

A cyclooxygenase-gátlás szív-érrendszeri kockázata

A cyclooxygenase-2 enzim szelektív és nem-szelektív gátlószereivel elvégzett megfigyeléses vizsgálatok módszeres áttekintése

P. McGettigan, D. Henry. JAMA. 2006. On line közlés alapján

A randomizált, ill. a megfigyeléses vizsgálatok eredményei egybehangzóan támasztják alá, hogy a naproxen szedése nem befolyásolja a szív-érrendszeri szövődmények kockázatát.

Az utóbbi években élénk érdeklődés övezte a cyclooxygenase-2 (COX-2) enzim működését szelektíven gátló szerek szív-érrendszeri hatásait. A rofecoxibot 2004-ben világszerte kivonták a forgalomból, miután egy randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat kimutatta, hogy növelte a szív-érrendszeri szövődmények gyakoriságát. Ezt a megállapítást több, nagyszabású, farmako-epidemiológiai vizsgálat is megerősítette. A celecoxib továbbra is széles körben használatos, jóllehet randomizált kontrollos vizsgálatok meta-analízisei úgyszintén azt mutatták ki, hogy alkalmazásakor fokozott a myocardialis infarctus kockázata.

A többi nem-szteroid gyulladásgátlót (NSAID-ot) is tüzetesen megvizsgálták. Az egyik vizsgálatban felvetették a naproxen cardioprotektív hatását. Mások ezt nem erősítették meg sőt az ibuprofen, vagy a diclofenac nagy dózisaival végzett kezelést is veszélyesnek ítélték.

Az USA-ban az FDA előírja, hogy a szelektív COX-2 gátlók és a NSAID-ok csomagolásán tüntessék fel a szív-érrendszeri szövődmények kockázatának lehetséges fokozódását. Az Európai Unió hatósága, az EMEA ezt csak a szelektív COX-2 gátlók esetében követeli meg, a régebbi NSAID-ok szív-érrendszeri biztonságosságáról nem nyilatkozott.

A szerzők célul tűzték ki kontrollos megfigyeléses vizsgálatok módszeres áttekintésével és meta-analízisével összehasonlítani a különböző NSAID-ok és COX-2 gátlók alkalmazása során bekövetkező, jelentős szív-érrendszeri szövődmények kockázatát.

Módszerek

Az elemzésbe a szelektív COX-2 gátlók, illetve hagyományos NSAID-ok alkalmazásával járó cardiovascularis kockázatot értékelő, populációs alapú, kontrollos (eset-kontrollos vagy kohorsz) vizsgálatokat vettek figyelembe.

Elektronikus adatbázisok 1985-től 2006. januárjáig összegyűjtött adatait kutatták át. Két munkatárs egymástól függetlenül gyűjtötte az adatokat a közleményekből és értékelte a vizsgálatok színvonalát — a véleménykülönbségeket közös megegyezéssel oldották fel. Összevonták az eset-kontrollos és a kohorsz-vizsgálatok adata-

it, hogy ezáltal fokozhassák a becsléssel meghatározott értékek pontosságát, illetve hogy minél szelektívebben tárhassák fel az egyes gyógyszerek között mutatkozó különbségeket. Meghatározták az esélyhányadost, mely pontosan tükrözi a relatív rizikó (RR) mértékét. Összegezték az eset-kontrollos vizsgálatokból kigyűjtött esélyhányadosokat és a kohorsz-vizsgálatokból származó relatív kockázatot vagy gyakorisági hányadosokat.

Eredmények

Az elemzésbe cyclooxygenase-2 gátló vagy/és NSAID szedése során bekövetkező szív-érrendszeri szövődményekről (mindenekelőtt myocardialis infarctusról) beszámoló és ezen kívül a gyógyszereszedés nélkül/korábbi gyógyszeres kezelés után érvényesülő referencia-expozíciót is figyelembe vevő eset-kontrollos vagy kohorsz-vizsgálatok kerülhettek be. A keresés 7086, potenciálisan témába vágó közleményt szűrt ki. Ezek közül 17 eset-kontrollos és 6 kohorsz-vizsgálatot vontak be az elemzésbe. 13 vizsgálat cyclooxygenase-2 gátlók, 23 NSAID-ok, és 13 mind a két vegyület csoport alkalmazásának tapasztalatairól számolt be.

A 17 eset-kontrollos vizsgálat 86 193, szív-érrendszeri szövődményt (szinte kizárólag myocardialis infarctust vagy hirtelen szívhalált,) elszenvedett esetet és legalább 528 000 kontrollt értékelt. Az összes eset-kontrollos vizsgálat a nem-szelektív NSAID-ok szedése során érvényesülő — illetve 9 ezen kívül szelektív COX-2 gátlókkal végzett kezelés során észlelt — kockázatról számolt be. A szelektív COX-2 gátlókról beszámoló vizsgálatok a celecoxibra, a rofecoxibra, vagy a meloxicamra összpontosítottak. A NSAID-okat értékelő közlemények javarészt az ibuprofent, a diclofenacot, a naproxent, az indomethacint és a piroxicamot tárgyalták.

