

DILEMMÁK A NEM SZTEROID GYULLADÁSGÁTLÓK KÖZÖTTI VÁLASZTÁSBAN – A BIZTONSÁGOSSÁG SZEMPONTJAI

Gaál

Munkahely



O L O . H U

A cikk online változata

megtekinthető a

www.olo.hu weboldalon.

A nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok) a világ országaiban a leggyakrabban felírt és alkalmazott gyógyszerek. Nemcsak az akut és krónikus mozgásszervi fájdalom, hanem egyéb, fájdalommal járó tünetegyüttesek kezelésében (fogászati, fül-orr-gégészeti, nőgyógyászati, onkológiai, idegyógyászati eredetű fájdalmak) széles körben használt gyógyszerekről van szó, amelyek elterjedésével együtt jár a mellékhatások kialakulásának veszélye is. Ezen közleményben elsősorban a leggyakoribb gasztrointesztinális (GI) – és mostanában többször értékelt – kardiovaszkuláris (CV) mellékhatás szempontjából tekintjük át ezt az igen lényeges témát.

HATÁSMECHANIZMUS, MELLÉKHATÁSOK FELTÉTELEZETT MAGYARÁZATA

Az NSAID-ok hatásmechanizmusának felfedezése *Sir Jonh Vane* nevéhez fűződik, aki 1971-ben írta le, hogy ezen gyógyszercsoport hatása az úgynevezett ciklooxygenáz (COX) enzim gátlásán alapul (1). A sejtmembrán foszfolipidjeiből részben fiziológiás stimulások, részben különféle mutagének és proinflammatorikus citokinek által aktivált foszfolipáz A2 és foszfolipáz C arachidonsavat hasít le, amelyből a COX enzim prosztaglandin származékokat képez. Ezek a prosztaglandinok egyrészt olyan fiziológiás funkciókat látnak el mint a gyomornyálkahártya védelme, a vérlemezke-aggregáció és a vese véráramlásának fenntartása, másrészt gyulladáskeltő hatásúak. Az NSAID-ok első közelítésben a COX enzim gátlásával a gyulladáskeltő prosztaglandinok bioszintézisét gátolják meg, így vezetnek a láz, a fájdalom és a gyulladás csökkenéséhez. Az 1990-es évek elején derült fény arra, hogy a COX enzimnek több izoformja létezik, amelyeket COX-1, COX-2 és COX-3 elnevezések

kel illettek (2, 3). A COX-1 enzimet az alapvetően konstitutív, a legtöbb szervünkben állandóan jelenlévő enzimnek tekintették, amelynek működése során kis mennyiségű, fiziológiás funkciók fenntartásához szükséges prosztaglandin termelődik. Ezzel szemben a COX-2 enzimet indukálható formának tartották, amely csak gyulladással járó stimulus hatására képződik, nagy mennyiségű prosztaglandint termel, és a láz, a fájdalom és a gyulladással járó tünetek kialakításában játszik szerepet. A COX-3 variánsról pedig kiderült, hogy lényegében a COX-1 enzim keret eltolódással mutációjából származik, amelynek elhanyagolható gyulladáskeltő hatása mellett jelentős szerepe van a fájdalom kialakulásában, és a paracetamol elsődleges központi idegrendszeri célpontja (4). Ezek a korai elképzelések eredményezték a szelektíven a COX-2 enzimet gátló szerek kifejlesztésére irányuló törekvéseket, amelyekkel ezen gondolatmenet szerint külön lehetett volna választani a COX-2 gátláson alapuló gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatást a COX-1 gátláson alapuló mellékhatásoktól. A modern gyógyszeripar egyik sikertörténetének tekinthető a magasán szelektív COX-2 gátlók, az úgynevezett coxibok kifejlesztése,



amelynek főbb képviselői a celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib majd pedig évekkel később az etoricoxib voltak. Mindaddig, amíg általánosan elfogadott volt az elv, miszerint a NSAID-ok okozta mellékhatásokért a COX-1 enzim gátlása a felelős, a gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatásért viszont a COX-2 enzim bénítása felel, a coxibok klinikai karrierje megállíthatatlanul felfelé ívelő tendenciát mutatott.

