

# Inhibitori ciklooksigenaze i lipoksigenaze kao lijekovi

---

Ćoso, Višnja; Rajić, Zrinka; Zorc, Branka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2009, 65, 499 - 512**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:672897>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



# Inhibitori ciklooksigenaze i lipoksigenaze kao lijekovi

VIŠNJA ĆOSO, ZRINKA RAJIĆ, BRANKA ZORC

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

## Uvod

Ciklooksigenaze i lipoksigenaze ključni su enzimi u biosintezi eikozanoida, lipidnih signalnih molekula. Nakon podražaja eikozanoidi se brzo sintetiziraju, ali i razgrađuju, zbog čega djeluju lokalno u autokrinim ili parakrinim signalnim putevima. Ulaze u interakciju s receptorima povezanim s G-proteinima, nakon čega se signal prenosi putem drugog glasnika (intracelularni enzim koji pojačava signal započet vezanjem eikozanoida). Prisutni su u jetri, bubrezima, srcu, plućima, timusu, gušterači, trombocitima, mozgu te reproduktivnim organima (1-4).

Eikozanoidi su uključeni u kontrolu mnogih fizioloških procesa. Prije svega smatramo ih najvažnijim medijatorima i modulatorima upalne reakcije. Zbog toga su tvari koje inhibiraju njihovu biosintezu učinkoviti ili potencijalni protuupalni lijekovi. U ovom radu dan je pregled lijekova koji inhibiraju ciklooksigenaze i/ili lipoksigenaze i na taj način smanjuju količinu eikozanoida u organizmu.

## Eikozanoidi

U eikozanoide ubrajamo prostanoide i leukotriene, dok u prostanoide spadaju prostaglandini, prostaciklin  $I_2$  ( $PGI_2$ ) i tromboksani. Najvažniji prostaglandin je  $PGE_2$ , koji sudjeluje u nastanku tipičnih upalnih simptoma: crvenilo, toplina, edem, bol i gubitak funkcije (lat. *rubor, calor, tumor, dolor, functio laesa*) te pojačava osjet boli (5).  $PGD_2$  i  $PGI_2$  su inhibitori agregacije trombocita i vazodilatatori. Kao i  $PGE_2$ ,  $PGI_2$  pojačava osjet boli, dok  $PGF_{2\alpha}$  kontrahira miometriju i djeluje kao bronhokonstriktor.  $TXA_2$  ima trombotički i vazokonstriktorski učinak (1). Osim toga, prostanoide su važni u održavanju homeostaze u bubrezima i želucu (6, 7).  $PGI_2$  i  $PGE_2$  reduciraju sekreciju želučane kiseline, vazodilatiraju krvne žile gastrične mukoze i stimuliraju njezin nastanak. U bubregu  $PGE_2$ ,  $PGD_2$  i  $PGI_2$  reguliraju krvni protok, tako da smanjuju otpor u krvnim žilama, uzrokuju vazodilataciju i povećavaju perfuziju organa (8, 9).

Druga skupina eikozanoida su leukotrieni. Leukotrien  $B_4$  kemotaktična je tvar za neutrofile, eozinofile, limfocite i monocite. Uzrokuje agregaciju neutrofila i eozinofila, degradaciju neutrofila i otpuštanje enzima iz lizosoma te dovodi do promjene određenih imunoloških odgovora. U makrofagima i limfocitima potiče proliferaciju i oslobađanje

citokina (1, 8). Cisteinil-leukotrieni ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$  i  $LTF_4$ ) su snažni spazmogeni u respiratornom sustavu. U kardiovaskularnom sustavu uzrokuju konstrikciju endotelnih stanica krvnih žila i povećavaju njihovu permeabilnost, što vodi do ekstravazacije krvne plazme i edema.  $LTC_4$ ,  $LTD_4$  i  $LTE_4$  zajedno čine tvar sporog djelovanja, koja nastaje u plućima zamorčica tijekom anafilaksije (SRSA – *slow-reacting substance of anaphylaxis*) (1, 3).

### Biosinteza eikozanoida

Glavni izvor eikozanoida je arahidonska kiselina (5,8,11,14-eikosatetraenska kiselina), najzastupljenija polinezasićena masna kiselina u staničnoj membrani, u kojoj se nalazi u esterificiranom obliku (1, 3). Početni korak u sintezi eikozanoida je oslobađanje arahidonske kiseline djelovanjem fosfolipaze  $A_2$  (1). Ovisno o tipu stanice i fiziološkom podražaju, arahidonska kiselina dalje se uključuje u dva metabolička procesa: sintezu prostanoida (put prostaglandin endoperoksid H sintaze, odnosno ciklooksigenaze, COX) i sintezu leukotriena (put 5-lipoksigenaze, 5-LOX) (shema 1) (1, 10).

