

lódik a gyulladást keltő noxa hatására. A membrán foszfolipidjeit a sérülés területében egy enzimatikus kaszkád bontja. Biológiailag a rövid életidejű bomlás-termékeik aktívak és részben proflogisztikus, fájdalmat eritémát, ödémát okozó (PGE₁, PGE₂, PGD₂), részben védő, stabilizáló, gyulladásgátló (PGI₂ más néven prosztaciklin) hatásúak (3. ábra).

A szteroidok a kaszkád első enzimjét, a foszfolipáz A₂-t, a NSGY-k a másodikat, a ciklooxygenázt (COX) gátolják.

Később ismertté vált, hogy a sejtmembránban létezik egy másik enzimatikus kaszkád is, amelynek kulcsenzime a lipooxygenáz, termékei pedig a különböző, többek között szintén proflogisztikus és fájdalmat okozó leukotriének. Egyes NSGY-k erre a rendszerre is gátlólag hatnak.

A legutóbbi években bebizonyosodott hogy tulajdonképpen két jól elkülöníthető prosztaglandin rendszer van, amelyeket különböző gének kódolnak, és kulcsenzimeiknek (COX-1 és COX-2) a molekuláris szerkezete és a funkciója is különböző.

A COX-1 alacsony aktivitással gyakorlatilag a szervezetben mindenütt és folyamatosan működik, szabályozó szerepe van, míg a COX-2-t a gyulladást keltő noxa aktiválja, működése időszakos, de intenzív (6. táblázat).

Vane hatástani modellje ennek megfelelően módosul (4. ábra).

Ezen ismeretek birtokában a gyógyszergyárak újra-vizsgálták készítményeiket. Minél inkább gátolják a COX-2-t és minél kevésbé a COX-1-et, annál inkább szelektív a hatásuk, és feltételezhetően annál kevésbé okoznak mellékhatásokat. Ezen laboratóriumi vizsgálatok adatait a gyakorlat nem mindenben igazolta vissza. A szelektív COX-2 gátlóknak is vannak mellékhatásai. Súlyos perforációt, ulcuszt, súlyos vérzést és ebből adódó halálozást okozhatnak, de szignifikánsan ritkábban. Okoznak vízretenciót is. A COX-1 és COX-2 funkciói sem választhatók el egymástól élesen.

1. a COX-1 is lehet indukálható,
2. a COX-2 is lehet konstitutív, (pl. a vesében hipertónia; endotélien: koronáriák; AMI, agyi erekstroke)
3. sőt lehet sejtvédő hatású is.

A már régóta forgalomban lévő NSGY-k mellékhatásainak gyakorisága a tapasztalatok szerint nem tükrözi szelektivitásuk mértékét. Jelentős diszkrépancia észlelhető a COX-2 szelektivitási arány matematikai mutatója alapján várható és a gyakorlatban, több száz-ezer beteg kezelése során tapasztalt mellékhatásprofil között. Valószínű, hogy a maximális COX-2 szelektivitás nem előnyös, hanem léteznie kell egy optimális aránynak, amelyet pillanatnyilag még nem ismerünk.

Véleményünk szerint valószínű, hogy a prosztaglandin rendszerben egyéni különbségek vannak, továbbá az illető aktuális állapotában is lehetnek változások. Ez lehet a magyarázata annak, hogy adott NSGY kin okoz

6. táblázat

A két prosztaglandin rendszer