Az alapvető feltételezésnek megfelelően a CLASS- majd a VIGOR-study egyértelműen igazolta a celecoxib, illetve a rofecoxib adása melletti kedvezőbb gasztrointesztinális mellékhatásbeli rizikót mind osteoarthritis, mind rheumatoid arthritis betegekben (5, 6). Ezen és ezekhez hasonló vizsgálatok eredményei indították az Amerikai Reumatológusok Kollégiumát (ACR) arra, hogy 2000-es ajánlásában a degeneratív eredetű fájdalmak kezelésére a specifikus COX-2 gátlókat ajánlja a második helyen a paracetamol után (7).

ÚJ ISMERETEK, VAGYIS MÉGSEM MINDEN FEHÉR ÉS FEKETE

A szelektív, vagy specifikus COX-2 gátlókkal kapcsolatos kutatások előrehaladtával azonban a klasszikus dichotomia néhány ellentmondása is napvilágra került. Kiderült, hogy a szervezetben több helyen a COX-1 enzim induktív módon (pl. humán mononukleáris sejtekben), és a COX-2 enzim konstitutív módon expresszálódik (pl. az agy szürkeállományában, a hippo-

campusban, gerincvelő dorzális és ventrális szürkeállományában, az érző ganglionokban, a trachea epithelsejtjeiben, a bronchialis simaizomsejtjeiben, a tüdő vaszkuláris simaizomsejtjeiben, endometriumban, a vesében a juxtaglomeruláris apparátusban, a macula densában, a podocytákban, a mesangiális sejtekben, a felszálló vastag szegment és gyűjtőcsatornák sejtjeiben, a medulláris interstitialis sejtekben, az arteriolák simaizomsejtjeiben, a corpus cavernosum vascularis simaizomsejtjeiben) (8). Emellett arra is fény derült, hogy a COX-1 enzimnek is jelentős szerepe van a fájdalom és gyulladás kiváltásában (9).

Azt is meg kell említenünk, hogy coxibok gasztrointesztinális megbízhatóságára vonatkozóan azóta több zavarba ejtő eredmény is született. Különösen nagy jelentőségű ezek közül az Európai Közösség SOS programja (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs), amely egy átfogó metaanalízist végzett az összes, 1980. január 1. és 2011. május 31. között megjelent tanulmány adatait áttekintve. Az európai piacon forgalomban lévő NSAID-ok gasztrointesztinális biztonságosságát vizsgálva azt találta, hogy az NSAID-ok (beleértve a coxibokat is) sorba rendezhetők a gasztrointesztinális események emelkedő rizikója szerint. Ennek a listának az alján, mint legbiztonságosabb szer az aceclofenac szerepel, majd a növekvő rizikó szerint a többi hatóanyag következik a celecoxib, ibuprofen, rofecoxib, sulindac, diclofenac, meloxicam, nimesulid, ketoprofen, tenoxicam, naproxen, indometacin, diflunisal, piroxicam, ketorolac, végül pedig azapropazon sorrendben (10).

Mindezekon túlmenően a szelektív COX-2 inhibitoroknak számos nem várt mellékhatását is megtapasztaltuk. Váratlan tény volt, hogy a COX-2 szelektív NSAID szereket szedő betegnél a diszpepsziás panaszok fennmaradhatnak (ezt COX gátlás miatt fokozott 5-lipoxygenase szintézissel magyarázzák) (11, 12), a hepatotoxicitás aránya COX-2 szedőknél csak valamivel volt kisebb, mint a hagyományos NSAID-ok mellett (13), a COX-2 szelektív szerek renális mellékhatásai pedig a nem szelektívekkel azonos gyakoriságúak és súlyosságúak (14) voltak. A szelektív COX-2 gátlók szedésének elterjedésével egyre gyakrabban észleltek vérnyomás-emelkedést, amelyre több tanulmány is felhívta a figyelmet. Ezek közül különösen nagy jelentőségű volt a SUCCESS-VI- és SUCCESS-VII-study, amelyek mind a rofecoxib, mind pedig a celecoxib szedő betegekben gyakrabban talált szignifikáns vérnyomás-emelkedést és al-

HATÓANYAG	RR: RELATÍV RIZIKÓ	CI: KONFIDENCIA INTERVALLUM
aceclofenac	1,43	0,65–3,15
celecoxib	1,45	1,17–1,81
ibuprofen	1,84	1,54–2,20
rofecoxib	2,32	1,89–2,86
sulindac	2,89	1,90–4,42
diclofenac	3,34	2,79–3,99
meloxicam	3,47	2,19–5,50
nimesulid	3,83	3,20–4,60
ketoprofen	3,92	2,70–5,69
tenoxicam	4,10	2,16–7,79
naproxen	4,10	3,22–5,23
indometacin	4,14	2,91–5,90
diflunisal	4,37	1,07–17,81
piroxicam	7,43	5,19–10,63
ketorolac	11,50	5,56–23,78
azapropazone	18,48	10,99–30,97