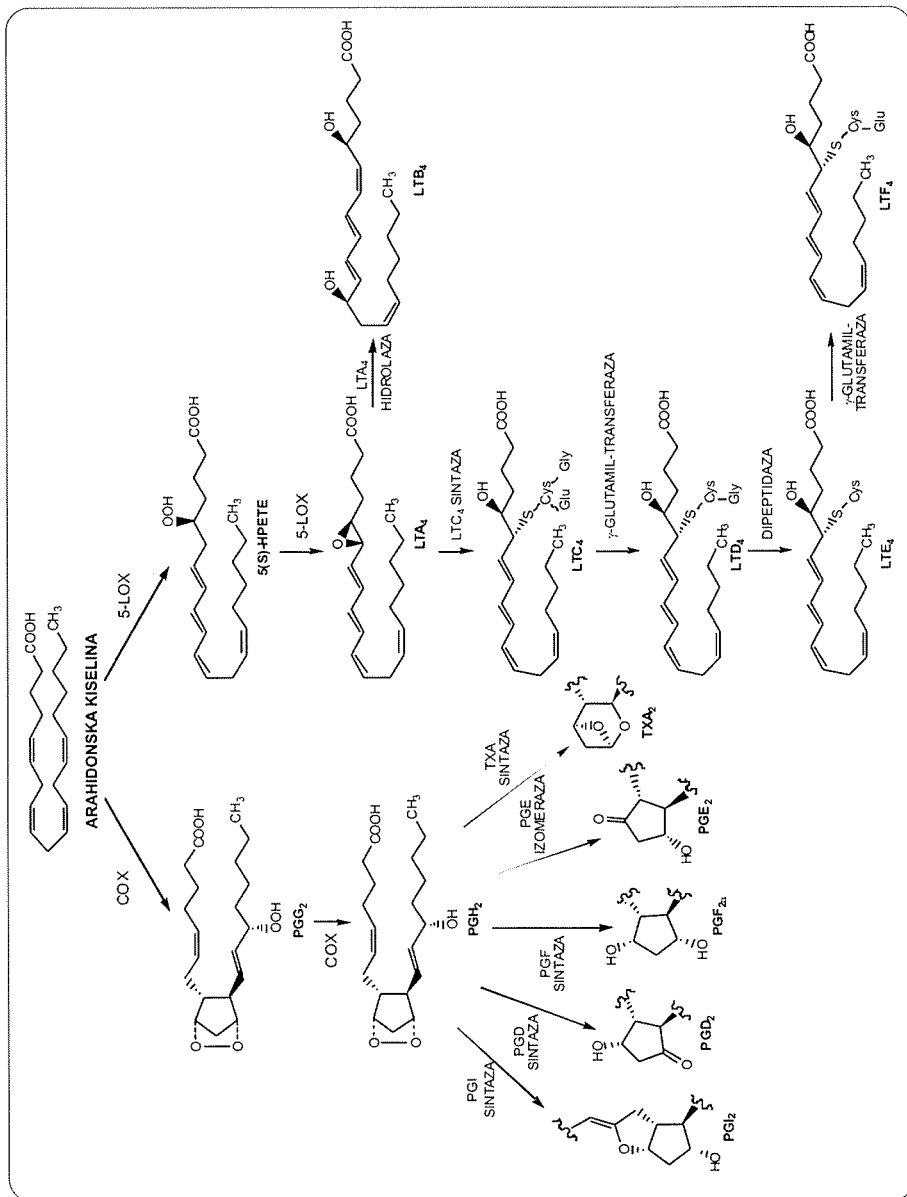
COX ima dvije katalitičke aktivnosti: a) u prisutnosti kisika i hema oksidira arahidonsku kiselinu i stvara ciklički hidroperoksi-endoperoksid  $PGG_2$ , b) reducira  $PGG_2$  u hidroksi-endoperoksid  $PGH_2$ . Nestabilni endoperoksid  $PGH_2$  transformira se pomoću tkivno-specifičnih sintaza i izomeraza u različite prostanoidne:  $PGD_2$ ,  $PGE_2$ ,  $PGF_{2\alpha}$ ,  $PGI_2$  i  $TXA_2$  (3, 11).

Drugi dio metaboličkog puta arahidonske kiseline zbiva se preko 5-LOX. Nakon aktivacije stanice, dolazi do povišenja koncentracije intracelularnog kalcija, premještanja enzima prema staničnoj membrani i spajanja s proteinom koji aktivira 5-lipoksigenazu (FLAP). FLAP je u intaktnim stanicama nužan za sintezu leukotriena. U prvoj stereoselektivnoj reakciji sintetizira se 5-hidroperoksieikosatetraenska kiselina (5-HPETE), iz koje nastaje nestabilni epoksid  $LTA_4$ . Djelovanjem različitih enzima, on može prijeći u  $LTB_4$  ili u niz cisteinil-leukotriena (1, 3, 8).

Ostale lipoksigenaze su 12-lipoksigenaza, koja stvara 12-HPETE i 12-HETE te 15-lipoksigenaza, koja stvara lipoksine A i B preko 15-HPETE i 15-HETE. Lipoksini djeluju na specifične receptore u polimorfonuklearnim stanicama, sprječavajući djelovanje  $LTB_4$ , pa bi se mogli nazvati i stop signalima (1).

### Izoenzimi COX

COX postoji u tri izoformna oblika – COX-1, COX-2 i COX-3, koji se razlikuju u strukturi, funkciji i ekspresiji. Oni su membranski enzimi s hemom te se nalaze na površini endoplazmatskog retikula i membranskoj ovojnici (pretežno COX-2). Isto tako, sva tri izoenzima imaju dugi uski hidrofobni kanal, koji se koljenasto proširuje od mjesta vezanja za membranu do katalitičke srži. Vezno mjesto za arahidonsku kiselinu locirano je u gornjoj polovini kanala, od Arg-120 do Tyr-385. Osnovna razlika između COX-1 i COX-2 odnosi se na položaj 523. Na tom položaju COX-1 ima izoleucin, a COX-2 valin koji, ostavljajući pukotinu, omogućuje pristup postraničnom proširenju. To hidrofilno proširenje vezno je mjesto za selektivne COX-2 antagoniste (1, 3, 11).



Shema 1. Metabolički put arahidonske kiseline

COX-2 je inducibilna i kratkoživaća izoforma COX koja je odgovorna za sintezu prostaglandina u upalnim stanicama i središnjem živčanom sustavu, a sudjeluju i u razvoju Alzheimerove i Parkinsonove bolesti te patološkim procesima raznih tipova karcinoma (karcinogeneza, napredovanje rasta tumora, inhibicija apoptoze, razvoj angiogeneze i metastaza) (3, 5, 6, 12). Indukcija COX-2 događa se putem citokina, lipopolisaharida, mitogena, onkogeni, faktora rasta, hormona, bakterijskih endotoksina i kao posljedica poremećaja homeostaze vode i elektrolita, dok u makrofagima ekspresija COX-2 može biti potaknuta faktorom aktivacije trombocita i PGE<sub>2</sub>-om (3, 5, 8).

Nedavno je otkriven i treći izoenzim, COX-3, uz dva manja proteina, derivata COX-1 (djelomični COX-1 ili PCOX-1 proteini, nazvani PCOX-1 $\alpha$  i PCOX-1 $\beta$ ). Smatra se da analgetsko/antipiretski lijekovi i neki nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) selektivno inhibiraju COX-3. Paracetamol posjeduje analgetsko i antipiretsko djelovanje, dok mu je protuupalno djelovanje neznatno te bi inhibicija COX-3 mogla predstavljati primarni mehanizam kojim paracetamol smanjuje bol i povišenu tjelesnu temperaturu (11).

