

مهار انتخابی COX-2 توسط داروهای جدید ضدالتهاب غیراستروئیدی

سمانه ایکانی، لیلا حمزه لو، الهام فتاح، الهام نیسانی، جمشید نارنج‌کار
دانشگاه شاهد - دانشکده پزشکی - گروه فارماکولوژی

خلاصه مقاله

داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی NSAIDs به طور وسیعی به عنوان ضدالتهاب، ضد درد و ضد تب استفاده می‌شوند. مکانیسم عمل آنها مهار آنزیم سیکلوآکسیژناز (COX) و کاهش تولید پروستاگلندین‌ها و ترومبوکزان‌ها می‌باشد. مناسبانه این داروها دارای عوارض جانبی مثل ایجاد زخم معده و آسیب کلیوی می‌باشند. از آنجایی که این داروها به طور انتخابی عمل نمی‌کنند، با مهار تولید پروستاگلندین‌های محافظتی معده و کلیه، باعث بروز زخم معده و آسیب کلیوی می‌شوند. با کشف دومین ایزوform آنزیم، COX-2 در اوایل دهه ۹۰ و با شناخت نقش این ایزوform در التهاب و وجود ارتباط بین تحریک COX-2 و بیماری‌های التهابی، محققین بر آن شدند تا داروهای انتخابی برای مهار COX-2 بیابند. به امید اینکه به لحاظ اثر اختصاصی داروهای جدید فاقد اثرات جانبی آسیب‌مندی و کلیوی باشند.

هر دو ایزوform آنزیم از لحاظ ساختمانی و فعالیت آنزیمی تقریباً مشابه ولی از لحاظ اتصال به سوبسترا، مهارکننده‌ها و محل داخل سلولی متفاوت می‌باشند. COX-1 یک آنزیم ساختمانی است و پروستاگلندین‌هایی را می‌سازد که از پوشش معده در مقابل اسید محافظت می‌کنند و عمل طبیعی کلیه را در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب، سیروز کبدی و نارسایی کلیه باعث می‌شوند. همچنین فعالیت COX-2 در پلاکت‌ها با تولید ترومبوکزان‌ها در فرایند انعقاد خون نقش دارد.

COX-2 یک آنزیم تحریرپذیر است و علاوه بر تحریک در هنگام التهاب، به طور ساختمانی در مغز و نخاع یافت می‌شود که ممکن است در انتقال پیام‌های عصبی، خصوصاً در مورد درد و تب موثر باشد. همچنین پروستاگلندین‌های ساخته شده توسط COX-2 در تخمک‌گذاری و زایمان نقش عمده‌ای دارند.

کشف COX-2 ساخت داروهای ضدالتهابی جدیدی را میسر ساخت که بدون مهار تولید پروستاگلندین‌های محافظ در معده و کلیه، التهاب را کاهش می‌دهند. از جمله این داروها که به طور بسیار انتخابی COX-2 را مهار می‌کنند، می‌توان به Nimesulide و Meloxicam, Etodolac اشاره نمود. همچنین احتمال دارد که این داروها در درمان سرطان کولون و بیماری آنزیم موثر باشد.

مقدمه

متعددی به پروستاگلاندین‌های E_2 (PGE_2)، $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)، I_2 (PGI_2)، D_2 (PGD_2) و ترومبوگزان A_2 (TXA_2) تبدیل می‌شود (۱) (شکل ۱). سیکلواکسیژناز در سال ۱۹۷۶ تخلیص و در سال ۱۹۸۸ به وسیله cloning gene ساخته شد.

