

**MeB – Pagine Elettroniche**

Volume II

Giugno 1999

numero 6

**APPUNTI DI TERAPIA****Le nuove aspirine (gli inibitori della COX-2)**

G. Bartolozzi

*Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze*

Da più di 100 anni l'aspirina esplica la sua azione benefica come farmaco antifebbrile, antidolore, antinfiammatorio e anti-aggregazione piastrinico: solo da qualche decennio siamo venuti a conoscenza che a questi effetti, complessivamente utili in terapia, si associano effetti tossici, soprattutto a carico dello stomaco. Anche i più recenti farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) hanno, chi più e chi meno, le stesse caratteristiche. L'azione di tutti passa attraverso un'unica modalità: l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, per il blocco della ciclossigenasi (COX). E' attraverso l'inibizione di questo enzima che si esplicano sia le attività favorevoli, che le attività non favorevoli, spesso spiacevoli. Fino a pochi anni fa si riteneva che non fosse possibile separare, sia per l'aspirina che per gli altri FANS, gli effetti terapeuticamente utili da quelli dannosi: da qui l'idea che in questo campo non è possibile avere alcun vantaggio, senza dolore.

Di recente sembra che questo non sia più vero: che cioè sia possibile rompere definitivamente questo legame perverso, attraverso l'inibizione selettiva dell'enzima COX-2 da parte di alcune sostanze. Queste ricerche sollevano la questione: "esiste un'aspirina sicura?".

**GENERALITÀ SULLA CICLOSSIGENASI 1 (COX-1)  
E SULLA CICLOSSIGENASI 2 (COX-2)**

L'enzima chiave nella sintesi delle prostaglandine è la ciclossigenasi, la cui attività aumenta nell'infiammazione. L'acido arachidonico, liberato dalle membrane cellulari dei tessuti danneggiati, penetra nel canale dell'enzima, assolutamente idrofobico, e viene trasformato in prostaglandine. I corticosteroidi prevengono la formazione delle prostaglandine, bloccando la sintesi delle ciclossigenasi, mentre i FANS, che non hanno influenza sulla quantità di ciclossigenasi, ne inibiscono l'attività, impedendo ugualmente in ultima analisi la sintesi delle prostaglandine.

Di recente è stato scoperto che non esiste una sola COX, ma che sono presenti in quasi tutti i tessuti del nostro organismo, due COX, la COX-1 e la COX-2, in diversa concentrazione a seconda dell'organo studiato.

Il concetto che gli inibitori della COX-2 siano dei FANS gastro-sicuri deriva dal fatto che le COX-1 predominano nello stomaco, dove sintetizzano prostaglandine protettive, mentre

le COX-2 sono più abbondanti negli altri organi e tessuti, dove sintetizzano prostaglandine che sono responsabili dell'infiammazione e quindi producono dolore, tumefazione e rigidità. Questo concetto è in effetti troppo semplicistico e quindi non corrisponde esattamente al vero, anche se contiene alcune parti di verità.

**I VECCHI INIBITORI DELLE COX-2**

Quasi tutti i FANS, aspirina in prima fila, sono selettivi per le COX-1.

Due soli dei FANS, attualmente esistenti, hanno una qualche selettività per le COX-2: il meloxicam e la nimesulide.

Il Meloxicam (Mobic) ha una selettività per le COX-2 di 3-77 volte. Non sembra sia dotato di capacità gastro-lesive quando somministrato alla dose di 7 mg al giorno per 23 giorni. Tuttavia alla dose di 15 mg è ugualmente capace di determinare lesioni gastriche di media entità.

La Nimesulide (Aulin), introdotta nel 1985, ha una struttura chimica potenzialmente capace di accedere alle COX-2: essa è selettiva per questo enzima da 5 a 16 volte. Clinicamente ha un buon effetto analgesico, antinfiammatorio e antipiretico. Tuttavia le complicanze a carico dello stomaco sono uguali a quelle presentate dagli altri FANS. Probabilmente, usata in clinica a concentrazioni relativamente elevate, essa ha perduto la sua caratteristica di COX-2 selettività.

**I NUOVI INIBITORI DELLE COX-2**

Quando è iniziato lo studio dei nuovi inibitori delle COX-2, è stato stabilito che il nome di inibitore specifico veniva riservato a quelle sostanze che inibivano le COX-2 e che non avevano nessun effetto sulle COX-1, a qualsiasi dose e a qualsiasi concentrazione venissero usate nella pratica clinica corrente.

Sono due le sostanze di recente sintetizzate, di cui la prima già in commercio in USA: il Celecoxib (dal nome commerciale di Celebrex) e il Rofecoxib.