### Inhibitori ciklooksigenaze

NSAID su najčešće rabljeni lijekovi. Propisuju se za liječenje bolesti mišićno-koštanog sustava i za ublažavanje bolova. Njihovo protuupalno, analgetsko i antipiretsko djelovanje posljedica su inhibicije sinteze prostaglandina (1).

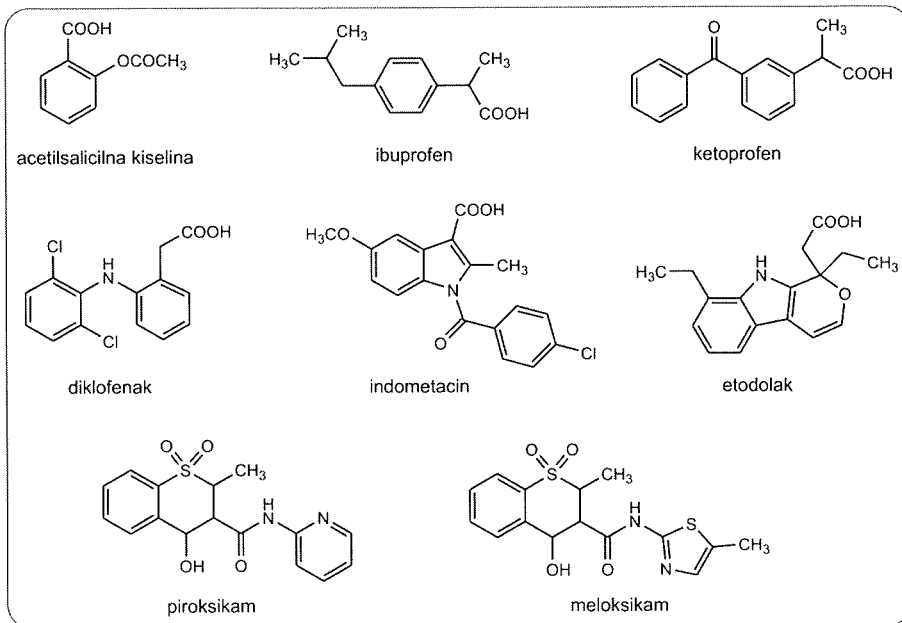
Inhibitore ciklooksigenaze prema stupnju inhibicije COX-1 i COX-2 dijelimo na dvije velike skupine: neselektivni COX (većina NSAID) i selektivni inhibitori COX-2 (3). Koksibi selektivno inhibiraju COX-2, dok je njihovo djelovanje na COX-1 beznačajno ili ograničeno. Lijekovi koji pretežno djeluju na COX-2, ali imaju i djelovanje na COX-1 su nimesulid, meloksikam i salicilna kiselina. Diklofenak podjednako djeluje na obje izoforme, dok su svi ostali NSAID pretežno inhibitori COX-1.

### Neselektivni inhibitori COX ili klasični NSAID

Neselektivni inhibitori COX kemijski su heterogena skupina spojeva, ali su farmakološki srodni i po djelovanju i po nuspojavama (1). Među njih ubrajamo sljedeće ljekovite tvari: acetilsalicilnu kiselinu, aminofenazon, diflunisal, diklofenak, etodolak, fenacetin, fenilbutazon, fenoprofen, flufenamsku kiselinu, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, ketorolak, mefenaminsku kiselinu, meloksikam, metamizol, naproksen, salicilnu kiselinu, oksaprozin, paracetamol, propifenazon, piroksikam, salicilamid, salsalat, sulindak, tenoksikam, tolmetin, tomoksiprol i zomepirak (slika 1).

Protuupalno djelovanje pretežno je posljedica inhibicije COX-2: smanjuje se sinteza vazodilatatornih prostanoida, edem te upalni i imunološki odgovor organizma. Međutim, inhibitori COX ne djeluju na procese koji pridonose oštećenju tkiva u kroničnim upalnim stanjima (oslobađanje lizozomnih enzima, stvaranje kisikovih radikala) (1).

Zbog smanjene sinteze prostaglandina, koji pojačavaju osjetljivost nociceptora na medijatore upale, NSAID su uglavnom učinkoviti u liječenju boli povezane s upalom ili oštećenjem tkiva te se primjenjuju za liječenje artritisa, burzitisa, boli mišićnog ili vaskularnog podrijetla, zubobolje, dismenoreje, boli u postpartalnom razdoblju i boli zbog



Slika 1. Neki neselektivni inhibitori COX.

metastaza u kostima. Njihovo analgetsko djelovanje ograničeno je nuspojavama te je slabije od djelovanja opioidnih analgetika. Smatra se da je kombinacija slabih i jakih analgetika opravdana zbog sinergističkog učinka (1, 13, 14).

Zbog nespecifične inhibicije oba COX izoenzima ti lijekovi uzrokuju mnoge nuspojave od kojih je najvažnija iritacija gastro-intestinalnog trakta (3). NSAID iritiraju gastro-intestinalnu sluznicu izravno (lokalni učinak na sluznicu) i neizravno (zbog prestanka sinteze gastroprotektivnih prostaglandina) (11). Iritacija želučane sluznice može dovesti do dispepsije (žgaravice, nadutosti, boli u epigastriju), mučnine i povraćanja. U težim slučajevima dolazi do erozije želučane sluznice s krvarenjem te razvoja ulkusa. Nuspojave se mogu pojaviti i u donjem dijelu gastro-intestinalnog trakta u obliku povećane permeabilnosti crijeva, striktura i ulceracija (14).

Primjenom gastroprotektivnih lijekova u kombinaciji s NSAID mogu se umanjiti nuspojave. U tu svrhu upotrebljavaju se analozi prostaglandina (mizoprostol), antagonisti H<sub>2</sub>-receptora (ranitidin) i inhibitori protonske pumpe (pantoprazol). Mizoprostol učinkovito sprječava nastanak želučanog i duodenalnog ulkusa, ali ima visoku učestalost drugih nuspojava (proljevi, bolovi u trbuhu). Blokatori H<sub>2</sub>-receptora učinkoviti su u prevenciji duodenalnog, ali ne i želučanog ulkusa. Zbog svega navedenog inhibitori protonske pumpe su lijekovi prvog izbora u prevenciji navedenih nuspojava u visokorizičnih bolesnika (15).