اثرات فارماکولوژیک و عوارض جانبی داروهای NSAIDs

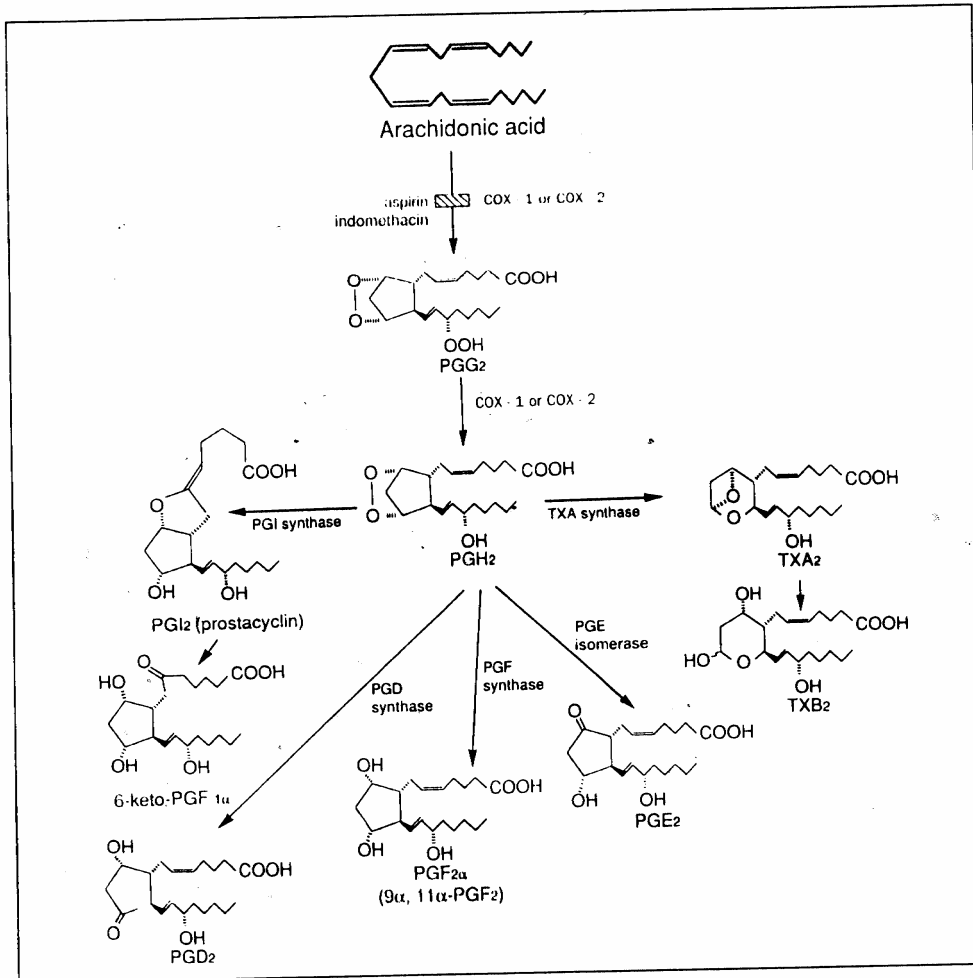
با توجه به مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها توسط داروهای NSAIDs، اثرات فارماکولوژیک و بسیاری از عوارض جانبی این داروها به کاهش فعالیت‌های فیزیولوژیک پروستاگلاندین‌ها مربوط می‌شود. اثرات تعدادی از پروستاگلاندین‌ها در جدول شماره یک آمده است. PGE_2 به عنوان یک میانجی التهاب نقش مؤثری در درد، تب، افزایش حساسیت نسبت به درد (Hyperalgesia) دارد، ولی علاوه بر آن دارای اثرات انقباض عضله رحم، انبساط برنش و عروق و محافظت مخاط معده روده‌ای در مقابل اسید نیز می‌باشد. PGI_2 موجب حفظ میزان تصفیه گلومرولی و دفع آب و نمک در بیماران با کلیه آسیب‌پذیر (بیماران با نارسایی احتقانی قلب، سیروز کبدی یا نارسایی کلیوی) می‌شود (جدول ۱). با این توصیف، می‌توان انتظار داشت که داروهای NSAIDs با کاهش تولید پروستاگلاندین‌ها باید دارای عوارض جانبی معده - روده‌ای (بروز زخم معده و دوازدهه و خونریزی گوارشی) و نارسایی حاد کلیه (در افراد با کلیه آسیب‌پذیر) باشند.

داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) یکی از پر استفاده‌ترین گروه‌های دارویی مطرح هستند و به عنوان ضدالتهاب، ضد درد و ضد تب تجویز می‌شوند. این داروها همچنین موجب خطرناکترین عوارض جانبی می‌شوند که عمده‌ترین آنها آسیب کلیوی و معده - روده‌ای می‌باشند. ۲۵ سال پیش پیشنهاد شد که این داروها اثرات درمانی و عوارض جانبی خود را از طریق مهار تولید پروستاگلاندین‌ها اعمال می‌کنند (۱). این پیشنهاد، زمینه تحقیقات وسیعی را فراهم آورد که نهایتاً منجر به اثبات فرضیه شد. اما تفاوت‌های موجود در اثرات درمانی و عوارض جانبی داروهای مختلف NSAIDs با در نظر گرفتن تفاوت‌های آنها از نظر فارماکوکینتیکی قابل توجه نبود. لذا همیشه قصد بر این بود که داروهای جدید NSAIDs را کشف کنند که فاقد اثرات جانبی مثل آسیب کلیوی و معده - روده‌ای باشند (۲،۱).