Il celecoxib ha un'affinità selettiva per le COX-2 di 375 volte; viene rapidamente assorbito in circa 3 ore, è largamente metabolizzato ed eliminato, con una metà vita di 11,2 ore. Viene usato alla dose di 100 mg due volte al giorno nell'artrite reumatoide e di 200 mg una volta al giorno nell'osteoartrite: i risultati sono buoni. Come calmante del dolore è paragonabile all'aspirina; anche a dosi elevate non ha effetto sui livelli di tromboxano sierico, né sulla funzione piastrinica. Uno studio endoscopico, dopo l'uso di 100-200 mg, due volte al giorno per 7 giorni, ha dimostrato che la lesione della mucosa gastrica è sovrapponibile a quella che si è ritrovata col placebo. Anche studi che ne hanno previsto l'uso per 3-6 mesi hanno riscontrato un'incidenza di ulcera, paragonabile a quella che viene riscontrata col placebo e nettamente inferiore a quella riscontrata col naproxene e col diclofenac.

Il rofecoxib ha un indice di specificità per le COX-2 ancora superiore: oltre 800 volte. Si tratta di un farmaco a lunga azione, che può essere somministrato una volta al giorno. E' utile anche come antipiretico: la dose è di 12,5-25 mg al giorno, in un'unica somministrazione. E' stato usato con successo nella cura della osteoartrite. Anche a dosi superiori di 10-20 volte quelle terapeutiche (250 mg al giorno), il rofecoxib è stato ben tollerato: le conseguenze sulla mucosa gastrica sono state uguali a quelle del placebo e significativamente più basse di quelle osservate con l'ibuprofen.

## IL FUTURO

Il celecoxib e il rofecoxib vanno considerati come i primi inibitori specifici delle cicloossigenasi-2, tali da rompere il legame di dipendenza esistente fra efficacia nel blocco della sintesi delle prostaglandine e la gastrolesività nell'uomo.

Vi sono già dei sospetti che il loro uso diffuso possa accompagnarsi alla comparsa di effetti collaterali spiacevoli. Le COX-2 infatti sono importanti per la omeostasi sia in stato di salute che di malattia: la rottura di questa omeostasi, soprattutto in situazioni di malattia può presentare dei rischi. Vi sono in particolare alcuni punti che necessitano di essere chiariti prima di passare all'uso generalizzato di queste sostanze sia nell'artrite reumatoide, che nelle osteoartriti o come farmaci antidolori:

- gli inibitori delle COX-2 sono senza conseguenze, quando usati in soggetti malattia infiammatoria cronica dell'intestino?
- gli inibitori delle COX-2, nonostante siano inibitori specifici, ritardano la guarigione dell'ulcera?
- gli inibitori delle COX-2 possono facilitare il passaggio dall'erosione gastrica all'ulcera?
- gli inibitori delle COX-2 possono determinare ritenzione idrica, indurre insufficienza renale o esacerbare l'ipertensione?
- gli inibitori delle COX-2 hanno importanza nell'ovulazione?
- gli inibitori delle COX-2 hanno influenza sull'incidenza delle malattie vascolari?

E' probabile che gli inibitori delle COX-2 mostreranno nel futuro più vantaggi che svantaggi; tuttavia prima della diffusione del loro uso è necessario rispondere a questi interrogativi, che terranno impegnati nei prossimi anni ricercatori e clinici.

Sono state già identificate d'altra parte altre sostanze, come l'ossido nitrico (NO), che, seguendo altre strade patogenetiche, potranno nel futuro trovare utili indicazioni per difendere la mucosa gastrica; bisognerà tener conto anche dell'utilità del misoprostol e dell'omeprazolo nella prevenzione delle ulcere gastriche associate alla somministrazione dei FANS.

Le indicazioni all'uso degli inibitori delle COX-2 nella pratica pediatrica sono in gran parte da esplorare, ma già fin da ora è possibile prevedere il loro impiego nella lotta contro il dolore e in generale in tutte le malattie, nelle quali sia molto evidente una componente infiammatoria, artrite cronica giovanile in primo luogo.

## Bibliografia

- Biarnason I, Sigthorssen G, Crane R et al - COX-2 specific inhibition with MK-0966 25 or 50 mg qd does not increase intestinal permeability: a controlled study with placebo and indometacin 50 mg td - *Am J Gastroenterol* 93, A246, 1998
- Davis R, Brogden RN - Nimesulide: an update on its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy - *Drugs* 48, 431-54, 1994
- Hawkey CJ - COX-2 inhibitors - *Lancet* 353, 307-14, 1999
- Hubbard RC, Geiss GS, Woods EM et al - Efficacy, tolerability, and safety of celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, in osteoarthritis - *Rheumatol Eur* 27 (suppl 1) 118, 1998
- Lanza F, Simon T, Quan H et al - Selective inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) with MK-0966 (259 ng qd) is associated with less gastroduodenal damage than aspirin (ASA) 650 mg qd or ibuprofen (IBU) 800 mg td - *Gastroenterology* 112, A194, 1998
- Lipskyt PE, Isakson PC - Outcome of specific COX-2 inhibition in rheumatoid arthritis - *J Rheumatol* 24, 9-14, 1997
- Noble S, Balfour JA - Meloxicam - *Drugs* 51, 424-32, 1996
- Schwartz J, Mukhopadhyay S, Mc Bridge K et al - Antipyretic activity of a selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, MK-0966 - *Clin Pharmacol Ther* 63, 167, 1998