1. táblázat:
Különböző NSAID
használathoz kapcsolódó felső gasztrointesztinális komplikációk relatív kockázata (95% CI) (10).

só végtagi ödémát, ezek a hatások a rofecoxib esetén kifejezettebbek voltak (15, 16). Egy másik, nagy beteganyagban végzett tanulmány arra hívta fel a figyelmet, hogy mindkét coxib szedése fokozza a kardiovaszkuláris események gyakoriságát (17). A coxibok/NSAID-ok által okozott kardiovaszkuláris mellékhatások lehetséges patomechanizmusait mutatja be az 1. ábra.

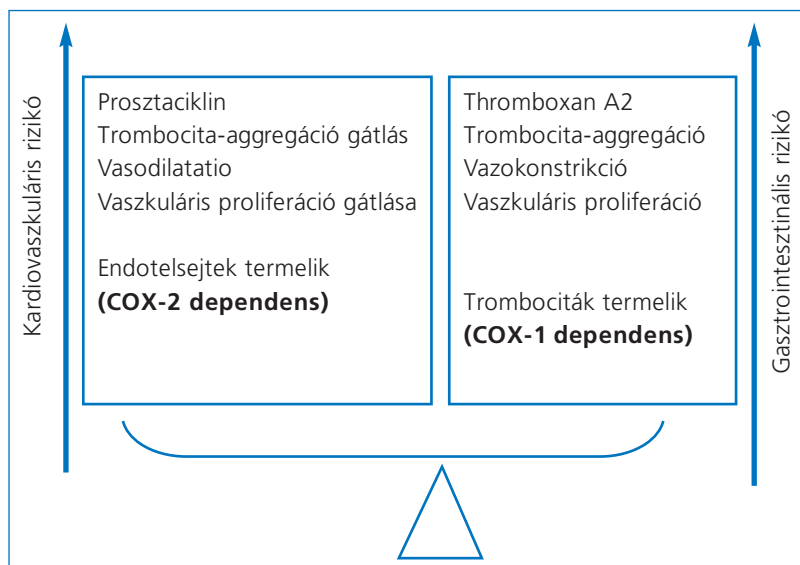
2004 végén újabb fejezet következett be a COX-2 szelektív szerek megítélésében. *Solomon és társai* kimutatták, hogy 30 napos rofecoxib szedés után megemelkedik az akut miokardiális infarktus (AMI) és a frissen kialakult hipertónia gyakorisága (18). A 2005 márciusában publikált APPROVE-study előzetes eredményei alapján a Merck Gyógyszergyár 2004. szeptember 30-i dátummal önkéntesen kivonta a piacról a rofecoxibot. Ezen (egyébként a COX-2 gátlók colorectalis karcinómák megelőzésében játszott szerepét vizsgáló) tanulmányban 18 hónapos szedést követően emelkedni kezdett a kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris események gyakorisága a COX-2 gátlókat szedő csoportban a placebóval kezeltekhez képest. 36 hónap elteltével a kardiális események gyakorisága 2,4%-ra, a cerebrovaszkuláris események gyakorisága pedig 1,2%-ra emelkedett a placebóval kezeltekben észlelt 0,9% és 0,5% gyakorisággal szemben (19). Hasonló eredményeket hozott a szintén a colorectalis daganatok prevenciójára tervezett APC-vizsgálat is a celecoxib vonatkozásában (20). Részben ezen eredményeknek köszönhetően az amerikai Food and Drug Administration (FDA) a celecoxib, rofecoxib és valdecoxib szedésével hozta kapcsolatba a coxibokat alkalmazó betegekben kialakult vérnyomás-emelkedést és trombotikus eseményeket (21). 2005 áprilisában az FDA indítványozta a valdecoxib kivonását is, valamint a celecoxib esetén a gyógyszer tájékoztatóján a kardio- és cerebrovaszkuláris rizikó feltüntetését (22).