داروهای NSAIDs

مکانیسم عمل

داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز (COX) موجب کاهش تولید پروستاگلاندین‌ها و ترومبوگزان‌ها می‌شوند (۱). آنزیم سیکلواکسیژناز یا پروستاگلاندین H_2 سینتاز آنزیمی است که در مرحله اول اسید آراشیدونیک را به پروستاگلاندین G_2 (PGG_2) و در مرحله دوم PGG_2 را به پروستاگلاندین H_2 (PGH_2) تبدیل می‌کند. سپس PGG_2 به وسیله آنزیم‌های



شکل ۱- مراحل متابولیسم اسید آراشیدونیک و سنتز پروستاگلاندین‌ها

کاربرد بالینی

داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی در درمان بیماری‌های التهابی از جمله التهاب مفاصل و استخوان، تب روماتیسمی، روماتیسم مفصلی و نقرس استفاده می‌شوند. همچنین به‌عنوان ضد درد (دردهای ملایم تا متوسط با منشاء متفاوت) و ضد تب نیز استفاده می‌شوند. به‌علاوه آسپیرین به‌دلیل مهار تولید TXA₂ و

کاهش چسبندگی پلاکت‌ها باعث کاهش احتمال حملات موقت ایسکمیک و آنژین‌های ناپایدار شده و به‌عنوان عامل پیشگیری‌کننده در بیماران مبتلا به تصلب شرایین و انسداد عروقی استفاده می‌شود. از آنجا که با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز مقادیر بیشتری از سوبسترا (اسید آراشیدونیک) در اختیار آنزیم لیپواکسیژناز قرار گرفته و تولید لوکوتری‌ان‌ها

جدول شماره ۱ - اثرات فیزیولوژیک متابولیت‌های اسید آراشیدونیک

فعالیت فیزیولوژیک	متابولیت اسید آراشیدونیک
تب، درد، التهاب، انقباض رحم، اتساع برنش، اتساع عروق، محافظت مخاط معده و روده	PGE ₂
اتساع عروق و انقباض برنش	PGD ₂
اتساع عروق، مهار چسبندگی پلاکت‌ها، اتساع برنش، تنظیم عمل کلیه و جریان خون	PGI ₂
انقباض رحم و انقباض برنش	PGF _{2α}
انقباض عروق و افزایش چسبندگی پلاکت‌ها	TXA ₂

در اوایل دهه ۱۹۹۰، با کشف دومین ایزوفرم آنزیم سیکلواکسیژناز (COX-2) و بعدها با شناخت تفاوت‌های بین COX-1 و COX-2، تفاوت‌های موجود در اثرات فارماکولوژی داروهای مختلف NSAIDs قابل توجه شد و همچنین موجب شد که داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی با عوارض جانبی کمتری شناخته شوند.

اسید آراشیدونیک آزاد شده از غشاهای آسیب دیده نزدیک قسمت ورودی کانال آنزیم به داخل کانال کشیده و در اطراف خمیدگی گیره سر چرخانده می‌شود. دو اکسیژن به ملکول اسید آراشیدونیک اضافه و یک رادیکال آزاد خارج می‌شود، که در نهایت موجب تشکیل یک حلقه پنج کربنه می‌شود که ویژه ساختمان پروستاگلاندین‌هاست.

تفاوت بیوشیمیایی

هر دو ایزوفرم دارای وزن ملکولی ۷۱ کیلو دالتون و دارای طول تقریباً یکسانی با بیش از ۶۰۰ اسید آمینه هستند که ۶۳٪ آن‌ها با توالی یکسانی در هر دو ایزوفرم قرار گرفته‌اند (۱).

ساختمان کریستالی سه بعدی آنزیم COX-2

افزایش می‌یابد. به دلیل نقش غالب لوکوتری آن‌ها در انقباض عضله صاف برنش در افراد آسمی مصرف داروهای NSAIDs باعث تشدید حملات آسمی می‌شود. لذا این داروها را باید برای بیماران مبتلا به هر نوع آسم با احتیاط مصرف نمود.

ایزوفرم‌های متفاوت آنزیم سیکلواکسیژناز (COX)

آنزیم‌های COX-1 و COX-2 از لحاظ ساختمانی و فعالیت آنزیمی شبیه هستند و فعالیت بیوشیمیایی هر دو آنها توسط آسپیرین و داروهای رایج NSAIDs مهار می‌شود (۲). هر دو ایزوآنزیم دارای یک کانال باریک با خمیدگی شبیه به گیره سر در انتها می‌باشند. هر دو ایزوآنزیم متصل به غشاء بوده، به طوری که

انسان یا موش قابل انطباق بر روی COX-1 می باشد، به طوری که اسید آمینه هایی که کانال اتصال سوبسترا، محل فعالیت آنزیمی و اسید آمینه های مجاور آنها، بجز با دو تفاوت کوچک، همگی یکسان هستند. در این موقعیت ها جایگزینی مشابهی صورت گرفته است: ایزولوسین در COX-1 با والین در COX-2 در موقعیت های ۴۳۴ و ۵۲۳ جایگزین شده است (شکل ۲).