Paracetamol je iznimka među NSAID jer inhibira COX samo u mozgu i nema perifernih učinaka. Zbog istog razloga praktički ne dovodi do oštećenja sluznice želuca te je lijek prvog izbora u terapiji boli bez značajne upalne komponente (14, 15).

NSAID mogu biti i nefrotoksični. Bubrežne nuspojave su rijetke, a uključuju tranzitorni porast kreatinina, poremećaje elektrolita, a vrlo rijetko intersticijski nefritis, papilarnu nekrozu, akutno revezibilno ili kronično zatajenje bubrega. Rizik je veći u bolesnika s bolestima bubrega, kongestivnim zatajenjem srca, cirozom jetre, nefrotičkim sindromom, hipertenzijom, sepsom, šećernom bolešću, kroničnim bubrežnim zatajenjem i hipovolemijom. Smatra se da su nuspojave posljedica inhibicije biosinteze PGE<sub>2</sub> i PGI<sub>2</sub>, koji su uključeni u održavanje protoka krvi kroz bubreg. Reverzibilno zatajenje bubrega nastaje u osoba kod kojih postoji vazokonstrikcija posredovana noradrenergičkim podražajima ili angiotenzinom, a zbog nedostatka kompenzatorne vazodilatacije posredovane PGE<sub>2</sub>-om. Analgetska nefropatija (papilarna nekroza i kronični intersticijski nefritis) može nastati kao posljedica kronične primjene NSAID (1, 14, 15).

Kožne reakcije koje mogu nastati kao posljedica primjene NSAID su blagi osip, urtikarije, fotosenzitivnost, te neke ozbiljne i potencijalno fatalne, ali rijetke kožne bolesti. Uglavnom se javljaju pri primjeni mefenaminske kiseline i sulindaka. Alergijske reakcije na NSAID javljaju se u 1% opće populacije te među 10–20% oboljelih od astme. Mogu biti uzrokom i anafilaktičkog šoka, zbog čega su NSAID kontraindicirani u bolesnika s anamnezom preosjetljivosti (astma, angioedem, urtikarija, rinitis) (14–16). Rjeđe nuspojave su oštećenja jetre i koštane srži (1).

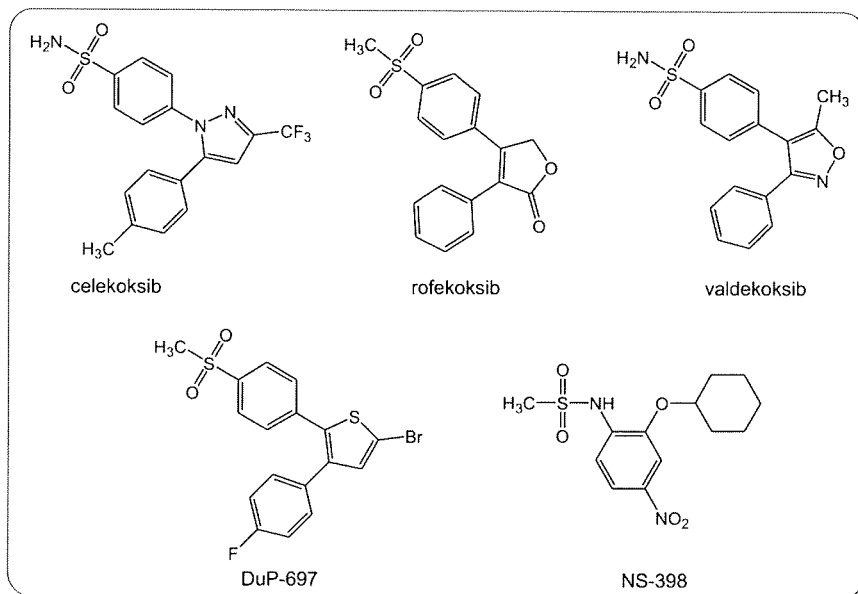
### Selektivni inhibitori COX-2

Činjenica da je protuupalno djelovanje NSAID posredovano inhibicijom inducibilnog enzima COX-2, a da su nuspojave posljedica inhibicije konstitutivnog enzima COX-1, dovela je do razvoja selektivnih inhibitora COX-2. Ti lijekovi trebali bi zadržati protuupalni i analgetski učinak klasičnih NSAID, ali s manje nuspojava u gastro-intestinalnom traktu (3, 8).

Selektivne inhibitore COX-2 moguće je dizajnirati zbog ranije spomenute razlike u građi aktivnog mjesta COX-1 i COX-2. Za razliku od klasičnih NSAID, selektivni inhibitori COX-2 nemaju karboksilnu skupinu. U njihovoj strukturi najčešće su prisutne sulfonska (-SO<sub>2</sub>) i sulfonamidska (-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) skupina, koje mogu stupiti u interakciju s Arg-513 u hidrofилnom bočnom džepu aktivnog mjesta COX-2 (3). Na slici 2 prikazani su neki selektivni inhibitori COX-2.

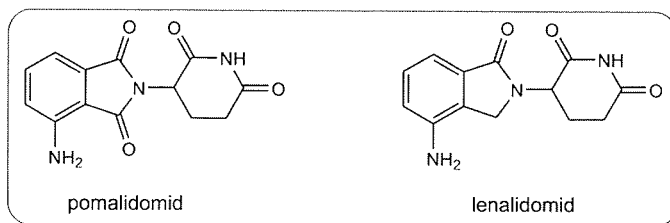
Prema kemijskoj strukturi, selektivni inhibitori COX-2 čine heterogenu skupinu spojeva. Tu spadaju diaril- ili aril-heteroaril-eteri (sulfonanilidni inhibitori), diarilni heterocikli, promijenjeni neselektivni NSAID s poboljšanom COX-2 selektivnošću, antioksidansi i 1,2-diariletilenski derivati. Najvažniji od njih su diarilni heterociklički spojevi, a među njima izdvajaju se koksibi: celekoksib (1,5-diarilpirazol), rofekoksib (3,4-diarilfuranon), valdekoksib (3,4-diarilizoksazol), parekoksib (3,4-izoksazol) i etorikoksib (2,3-diarilpiridin) (5, 11). Heterociklički prsten odgovoran je za pravilnu orijentaciju aromatskih prstenova u prostoru te za vezanje na COX-2. Najprikladniji prstenovi su pirazol i ciklopentenon, a za najjače djelovanje jedan aromatski prsten mora imati metilsulfonilni ili sulfonamidski supstituent u *p*-položaju.