A coxibok egyértelműnek tűnő előnye a major gasztrointesztinális események megítélésében is kissé más megvilágításba került a 2000-es évek közepén. Kiderült ugyanis, hogy a magas kardiovaszkuláris rizikójú betegek esetén acetilszalicilsav prevencióra van szükség, aminek alkalmazása esetén már elvész a COX-2 szelektív szerek előnye a konvencionális NSAID-okkal szemben (5).

A nagy, COX-2 szelektív szerekkel folytatott vizsgálatok adatai mellett egyre szaporodtak azok a megfigyelések is, amelyeket a konvencionális NSAID-ok kedvezőtlen kardiovasz-

kuláris mellékhatásait támasztottak alá. Nagy esetszámú megfigyeléses vizsgálatok és metaanalízisek adatai szerint habár a GI komplikációk gyakoribbak voltak hagyományos NSAID szedése mellett, mint a coxibok mellett, a kardiovaszkuláris események egyforma gyakorisággal fordultak elő (23, 24).

Ezen részletes áttekintés után érdemes elidőznünk egy, a NSAID-ok alkalmazásával összefüggő, a mindennapi gyakorlatot befolyásoló fontos szempont mellett. A NSAID-ok szedésével kapcsolatos leggyakoribb mellékhatás a GI rendszerben jelentkezik, a NSAID-ok mellékhatásai miatti hospitalizációk túlnyomó többsége ezzel hozható összefüggésbe. A GI toxicitással kapcsolatos költségek nagyságrendekkel gyakoribbak a kardiovaszkuláris mellékhatásoknál. Friss irodalmi adatok szerint a 3 hónapot meghaladó NSAID szedés melletti fekély gyakoriság elérheti akár a 30%-ot is, de rövidebb tartamú szedés mellett is 30% körüli a GI mellékhatások összesített incidenciája (25, 26). Ezzel szemben a kardiovaszkuláris rizikó emelkedése még tartós szedés mellett is csupán néhány százalékban mérhető, ami ugyan nem elhanyagolható, de a gyakorlatban meg sem közelíti a GI mellékhatások jelentőségét (19, 20). Ennek ellenére (sajnos bizonyos gyógyszergyártók piaci szempontjaitól gyaníthatóan nem teljesen függetlenül) időről időre felmerült a kérdés, hogy az egyes konvencionális NSAID-ok között van-e különbség a kardiovaszkuláris biztonságosságot illetően? Egy viszonylag korai, *Pope és munkatársai* által végzett metaanalízisben több, gyakran használt NSAID hipertóniát provokáló hatását hasonlították össze (indometacin, sulindac, naproxen, piroxicam, aszpirin) és azt találták, hogy az indometacin és a naproxen rendelkezik a le kifejezettebb vérnyomásemelítő hatással (27). Bár a VIGOR-study a rofecoxib esetében szignifikánsan magasabb AMI rizikót mutatott ki a naproxennel szemben, ez azonban az eddigi adataink szerint nem jelenti azt, hogy a naproxennek (vagy bármely más NSAID-nak) kardioprotektív hatása lenne (6). Egy 2013-ban publikált, a francia farmakovigilancia adatbázist feldolgozó tanulmány a leggyakrabban használt NSAID-okkal (aceclofenac, diclofenac, ketoprofen, meloxicam, naproxen, nimesulid, piroxicam, tenoxicam) kapcsolatban 2002–2006 között tett mellékhatás bejelentéseket elemezte. Azt találta, hogy a kardiovaszkuláris szempontból leginkább megbízhatóknak az aceclofenac, meloxicam, nimesulid,



1. ábra:
COX dependens
folyamatok fő
hatásaira
és mellékhatásaira
vonatkozó
elképzelések

piroxicam és tenoxicam bizonyult (nem volt kardiovaszkuláris mellékhatás bejelentés), míg a ketoprofen, a diclofenac és a naproxen esetében észleltek kardiovaszkuláris mellékhatásokat (28). Ennek a fontos kérdésnek a tisztázása céljából 2014-ben az FDA tanácsadó testülete is összeült, ahol az összes, eddig a NSAID-ok kardiovaszkuláris mellékhatásairól rendelkezésre álló adatot áttekintettek (29). Ennek alapján az alábbi következtetésekre jutottak:

Az FDA véleménye a NSAID okozta mellékhatás-kockázatokról

1. Jelenlegi adataink nem támasztják alá, hogy a tromboembóliás szövődmények ri-

zikója a naproxen adása mellett kisebb lenne, mint más NSAID adása mellett.

