابر اختصاصی‌تر از Celecoxib، Cox-II را مهار می‌کند. این دارو در اغلب شرایط

Table 1 - Clinical Characteristics of Available and Investigational Cox-2 Inhibitors.

	Celecoxib	Rofecoxib	Parecoxib	Valdecoxib	Etoricoxib
Trade name	Celebrex (Pfizer)	Vioxx (Merck)	Not released (Pharmacia)	Bextra (Pharmacia)	Not released (Merck)
FDA Approval	OA, RA, FAP Familial adenomatous polyposis Acute pain/dysmenorrhea	OA Acute pain/dysmenorrhea	Pending	OA, RA Primary dysmenorrhea	Pending
Administration	Oral	Oral	Intravenous Intramuscular	Oral	Oral
Dose	100 mg BID	12.5 or 25 mg QD, 50 mg QD (≤5 days for acute pain)		10 mg QD 20 mg BID (dysmenorrhea)	
Action	20% mg QD or BID 400 mg BID (for FAP) 400 mg QD Selective Cox-2 inhibition	Specific Cox-2 inhibition	Specific Cox-2 inhibition 30-fold	Specific Cox-2 inhibition	Highly Specific Cox-2 inhibition 106-fold
Cox-2/Cox-1 Inhibition	7-fold	35-fold	30-fold	30-fold	106-fold
Metabolism	Hepatic oxidation cytochrome P450 system (2C9 isoenzyme)	Hepatic reduction (flavinprotein reductase)		Hepatic oxidation P450 system (209 isoenzyme)	
Excretion	Hepatic/renal	Renal		Hepatic	
Contraindication	Sulfonamide allergy	None		None	
Drug interactions	Reported increases in warfarin, cytochrome P450 2C9 inhibitors 2D6 Cleared drugs	Slight increases in serum levels of warfarin, methotrexate, rifampin		Slight increases in serum levels of warfarin, lithium	
Common Side Effect (s)	Dyspepsia (8.8%), rash (2.2%), extema (2.1%), hypertension (2.0%)	Edema (3.7%), hypertension (3.5%), dyspsia (3.5%)		Dyspepsia (7.9%), nausea (7%)	

BID, 2 times/d; QD, 1 timel/day;

- Percentage incidence of side effects from prescribing information.
- Prolonged use of celecoxib at 100 mg BID lead to an increased incidence of edema (3.70) or hypertension (2.07)
- Prolonged use of rofecoxib 50 mg QD may lead to an increased incidence of edema (6.97) or hypertension (8.27).

با روند التهاب مهیا کرده است که این بدان معنی است که COXIBها دارای منافع بالا و پایین ترین مضرات گوارشی هستند. هم چنین مطالعات بالینی، ارزیابی COXIBها را در مقایسه با NSAIDs قدیمی اثبات کرده است و نیز در قرن ۲۱، عوامل COXIBها به عنوان داروی انتخاب اول خواهند بود. در ضمن با توجه به راهنمایی‌ها و خط‌مشی‌های

FDA در مورد COXIBها، امید است بسیاری از پزشکان در درمان دردهایی چون سردرد، سندرم درد حاد و مزمن به‌طور توأم، دردهای دندان و دردهای روماتیسمی و ...، از COXIBها به‌عنوان داروی انتخاب اول و نیز Alternative، مخصوصاً در افرادی که نمی‌توانند به هر طریقی از NSAIDs استفاده نمایند، استفاده کنند.

منابع

1. Lee S. Simon. Role and Regulation of cyclooxygenase-2 during inflammation. Am j med. 1999; 106(5B): 37 S-42 S.
2. Anthony J. Treuor, Bertram G. Katzung, Susan B. Masters. Prostaglandins In: Katzung and treuor pharmacology: examination and board review. Sixth ed. 2002, PP: 177-180.
3. James B. Lefkowitz. Cyclooxygenase-2 specificity and its clinical Implications. Am J. med. 1999; 106 (5B): 43 S-50 S.
4. Lipsky PE, Isakson PC. Outcome of specific Cox-2 inhibition in Rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1997, 24 (Suppl 49): 9-14.
5. Robert W. Memurray, Kenneth J, Hardy. Cox-2 inhibitors: today and tomorrow. Am j med sci. 2002; 323(4): 181-189.

اشاره: علاقمندان به مطالعه سایر منابع این مقاله می‌توانند به دفتر نشریه مراجعه نمایند.