علیرغم این شباهت ساختمانی، تفاوت های بیوشیمیایی واضحی در اتصال اختصاصی با سوبستراها و مهارکننده ها وجود دارد. برای مثال، COX-2 به علت دارا بودن مکان فعال بزرگتر، دارای قابلیت اتصال با دامنه وسیعتری از سوبستراها نسبت به COX-1 می باشد (شکل ۲). همچنین به علت کوچکی اندازه والین شماره ۵۲۳ در COX-2 مهارکننده قادر است به یک محل در مجاورت کانال اصلی سوبسترا متصل و آنزیم را مهار کند، در صورتی که در COX-1 به دلیل بزرگی زنجیر جانبی ایزولوسین (در همین موقعیت) و ممانعت فضایی، اجازه اتصال مهارکننده را نمی دهد (۲،۱).

فعالیت های فیزیولوژیک و پاتولوژیک COX-1 و COX-2

COX-1 یک آنزیم ساختمانی (به طور طبیعی حاضر و فعال) بوده و تقریباً در تمام سلولها با یک مقدار ثابت وجود دارد، در صورتی که COX-2 یک آنزیم تحریک پذیر (در حال عادی به صورت غیرفعال) بوده و مقدار آن در سلول، در اثر تحریک افزایش و چند ساعت بعد از یک تحریک منفرد کاهش می یابد.

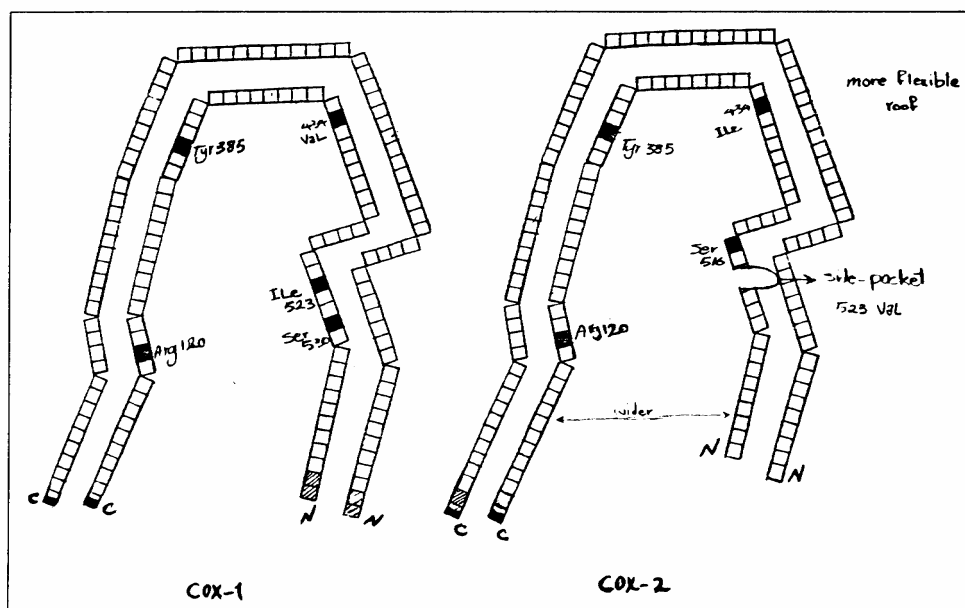
همچنین COX-1 را فیزیولوژیک و COX-2 را پاتولوژیک می نامند. این نامگذاری به دلیل این است که COX-1 در محافظت سلولهای مخاط دستگاه گوارش، تنظیم جریان خون و فعالیت کلیه و عمل انعقاد نقش مؤثری دارد ولی COX-2 توسط میانجی های التهابی مثل IL-1، IL-2 و TNF- α و همچنین لیوپولی ساکارید باکتریها و فاکتورهای رشد تحریک می شود و تولیدات آن جزو میانجی های التهابی محسوب می شوند. قابل توجه این که کورتیکوستروئیدها و سایتوکاینهای ضدالتهابی مثل IL-4، IL-10 و IL-3 تحریک آنزیم COX-2 را مهار می کنند (۳).