2. A kardiovaszkuláris események bekövetkezte és a NSAID szedés elkezdése között nincs latenciaidő.
3. Bizonyos betegcsoportok rizikója nagyobb a kardiovaszkuláris eseményekre (26).

A fentebb említett adatokat összegezve a mindennapi gyakorlat szempontjából talán legfontosabb következtetéseket az alábbiakban összegezhetjük:

- A NSAID-ok adásakor az alapbetegség, a komorbiditások és az életkor a figyelembe veendő legfontosabb tényezők.
- A gyógyszerválasztáskor mind a gasztrointesztinális, mind a kardiovaszkuláris biztonságosság és rizikó egyaránt fontos tényező, de gyakorisága, morbiditásra és mortalitásra gyakorolt negatív hatása miatt a gasztrointesztinális rizikó nagyobb egészségügyi terhet jelent, amit a gyógyszerválasztáskor mindenképpen szem előtt kell tartanunk.
- A kardiovaszkuláris biztonságosság szempontjából meggyőző bizonyíték egyik gyakran használt szer előnyét sem támasztja alá.
- Az újabb, hazánkban is elérhető szerek közül az aceclofenac, meloxicam, nimesulid tartható mind gasztrointesztinális, mind kardiovaszkuláris szempontból leginkább megbízhatónak.

IRODALOM

1. Vane JR. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. *Nature New Biol* 1971; 231: 232–235.
2. Fletcher BS, Kujubu DA, Perrin DM, et al. Structure of the mitogen-inducible TIS10 gene and demonstration that the TIS10-encoded protein is a functional prostaglandin G/H synthase. *J Biol Chem* 1992; 267: 4338–4344.
3. Kraemer SA, Meade EA, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide synthase gene structure: identification of the transcriptional start site and 5'-flanking regulatory sequences. *Arch Biochem Biophys* 1992; 293: 391–400.
4. Botting R, Ayoub SS. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 72 (2): 85–87.
5. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. (The CLASS study). *JAMA-Express* 2000; 284 (10):1247–1255.
6. Bombardier C, Laine A, Reicin A, et al. For the VIGOR Study Group: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *NEJM* 2000; 343: 1520–1529.
7. ACR Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and the knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905–1915.
8. Warner TD, Michell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004; 18 (7): 790–804.
9. Wallace JL, Bak A, McKnight W, et al. Cyclooxygenase 1 contributes to inflammatory responses in rats and mice: Implications for gastrointestinal toxicity. *Gastroenterology* 1998; 115: 101–109.
10. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012; 35 (12): 1127–1146.
11. Lanus A. Clinical experience with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41 (Suppl 1):16–22.
12. Hawkey CJ, Skelly MM. Gastrointestinal safety of selective



- COX-2 inhibitors. *Curr Pharm Des* 2002; 8 (12): 1077–1089.
13. Teoh NC, Farrel GC. Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Liver Dis* 2003; 7 (2): 401–413.
 14. Eras J, Perazella MA. NSAIDs and the kidney revisited: are selective cyclooxygenase-2 inhibitors safe? *Am J Med Sci* 2001; 321 (3): 181–190.
 15. Whelton A, Fort JG, Puma JA, et al. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001; 8 (2): 85–95.
 16. Whelton A, White JB, Bello AE, et al. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > or =65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002; 90 (9): 959–963.
 17. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954–959.
 18. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004; 109: 2068–2073.
 19. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–1102.
 20. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 17; 352 (11): 1071–1080.
 21. Merck withdraws Vioxx; FDA issues public health advisory. *FDA Consum* 2004; 38 (6): 11.
 22. FDA announces changes affecting the marketing of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *FDA Consum* 2005; 39 (3): 7.
 23. Hermann M, Ruschitzka F. Cardiovascular risk of cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Med* 2007; 39 (1): 18–27.
 24. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 3 (8): 73.
 25. Bjarnason I. Gastrointestinal safety of NSAIDs and over-the-counter analgesics. *Int J Clin Pract* 2013 Suppl (178): 37–42.
 26. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (7): 1359–1366.
 27. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477–484.
 28. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL. Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006. *Fundam Clin Pharmacol* 2013; 27 (2): 223–230.
 29. Bello AE, Holt RJ. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical implications. *Drug Saf* 2014; 37 (11): 897–902.