Pomalidomid, lenalidomid (slika 3), CC-11006 i CC-11015, strukturni analozi talidomida, novi su transkripcijski inhibitori COX-2 sa snažnim djelovanjem *in vitro*. Ti spojevi



Slika 2. Neki selektivni inhibitori COX-2.

ispitani su i klinički te se očekuje njihova primjena u liječenju upalnih bolesti (17–19). Inhibicija COX-2 događa se na razini transkripcije, tako što se smanjuje transkripcijska aktivnost COX-2 gena stimulirana lipopolisaharidom. Smatra se da istovremena primjena pomalidomida i NSAID omogućuje povećavanje terapijske širine NSAID te smanjenje njihove terapijske doze bez gubitka učinkovitosti (20).



Slika 3. Stukturalni analozi talidomida – transkripcijski inhibitori COX-2.

Ekperimentalne i kliničke studije pokazale su da su selektivni inhibitori COX-2 učinkoviti protuupalni lijekovi, koji imaju smanjen rizik od nuspojava u gastro-intestinalnom traktu u odnosu na klasične NSAID. Osim toga, selektivni inhibitori COX-2 imaju potencijal u liječenju Alzheimerove i Parkinsonove bolesti, karcinoma debelog crijeva i dojke (1, 5).

Novo farmakološke studije dovele su u pitanje dvije osnovne postavke na temelju kojih su razvijeni specifični inhibitori COX-2. Prva postavka odnosi se na ulogu COX-1 i



COX-2 u organizmu: Prostaglandini odgovorni za održavanje želučane mukoze i bubrežne funkcije sintetiziraju se samo pomoću COX-1, dok se prostaglandini koji posreduju upalne odgovore sintetiziraju samo pomoću COX-2. Druga postavka odnosi se na sintezu leukotriena: za vrijeme blokade sinteze prostaglandina iz arahidonske kiseline zbog inhibicije COX, povećana je proizvodnja leukotriena putem 5-LOX što dovodi do neželjenih učinaka, poput astme (3).

Međutim, pronađeno je da COX-1 nije samo konstitutivna izoforma COX, već sudjeluje i u upalnim odgovorima i hiperalgeziji, dok COX-2 nije samo inducibilan, već i konstitutivan enzim u bubregu, reproduktivnom traktu, mozgu (hipokampusu i kori) i leđnoj moždini. Ima važnu ulogu u regulaciji bubrežne funkcije u normalnom i patofiziološkom stanju, time što sudjeluje u kontroli otpuštanja renina i sintezi vazodilatatornih prostaglandina. Pacijentima s kongestivnim zatajenjem srca, cirozom jetre i bubrežnom insuficijencijom zbog blokade sinteze prostaglandina, posredovane inhibicijom COX-2, povećan je rizik od bubrežne ishemije (3, 5, 7, 8).

Izoforma COX-2 ima važnu ulogu u ovulaciji, te do njene ekspresije dolazi u raznim stadijima trudnoće. Isto tako, visoke razine COX-2 u maternici potrebne su i za početak poroda. Selektivne inhibitore COX-2, kao i klasične NSAID, treba izbjegavati tijekom ranih stadija trudnoće, dok bi mogli biti korisni u odgađanju preuranjenog poroda (3, 5).

COX-2 se inducira na mjestu ozljede želuca gdje proizvodi velike količine prostaglandina uključene u proces oporavka te se smatra da je taj enzim esencijalan za cijeljenje rana u želucu. COX-2 pojačava želučanu prokrvljenost, smanjuje sekreciju želučane kiseline, omogućuje proliferaciju epitelnih stanica i kontrakciju granuliranog tkiva. Prema tome, visoko selektivni inhibitori COX-2, poput celekoksiba, dovode do odgođenog zacjeljivanja rana i mogu pogoršati ozljedu, zbog čega bi selektivne inhibitore COX-2 trebalo izbjegavati u pacijenata s upalama i oštećenjima u gastro-intestinalnom traktu (3, 5, 8).

U endotelnim stanicama krvnih žila COX-2 proizvodi PGI<sub>2</sub>, koji ima vazodilacijsko i antiagregacijsko djelovanje, dok nema utjecaja na sintezu TXA<sub>2</sub>, koji se stvara putem COX-1. Selektivna inhibicija COX-2 može dovesti do poremećaja prirodne ravnoteže PGI<sub>2</sub>-TXA<sub>2</sub> u korist protrombotičkog i vazokonstriktorskog TXA<sub>2</sub>, što povećava mogućnost pojave srčanog infarkta. Selektivni inhibitori COX-2 ne mogu zamijeniti kardioprotektivne učinke neselektivnih NSAID, koji su posredovani inhibicijom COX-1 (3, 11).

Rofekoksib je u rujnu 2004. povučen iz prometa u Europskoj uniji zbog povećanog rizika kardiovaskularnih bolesti (infarkt miokarda, inzult i tromboembolija) u pacijenata koji su uzimali lijek dulje od 18 mjeseci (15, 21). Preostali inhibitori COX-2 (celekoksib, valdekoksib, parekoksib, etorikoksib i lumirakoksib) i dalje se upotrebljavaju, uz upozorenje o mogućim ozbiljnim nuspojavama (15). Prema preporukama Europske agencije za lijekove selektivni inhibitori COX-2 kontraindicirani su u bolesnika s ishemičkom bolesti srca i/ili cerebrovaskularnom bolesti te u bolesnika s perifernom arterijskom bolesti. Potrebno je propisivanje najniže učinkovite doze za najkraće potrebno vrijeme terapije te pojačan oprez u bolesnika s hipertenzijom, hiperkolesterolemijom, dijabetesom i u pušača. Isto tako, treba ocijeniti balans kardiovaskularnog i gastro-intestinalnog rizika u bolesnika koji uzimaju niske doze acetilsalicilne kiseline (21).

Valdekoksisib je povučen s tržišta u SAD-u zbog pojava ozbiljnih kožnih reakcija (Stevens-Johnsonov sindrom). U Republici Hrvatskoj registriran je samo celekoksisib (21).