معده

پروستاگلاندین محافظتی در مخاط معده عمدتاً توسط COX-1 ساخته می شود. PGI₂ با اتساع عروق و افزایش جریان خون مخاطی و PGE₂ با کاهش اسید و افزایش ترشح و غلظت مخاط نقش عمده ای در محافظت مخاط معده در مقابل اسید معده بازی می کنند. داروهای غیراختصاصی NSAIDs با مهار COX-1 موجب کاهش اثر محافظتی PGS، آسیب معدی، خونریزی و ایجاد زخم می شوند (۵،۴،۱).

پلاکتها

در پلاکتها تنها ایزوفرم قابل تشخیص COX-1 می باشد (۴). مهار چسبندگی پلاکتها توسط داروهای غیر اختصاصی NSAIDs نه تنها به عنوان یک اثر جانبی، بلکه به عنوان یک اثر درمانی در پیشگیری از بیماری ترومبوآمبولیک مطرح شده است. این اثر مهارتی به واسطه مهار COX-1 و کاهش تولید TXA₂ می باشد. از



شکل ۲ - تفاوت‌های بیوشیمیایی در ساختمان ایزوآنزیم‌های COX-1 و COX-2

* انتهای کربنی هر دو ایزوفریم دارای ۴ اسید آمینه مشابه (احتمالاً محل اتصال آنزیم به غشاء رتیلولوم آندوپلاسمیک ER) می‌باشد.

* انتهای کربنی ملکول COX-2 بعد از اسید آمینه شماره ۴ دارای ۱۴ اسید آمینه اضافی نسبت به ملکول آنزیم COX-1 می‌باشد. تفاوت در این قسمت موجب می‌شود که COX-1 فقط به غشاء ER متصل می‌شود، ولی COX-2 علاوه بر غشاء ER، به غشاء هسته نیز متصل می‌شود.

* پیوند هیدروژنی بین NSAIDs و آرژینین ۱۲۰، آنزیم را مهار می‌کند.

* تیروزین ۳۸۵ و سرین ۵۳۰ محل انجام عمل آنزیم می‌باشد.

* در موقعیت ۴۳۴ و ۵۲۳ در ملکول COX-2 والین و در ملکول COX-1 ایزولوسین قرار گرفته است. والین ۵۲۳ در ملکول COX-2، فضایی در دیواره ملکول برای اتصال با تعدادی زیادی از مهارکننده‌های انتخابی COX-2 فراهم کرده است. والین ۴۳۴ احتمالاً در باز بودن فضای ایجاد شده توسط والین ۵۲۳ مشارکت دارد. در صورتی که ایزولوسین ۵۲۳ در ملکول COX-1 به علت حجیم بودن امکان ایجاد چنین فضایی را از بین برده است.

* سرین ۵۳۰ در COX-1 و سرین ۵۱۶ در COX-2 محل استیله شدن آنزیم توسط آسپیرین می‌باشد.

* COX-2 در انتهای آمینی خود ۱۷ اسید آمینه کمتر دارد.

* دهانه کانال در ملکول COX-2 عریض‌تر از COX-1 است، لذا COX-2 قادر به پذیرش اسیدهای چرب بیشتری به عنوان سوسترا می‌باشد.

* انتهای بسته ملکول COX-2 نسبت به COX-1 انعطاف پذیری بیشتری داشته و به موجب آن، توانایی ملکول در اتصال با تعداد بیشتری از مهارکننده‌ها را افزایش داده است.

آنجایکه آسپیرین تولید TXA_2 و PGI_2 را با هم کاهش می‌دهد این سؤال مطرح می‌شود که مهار تولید این دو متابولیت اسید آراشیدونیک که دارای اثرات متضاد یکدیگر هستند، قاعدتاً نباید اختلالی در روند انعقاد خون ایجاد نماید. ولی تحلیل اینکه COX-1 موجود در پلاکت‌ها توسط اسپیرین به‌طور برگشت‌ناپذیر مهار شده و تا پایان عمر (۸-۱۰ روز)، پلاکت قادر به تولید آنزیم جدید نخواهد بود، در صورتی که PGI_2 توسط سلولهای آندوتلیال ساخته می‌شود که این سلولها قادر به تولید مجدد COX-1 می‌باشد.

کلیه

پروستاگلاندین‌ها باعث حفظ جریان خون کلیه سالم نمی‌شوند، اما این ترکیبات در حفظ جریان خون در یک کلیه آسیب‌پذیر نقش مهمی دارند. حفظ فعالیت طبیعی کلیه در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب، سیروز کبدی و نارسایی کلیه به پروستاگلاندین‌ها وابسته است بنابراین در این بیماران مصرف مزمن داروهای NSAIDs موجب افزایش خطر ایسکمی و آسیب کلیوی می‌شود. سلولهای کلیه عمدتاً حاوی COX-1 بوده ولی در این سلولها مقادیر کم COX-2mRNA هم مشاهده شده است. PGI_2 موجب حفظ میزان فیلتراسیون گلومرولی و دفع آب و نمک در بیماران با کلیه آسیب‌پذیر می‌شود (۴).

تشنج‌گذاری و زایمان

پروستاگلاندین‌ها برای مهار انقباض رحمی در حین زایمان و حمایت از بارداری سالم همسروری می‌باشند (۵-۱). این گونه

پروستاگلاندین‌ها با فعالیت هر دو آنزیم COX-1 و COX-2 تولید می‌شوند. از آنجا که مقدار COX-2mRNA بلافاصله قبل و بعد از زایمان در آمنیون و جفت افزایش می‌یابد، احتمالاً پروستاگلاندین‌های تولید شده توسط COX-2 نقش مؤثری در فرآیند زایمان دارند. مهارکننده‌های اختصاصی COX-2 می‌توانند تولید پروستاگلاندین‌ها را در غشاءهای جنینی کاهش دهند و باید در تاخیر زایمان زودرس، بدون عوارض جانبی ایندومتاسین، مفید باشند (۱).

انتقال پیام عصبی

COX-1 و COX-2 به‌طور ساختمانی در مغز یافت می‌شوند. COX-1 در تمام اعصاب مغزی وجود دارد و احتمالاً در تنظیم سیستم عصبی خودکار و پردازش پیام‌های حسی نقش دارد. در حالیکه COX-2 در مناطق خاصی از مغز مانند کورتکس، هیپوکامپوس، هیپوتالاموس و نخاع وجود دارد و در فعالیت‌های عصبی طبیعی و غیرطبیعی (تشنج) فعالیت این آنزیم افزایش می‌یابد. نقش COX-2 در CNS، نقل و انتقال سیستم اعصاب مرکزی است و احتمالاً مهارکننده‌های انتخابی COX-2 بتوانند موجب تغییر در اعمال CNS شوند (۱).

نقش COX-2 در تب و درد

اثبات شده است که PGE_2 در عضو عروقی تیغه انتهایی Organum Vasculosum Laminae terminalis (OVLT) باعث تولید پیام‌های عصبی می‌شود که این پیام‌ها مرکز تنظیم حرارت در ناحیه preoptic هیپوتالاموس قدامی را تحریک

می‌کند. تولید PGE_2 توسط سایتوکاین‌هایی مثل IL-1 (آزاد شده توسط پیروژن‌هایی مثل لیپوپولی ساکارید LPS) تحریک می‌شود. میزان COX-2 در CNS بعد از حضور لیپوپولی ساکارید افزایش می‌یابد.

در فرآیند التهاب، پروستاگلاندین‌ها در انتهای محیطی اعصاب حسی تولید و موجب افزایش حساسیت نسبت به درد (Hyperalgesia) می‌شود. این پدیده همراه با تولید سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-1, IL-8, TNF- α و با احتمال زیاد با تحریک COX-2 نقش موثری در پردازش حس درد در نخاع ایفاء می‌کند.

نقش COX-2 در التهاب

سلول‌های تحریک نشده، فاقد COX-2 هستند یا مقادیر ناچیزی از این آنزیم را دارا می‌باشند، در حالی که در سلول‌های ایمنی، در صورت برخورد با لیپوپولی ساکاریدهای باکتریایی، سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد، افزایش چشمگیری در میزان COX-2 مشاهده می‌شود. همچنین در التهاب مزمن میزان پروتئین COX-2 به همراه پروستاگلاندین‌های موثر در فرایند التهاب افزایش می‌یابند. به علاوه مدارکی دال بر القاء آنزیم COX-2 و تولید پروستاگلاندین‌ها در مایع سینوویال بیماران روماتیسم مفصلی گزارش شده است (۶).

داروهای جدید NSAIDs

آسپرین و ایندومتاسین از قدیم‌ترین و رایج‌ترین داروهای این گروه می‌باشند که دارای اثر مهاری غیر اختصاصی بر روی COX-1 و COX-2 هستند. این داروها و سایر داروهای شبه

آسپیرینی علاوه بر مهار فعالیت COX-2 که سبب کاهش تولید میانجی‌های التهابی می‌شود، می‌توانند COX-1 را نیز مهار نموده و تولید پروستاگلاندین‌های محافظتی را نیز کاهش دهند و بدین صورت اثرات جانبی خود مانند آسیب معدی-روده‌ای و پکیوی را اعمال می‌نمایند.