Ova nova saznanja dovela su do zaključka da selektivni inhibitori COX-2 nedovoljno zadovoljavaju potrebu za sigurnijim protuupalnim lijekovima. Osim spojeva koji ujednačeno inhibiraju COX-1/COX-2, alternativa bi mogli biti NO-NSAID (otpuštaju dušikov oksid te pokazuju smanjenu bubrežnu i gastro-intestinalnu toksičnost) i dvojni inhibitori COX/5-LOX (3, 5).

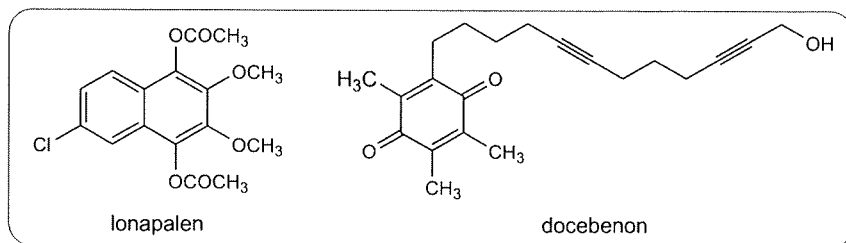
### Inhibitori lipoksigenaze

Pretjerano stvaranje leukotriena može se povezati s poremećajima u metaboličkim reakcijama i patologijom metaboličkih bolesti, imunološkim i radiološkim poremećajima, tumorima, ulceroznim kolitisom, reumatoidnim artritismom, alergijskim reakcijama, toksikozama, vazospazmima, trombozom i arteriosklerozom (3, 22).

Inhibitore lipoksigenaze dijelimo na izravne i neizravne. Izravni inhibitori su redoks-inhibitori ili antioksidansi, kelatori željeza i neredoksni kompetitivni inhibitori, dok su neizravni inhibitori FLAP-inhibitori (3).

Aktivno mjesto 5-LOX sadrži nehemsko željezo ligandno vezano s His-367, His-372, His-550 i s Ile-673 na C-kraju. U inaktivnom stanju, željezo se nalazi u fero-obliku ( $Fe^{2+}$ ). Aktivacija 5-LOX hidroperoksidima oksidira  $Fe^{2+}$  u feri-oblik ( $Fe^{3+}$ ) koji dopušta enzimu ulazak u katalitički ciklus. Nehemsko željezo aktivnog centra oscilira tijekom katalitičkog ciklusa između  $Fe^{2+}$  i  $Fe^{3+}$  (8).

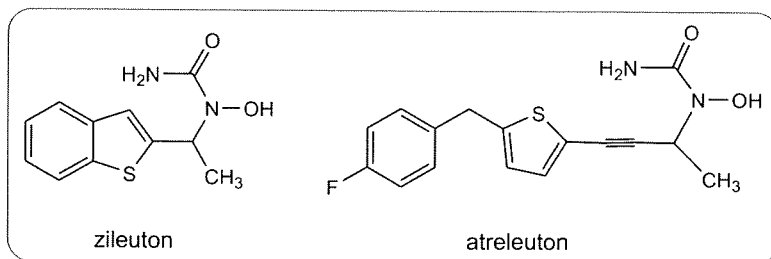
Antioksidansi su obično male, lipofilne aromatske molekule, poput fenola i kinona. Prototip te skupine inhibitora LOX su pirazolski derivati (fenidon i BW-755C). Tu također spadaju i prirodni spojevi, poput kumarina (eskuletin) i flavonoida (cirsiliol), kao i sintetski indazolinonski derivati (ICI 207968). Ti spojevi su neselektivni i lako ulaze u interakciju s ostalim biološkim redoks-sustavima te uzrokuju brojne nuspojave (genotoksičnost i nastanak methemoglobina). Zbog svega navedenog, skupina redoks-inhibitora 5-LOX nije se dalje razvijala. Lonapalen i docebenon (slika 4) jedini su predstavnici skupine koji pokazuju kliničku učinkovitost u liječenju psorijaze i artritisa nakon topičke primjene (3, 8).



Slika 4. Redoks-inhibitori 5-LOX (antioksidansi).

Kelatori željeza (hidroksamske kiseline i *N*-hidroksiuree, slika 5) pokazali su se kao mnogo korisniji lijekovi u odnosu na redoks-inhibitore. Zileuton je bio prvi inhibitor

5-LOX koji se koristio u liječenju bronhalne astme, no njegova uporaba popraćena je učestalim nuspojavama i brojnim interakcijama s drugim lijekovima. Atreleuton je trenutno u trećoj fazi kliničkih ispitivanja (3, 8).



Slika 5. Kelatori željeza – inhibitori 5-LOX.

Neredoksni kompetitivni inhibitori natječu se s arahidonskom kiselinom za vezanje na aktivno mjesto 5-LOX, odnosno inhibiraju enzim enantiospecifičnom interakcijom (3, 8). Neizravni inhibitori, odnosno FLAP-inhibitori, sprječavaju ulazak 5-LOX u interakciju s FLAP i tako inhibiraju biosintezu leukotriena. Neki neizravni inhibitori nalaze se u kliničkim ispitivanjima (3). Celekoksib inhibira 5-LOX u stanicama, tkivima, ljudskoj krvi, kao i u štakora *in vivo*. Ostali koksibi nemaju sposobnost inhibicije 5-LOX (23).

### Dvojna inhibicija COX/5-LOX

Potpuno razumijevanje metabolizma arahidonske kiseline putem COX/5-LOX dovelo je do zaključka da i prostaglandini i leukotrieni igraju važnu ulogu u upalnim bolestima. Dvojni inhibitori COX/5-LOX trebali bi imati snažnije protuupalno djelovanje u odnosu na sadašnje lijekove, dok bi u isto vrijeme uzrokovali manje nuspojava u gastro-intestinalnom traktu u odnosu na neselektivne NSAID te bili sigurniji od selektivnih inhibitora COX-2 koji uzrokuju neželjene kardiovaskularne učinke.

Kao što je već rečeno, NSAID inhibicijom COX smanjuju sintezu vazodilatacijskih i gastroprotektivnih prostaglandina. Osim toga, arahidonska kiselina pojačano se metabolizira preko 5-LOX, što dovodi do povećane sinteze leukotriena koji pridonose upali i nuspojavama NSAID. Veća kardioprotekcija dvojnih inhibitora COX/5-LOX moguća je zbog više razloga: inhibicijom COX-1 enzima sprječava se proizvodnja TXA<sub>2</sub> u trombocitima; inhibicijom COX-2 smanjuje se aktivacija leukocita i rasprostranjene upale krvnih žila; inhibicijom 5-LOX smanjen je trombogeni potencijal leukocita. Isto tako, neka istraživanja pokazala su da bi dvojni inhibitori mogli biti bez štetnog učinka na bubrege (8, 24).

Iako se kombinacija inhibitora COX i 5-LOX enzima pokazala učinkovitijom u odnosu na djelovanje pojedinačnih inhibitora, jednim lijekom koji bi inhibirao oba enzima, izbjegle bi se poteškoće u doziranju i međudjelovanju lijekova. Dodatna prednost korištenja dvojnih inhibitora je ta što oni ne inhibiraju metaboličke putove 12- i 15-LOX, koji pridonose stvaranju protuupalnih lipoksina (8, 24).

Moguća terapijska učinkovitost nazire se i kod raznih vrsta tumora, poput karcinoma gušterače, pluća, debelog crijeva, prostate, s obzirom da su i COX i 5-LOX uključeni u razvoj i napredovanje tih patoloških stanja (3).

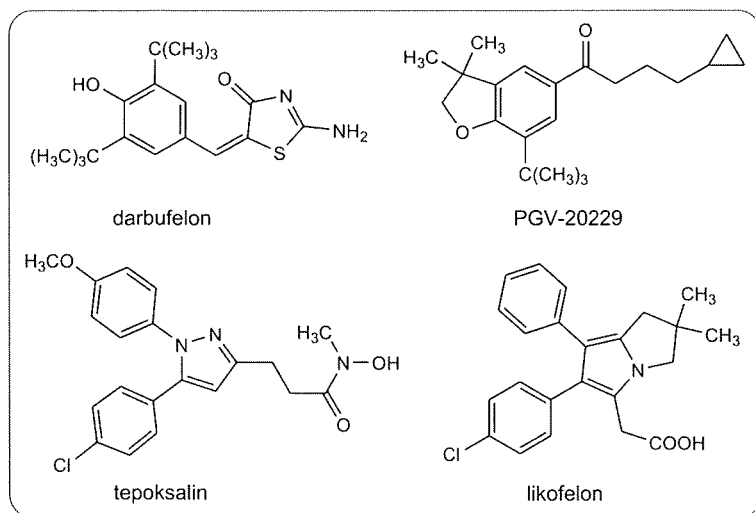
Postoji nekoliko skupina dvojnih inhibitora. To su derivati 2,6-di-*t*-butilfenola, tiofena, pirazolina, NSAID promijenjene strukture i derivati pirazolizina (3).

2,6-di-*t*-butilfenoli supstituirani na četvrtom mjestu najbolji su dvojni inhibitori COX/5-LOX. Supstituenti su obično petero- ili šesteročlani prstenovi ili lanci. Predstavnicima te skupine su darbufelon, S-2474 te derivati tebufelona, dihidrodimetilbenzofuran i PGV-20229. Svi ti spojevi, osim dihidrodimetilbenzofurana, imaju antioksidacijsko djelovanje i sposobnost hvatanja slobodnih radikala, koji pridonose njihovom protuupalnom učinku i malom ulcerogenom potencijalu (3, 8).

Predstavnik derivata tiofena je RWJ-63556, spoj strukturno sličan nimezulidu. Derivati pirazolina su fenidon i BW-755C, antioksidacijski inhibitori 5-LOX, čija je neselektivnost prema COX rezultirala dvojnim lijekom (3). Također su razvijeni derivati indometacina i flufenamske kiseline. Tepoksalin, hidroksamska kiselina s pirazolom, bio je jedan od prvih sintetiziranih dvojnih inhibitora (8, 24).

Likofelon je došao do treće faze kliničkih ispitivanja za liječenje osteoartritisa. U nekoliko istraživanja na životinjskim modelima pokazao je protuupalno, analgetsko, antiastmatsko, antipiretsko i antitrombotsko djelovanje, bez nuspojava u gastro-intestinalnom traktu. Dosadašnji rezultati ukazuju na to da je taj lijek učinkovit, podnošljiv i prikladan za dugotrajnu terapiju pacijenata s osteoartritisom (3, 25, 26).

Na slici 6 prikazani su neki dvojni inhibitori COX/5-LOX.



Slika 6. Neki dvojni inhibitori COX/5-LOX.

Protuupalni lijekovi s dvojnim inhibicijskim djelovanjem na COX i 5-LOX mogli bi predstavljati veliki proboj u liječenju reumatskih bolesti. S obzirom da se NSAID koriste u velikim količinama diljem svijeta, često i bez nadzora liječnika, potrebno je istraživati nove spojeve koji bi imali analgetsko, antipiretsko i protuupalno djelovanje sa što manje nuspojava.

## Cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitors as drugs

by V. Ćoso, Z. Rajić, B. Zorc

### A b s t r a c t

Arachidonic acid, the most abundant polyunsaturated fatty acid in the phospholipid component of cell membranes, serves as the precursor in biosynthesis of different eicosanoids, mediated through the cyclooxygenase (COX), the lipoxygenase (LOX) and the cytochrome P-450 pathways. In mammalian cells, COX exists in at least three isoforms: COX-1, COX-2 and COX-3. COX-1 is the constitutive isoenzyme and plays a role in cytoprotection and in maintaining normal renal function. COX-2 is inducible and plays a major role in prostaglandin biosynthesis in inflammatory cells and in the central nervous system. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) inhibit the two isoenzymes to different extents, and this feature accounts for their shared therapeutic properties and side effects. Coxibs (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib i lumiracoxib) inhibit COX-2, but have a limited or a not significant effect on COX-1. Drugs that preferentially inhibit COX-2, although they are not devoid of COX-1 inhibitory activity are nimesulide, meloxicam and salicylic acid. Diclofenac approaches equipotency in its effects on COX-1 and COX-2. All other existing NSAIDs tend to be predominantly COX-1 selective.