با توجه به اثر غیر انتخابی داروهای NSAIDs رایج بر COX-1 و اختلال در اعمال فیزیولوژیک این آنزیم، محققین بر آن شدند که به دلیل نقش COX-2 در التهاب و ارتباط بین تحریک این آنزیم و بیماری‌های التهابی، داروهای با مهار انتخابی COX-2 بیایند که به لحاظ اختصاصی بودن عملشان، فاقد اثرات جانبی حاصل از مهار COX-1 باشند. این داروها در اکثر موارد بجای داروهای قدیمی جایگزین می‌شوند ولی به دلیل عدم تاثیر بر تولید TXA_2 ، نمی‌توانند در پیشگیری بیماری ترومبوآمبولیک جایگزین آسپیرین شوند. جدول شماره ۲، تعدادی از این داروها را با مقادیر IC_{50} آنها برای مهار آنزیم COX-1 و COX-2 نشان داده است (۴، ۵). دو داروی NSAIDs به نام‌های Meloxicam و Nimesulide دارای نسبتاً اختصاصی بر روی COX-2 می‌باشند. اگر چه، در صورت استفاده مقادیر زیاد، این داروها اثر اختصاصی خود را از دست می‌دهند. دو مهارکننده اختصاصی Celecoxib و COX-2 (۳۷۵ برابر) و Rofecoxib (۸۰۰ برابر) دارای اثر اختصاصی بر روی COX-2 هستند. Celecoxib در سال ۱۹۹۸ توسط FDA تایید و برای درمان آرتريت و استئوآرتريت وارد بازار دارویی شد.

برای مثل، در مقایسه با Nimesulide, piroxicam ده هزار برابر اختصاصی تر COX-2 را نسبت به

جدول شماره ۲ - مقایسه داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی NSAIDs برای اثر اختصاصی آنها در مهار COX-1 و COX-2

دارو	IC ₅₀ COX-1 (μM)	IC ₅₀ COX-2 (μM)	Ratio IC ₅₀ COX-2/COX-1
داروهای غیرانتخابی برای مهار COX-2			
Prioxicam	0.0005	0.3	600
Aspirin	1.67	278	166
Indomethacin	0.028	1.68	60
Diclofenac	1.57	1.1	0.7
داروهای ترجیحی برای مهار COX-2			
Etodolac	34	3.4	0.7
Meloxicam	4.8	0.43	0.09
Nimesulide	9.2	0.52	0.06
داروهای اختصاصی برای مهار COX-2			
Celecoxib	15	0.04	0.0026
Rofecoxib	15	0.018	0.0012

COX-1 مهار می‌کند.

(مربوط به مهار COX-1 می‌باشد (۱).

IC₅₀ غلظتی از دارو است که برای مهار ۵۰٪ فعالیت آنزیمی (فرآورده حاوی آنزیم خالص، خون کامل انسان و یا کشت سلولی) لازم است. برای مقایسه داروها و بررسی اثر انتخابی آنها روی COX-2 از نسبت IC₅₀ دارو و برای مهار COX-2 روی IC₅₀ دارو برای مهار COX-1 استفاده می‌کنند. لذا هر چه این نسبت $\frac{IC_{50} \text{ COX-1}}{IC_{50} \text{ COX-2}}$ کمتر باشد دارو دارای اثر اختصاصی‌تری برای مهار COX-2 می‌باشد و بنابراین فاقد اثرات جانبی دارو

عوارض جانبی داورهای مهارکننده اختصاصی COX-2

در بسیاری از دستگاهها، نقش COX-2 ممکن است در حفظ سلامتی مهم باشد. بنابراین استفاده از مهارکننده‌های اختصاصی این آنزیم ممکن است عوارض جانبی به دنبال داشته باشد. بنابراین سؤالات بسیاری در این مورد باید پاسخ داده شود.

۱- آیا مهارکننده‌های COX-2 را می‌توان در

حضور التهاب دستگاه گوارش مخصوصاً در گاستریت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری به کار برد؟ از آنجایی که القاء آنزیم COX-2 در شرایط التهابی باعث تولید پروستاگلاندین‌های حفاظتی می‌شود، احتمال دارد استفاده از مهارکننده‌های COX-2 باعث بدخیم‌تر شدن التهاب دستگاه گوارش شود.

۲- آیا مهارکننده‌های COX-2 ترمیم زخم گوارشی را به تاخیر می‌اندازند؟ نشان داده شده است که در هنگام آسیب معده و در کنار زخم آنزیم COX-2 القاء می‌شود و احتمالاً پروستاگلاندین‌های تولید شده توسط COX-2 در ترمیم زخم معده نقش موثری دارند.

۳- آیا مهارکننده‌های COX-2 قادر به تولید زخم گوارشی در افراد مستعد یا با سابقه زخم گوارشی می‌باشند؟ در صورت وجود آسیب‌های گوارشی و اسکار زخم‌های گوارشی آنزیم COX-2 القاء می‌شود و ممکن است در صورت مهار این آنزیم احتمال بروز یا عود زخم تشدید می‌شود.