Attempts to develop NSAIDs devoid of classical toxicity have followed several strategies. For example, NSAIDs have been associated with gastroprotective agents (misoprostol, H<sub>2</sub>-receptor antagonists, proton pump inhibitors). More recently, incorporation of a NO-generating moiety into the molecule of several NSAIDs was shown to greatly attenuate their ulcerogenic activity.

An important role of inflammation is also played by the products of the lipoxygenase pathway of the arachidonic acid metabolism. 5-lipoxygenase is the most biologically important lipoxygenase. It catalyzes the initial step in leukotriene biosynthesis. The biological properties of leukotrienes, together with their formation in a variety of diseases, suggest that 5-lipoxygenase inhibitors should have therapeutic potential in a range of allergic and inflammatory conditions. Prototypes of this class are natural compounds like coumarins or flavonoids, phenidone, indazolinone derivatives, lonapalen, docebeon, hydroxamic acids and their close derivatives N-hydroxyureas (zileuton, ABT-761).

Drugs able to inhibit both cyclooxygenases and 5-lipoxygenase (dual acting anti-inflammatory drugs) have been designed in order to obtain compounds that retain the activity of classical NSAIDs, while avoiding their main drawbacks. The most important dual acting inhibitors are tepoxalin, licofelone, PGV-20229 and di-*tert*-butylphenols.

## Literatura – References

1. H. P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter, P. K. Moore, Lokalni hormoni, upala i imuno-loške reakcije, Protuupalni i imunosupresivni lijekovi, Kemoterapija malignih tumora, Štetni učinci lijekova. U: J. Geber, ur., Farmakologija, Golden marketing – Tehnička knjiga, Zagreb 2006, 231–6, 244–9, 709, 728.
2. G. M. Cooper, R. E. Hausman, Stanično signaliziranje. U: G. Lauc, ur., Stanica –molekularni pristup, Medicinska naklada, Zagreb 2004, 548, 558.
3. C. Charlier, C. Michaux, Eur. J. Med. Chem. **38** (2003) 645–659.
4. J. W. Jr. Hole, Endocrine system. U: C. H. Wheatley, ur., Essentials of human anatomy & physiology, Wm. C. Brown Publishers, Dubuque 1995, 276.
5. G. Dannhardt, W. Kiefer, Eur. J. Med. Chem. **36** (2001) 109–126.
6. A. S. Kalgutkar, S. W. Rowlinson, B. C. Crews, L. J. Marnett, Bioorg. Med. Chem. Lett. **12** (2002) 521–524.
7. C. Euchenhofer, C. Maihöfner, K. Brune, I. Tegeder, G. Geisslinger, Neurosci. Lett. **248** (1998) 25–28.
8. A. Bertolini, A. Ottani, M. Sandrini, Curr. Med. Chem. **9** (2002) 1033–1043.
9. B. Cryer, A. Dubois, Prostag. Oth. Lipid. M. **56** (1998) 341–361.
10. I. Zavoro, Acta Clin. Croat. **44** (2005) 353–358.
11. T. L. Lemke, D. A. Williams, NSAID. U: T. L. Lemke, D. A. Williams, ur., Foye's principles of medicinal chemistry, Wolters Kluveri Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 2008, 958–961, 986.
12. A. S. Kalgutkar, B. C. Crews, S. W. Rowlinson, A. B. Marnett, K. R. Kozak, R. P. Remmel, L. J. Marnett, Proc. Natl. Acad. Sci. **97** (2000) 925–930.
13. R. Walker, C. Edwards, Neurološki i psihološki poremećaji. U: V. Božikov, V. Bačić-Vrca, ur., Klinička farmacija i terapija, Školska knjiga, Zagreb 2004, 466.
14. B. Vrhovac i sur., Lijekovi s učinkom na koštano-mišićni sustav, Lijekovi s učinkom na živčani sustav, Lijekovi s učinkom na respiratorni sustav. U: B. Vrhovac, ur., Farmakoterapijski priručnik, Medicinska naklada, Zagreb 2003, 416, 456, 547, 556.
15. I. Francetić, D. Vitezić, Terapijske smjernice kao temelj racionalne primjene lijekova – principi liječenja odabranih kliničkih stanja. U: I. Francetić, D. Vitezić, ur., Osnove kliničke farmakologije, Medicinska naklada, Zagreb 2007, 270–273.
16. B. E. Arsava, G. F. Karakaya, A. Kalyoncu, Respir. Med. **102** (2008) 1011–1014.
17. Celgene Drug Discovery & Development–ImiDs, <http://>, datum pristupa: 15.01.2009.
18. C. Contino-Pépin, A. Parat, S. Périmo, C. Lenoir, M. Vidal, H. Galons, S. Karlik, B. Pucci, Bioorg. Med. Chem. Lett. **19** (2009) 878–881.
19. W. Xu, M. Celeridad, S. Sankar, D. R. Webb, B. L. Bennett, Clin. Immunol. **128** (2008) 392–399.
20. G. D. Ferguson, K. Jensen-Pergakes, C. Wilkey, U. Jhaveri, N. Richard, D. Verhelle, L. Moutouh de Parseval, L. G. Corral, W. Xie, C. L. Morris, H. Brady, K. Chan, J. Clin. Immun. **27** (2007) 210–220.

21. Selektivni nesteroidni protuupalni lijekovi-inhibitori ciklooksigenaze 2 (inhibitori COX-2), <http://www.celgene.com>, datum pristupa 30.11.2008.
22. D. Hadjipavlou-Litina, E. Pontiki, *Internet Electron. J. Mol. Des.* **1** (2002) 134-141.
23. T. J. Maier, L. Tausch, M. Hoernig, O. Coste, R. Schmidt, C. Angioni, J. Metzner, S. Groesch, C. Pergola, D. Steinhilber, O. Werz, G. Geisslinger, *Biochem. Pharmacol.* **76** (2008) 862-872.
24. S. K. Kulkarni, V. P. Singh, *Inflammopharmacology* **16** (2008) 1-15.
25. J. M. Alvaro-Gracia, *Rheumatology* **43** (2004) 21-25.
26. F. Celotti, T. Durand, *Prostag. Oth. Lipid. M.* **71** (2003) 147-162.

Primljeno 18. svibnja 2009.