۴- آیا مهارکننده‌های COX-2 می‌توانند احتباس مایعات، نارسایی کلیوی یا تشدید هیپرتانسیون را موجب شوند؟ از آنجایی که آنزیم COX-2 به‌طور ساختمانی در کلیه نیز وجود دارد، احتمال دارد که مهار این آنزیم باعث اختلال کار کلیه شود. بنابراین مشابهت اثر مهارکننده‌های اختصاصی COX-2 و سایر NSAIDs روی فعالیت کلیه باید مورد مطالعه قرار گیرد.

۵- القاء دوره‌های آنزیم COX-2 توسط هورمون‌ها دارای نقش مهمی در تخمک‌گذاری می‌باشد. به‌طور مشابه، COX-2 در رحم در انتهای دوره حاملگی القاء می‌شود که احتمالاً برای شروع

زایمان ضروری می‌باشد. احتمال دارد مهارکننده‌های COX-2، مشابه با سایر NSAIDs غیراختصاصی دارای عوارض جانبی بر روی تخمک‌گذاری و زایمان باشند.

سایر کاربردهای بالینی مهارکننده‌های اختصاصی COX-2

در آمریکا، سرطان کولورکتال، بعد از سرطان ریه مهمترین عامل مرگ و میرهای سرطانی محسوب می‌شود. در مطالعات اپیدمیولوژیکی مشخص شد که یک ارتباط معکوس بین دریافت داروهای NSAIDs و بروز سرطان کولورکتال وجود دارد. در موش‌های آزمایشگاهی، تحت درمان با مهارکننده‌های اختصاصی COX-2 یا حذف ژن تولیدکننده COX-2، تعداد پولیت‌های آدنومایی به شدت کاهش یافت. در مطالعه دیگری نشان داده شد که رژیم غذایی حاوی سولینداک (یکی از داروهای NSAIDs) میزان بروز آدنوکارسینوما را به نصف تقلیل و میزان مرگ بافت سرطانی را دو برابر افزایش داد. همچنین سرطان‌های معده و سینه در انسانها هم احتمالاً توسط مهارکننده‌های اختصاصی COX-2 قابل درمان باشد (۱).

بیماری آلزایمر

ارتباط بین COX، پروستاگلاندین‌ها و بیماری آلزایمر، مثل سرطان کولورکتال، با مطالعات اپیدمیولوژیکی مشخص شد. این مطالعات نشان داد که احتمال بروز بیماری آلزایمر در کسانی که داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی مصرف می‌کرده‌اند به نصف

ما شاهد ظهور داروهای شبه آسپیرینی جدیدی باشیم که در درمان بیماریهای التهابی، سرطان و بیماری آلزایمر (با حداقل عوارض جانبی ممکن) به کار خواهند رفت.

منابع:

1. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM, Cyclooxygenase 1 and 2. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1998; 38: 97 - 120.
2. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *The Lancet.* 1999; 353: 307 - 314.
3. Jouzeau JY, Terlain B, Abid A, Nedelec E, Netter P. cyclo - oxygenase isoenzymes. How recent finding affect thinking about non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs* 1997; 53: 563 - 582.
4. Frolich JC. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. *TIPS.* 1997; 18: 30 - 34.
5. Vane JR, Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm. Res.* 1995; 44: 1 - 10.
6. Vane JR. Towards a better aspirin. *Nature* 1994; 367: 215 - 216.

تقلیل می‌یابد. بنابراین مهارکننده‌های اختصاصی COX-2 می‌تواند در افرادی که بدون علامت بیماری بوده ولی از لحاظ ژنتیکی در خطر می‌باشند استفاده شود. مصرف این داروها می‌تواند باعث تأخیر یا حتی جلوگیری از بروز بیماری گردد (۱).

نتیجه

تکنیکهای پیشرفته زیست‌شناسی ملکولی، اطلاعات وسیعی در مورد آنزیم‌های COX-1 و COX-2 فراهم نموده است که عبارتند از: توالی خطی اسیدهای آمینه و ساختمان سه بعدی آنها، توصیف ژن و فاکتورهای نسخه‌برداری و mRNA آنها اگرچه نسل اول مهارکننده‌های اختصاصی COX-2 (etodolac, nimesulide, meloxicam) با روش غربالگری (animal screening) کشف شدند، انتظار می‌رود که نسل بعد این داروها با تکیه بر مدل ملکولی آزمون فعال آنزیم‌های COX تهیه شوند. با شروع قرن بیست و یک ممکن است