6 vizsgálat kohorsz-elemzésen alapult; ezek 75 520, szelektív COX-2 gátlót, 375 619 nem-szelektív NSAID-ot szedő beteg és 594.720 gyógyszert nem szedő kontroll adatait dolgozták fel. A legfontosabb észlelet szövődmények az akut myocardialis infarctus és a hirtelen szívhalál voltak.

Az adatok szintézise

A kigyűjtött adatokat random-hatás modellel kombinálták. A rofecoxib esetében egyértelműen dóziszfüggő volt kockázat — legfeljebb 25 mg-os napi adag szedése esetén 1,33 (95%-os megbízhatósági intervallum [CI] 1,00-1,79, illetve 25 mg/nap dózisszint felett 2,19 (95% CI 1,64-2,91). A kockázat már a kezelés első hónapjában emelkedett volt. Celecoxib alkalmazásakor nem fokozódott az érelzáródás kockázata (1,06, 95% CI 0,91-1,23). A régebbi, nem szelektív NSAID-ok közül a diclofenac szedése során volt a legnagyobb az összegezett relatív kockázat (1,40, 95% CI 1,16-1,70).

A naproxen alkalmazásával járó összegezett RR értéke egyhez közelített: 0,97 (95% CI 0,87-1,07). A relatív kockázat ibuprofen, illetve piroxicam szedésekor sem nőtt szignifikáns mértékben (RR értékek sorrendben 1,07 [95% CI 0,97-1,18], illetve 1,06 [95% CI 0,70-1,59]).

Diclofenac, vagy indomethacin alkalmazásakor fokozott a szív-érrendszeri szövődmények kockázata. Kilenec vizsgálat eredményei alapján, diclofenac szedésekor 1,40 (95% CI 1,16-1,70) az összegezett relatív kockázat. A RR értéke e vizsgálatok mindegyikében meghaladta az ibuprofen vagy a naproxen kezeléssel járó egyidejűleg felmért relatív kockázatot. Az indomethacin kezelés relatív kockázata 6 vizsgálat adatai alapján 1,30 (95% CI 1,07-1,60).

A naproxent más NSAID-okkal (például diclofenacal vagy/és indomethacinnal) közvetlenül összehasonlítva alacsonyabbnak bizonyult a szív-érrendszeri szövődmények kockázata (RR=0,75, 95% CI 0,63-0,88).

Az adatok nem bizonyultak elegendőnek arra, hogy megbízhatóan megítélhessék, vajon az aspirin védelmet biztosít-e a rofecoxib vagy más szer cardiovascularis kockázatot növelő hatásával szemben.

Megbeszélés

Az adatok alátámasztják, hogy rofecoxib alkalmazása esetén fokozott a kockázat, sőt azt is tükrözik, hogy annak mértéke dóziszfüggő. A fokozott cardiovascularis kockázat már a kezelés első 30 napjában megfigyelhető volt. Bár a celecoxib kezelés 200 mg/nap körüli dózisszinten nem járt együtt a kockázat fokozódásával, 400 mg-os vagy nagyobb napi dózisban adva a celecoxib sem tűnik biztonságosnak. A többi, nem-szelektív NSAID közül a diclofenac szedése járt a legnagyobb kockázattal.

A randomizált, illetve a megfigyeléses vizsgálatok eredményei egybehangzóan támasztják alá, hogy a naproxen szedése nem befolyásolja a szív-érrendszeri szövődmények kockázatát.

A diclofenac — mind a randomizált, mind a megfigyeléses vizsgálatok tanúsága szerint — fokozza a cardiovascularis kockázatot: az összegezett RR értéke random-

izált vizsgálatok eredményei alapján 1,63 (95% CI 1,12-2,37), megfigyeléses vizsgálatok eredményei alapján 1,40 (95% CI 1,16-1,70). A diclofenac alkalmazásakor tehát a rofecoxib adásakor észlelhetőhöz hasonló relatív kockázatot várható. Ezt azért is figyelembe kell venni mert gyakran viszonylag nagy dózisban alkalmazzák a diclofenacot. Nem találtak bizonyítékot arra, hogy az aspirin befolyásolná a COX-2 gátlók szedése során bekövetkező szív-érrendszeri szövődmények kockázatát.

Az elemzés megállapította, hogy indomethacin alkalmazásakor is fokozódik a cardiovascularis szövődmények kockázata. Ez újabb érvvel támasztotta alá az indomethacin adásának mellőzését.

Számos tényező szól amellett, hogy valósnak fogadjuk el a feltárt összefüggéseket. Először is, bár a szelekciós tényezők torzíthatják az adott gyógyszer csoport alkalmazásával járó cardiovascularis kockázat becslését, az egyes gyógyszerek (például celecoxib vs. rofecoxib, vagy diclofenac vs. naproxen) összehasonlítását kisebb eséllyel befolyásolják. A feldolgozott vizsgálatok szintjén potenciálisan érvényesülő zavaró tényezők hatásainak figyelembe vétele érdekében mindig elvégezték a szenzitivitás-elemzést. A megfigyelések megalapozottságát támasztja alá továbbá a randomizált és a nem-randomizált vizsgálatok eredményeinek összhangja és az is, hogy a feltételezett mechanizmusok biológiai szempontból is hiteleseknek tűnnek.

Következtetések

A COX-2 gátlók és NSAID-ok között, a lakosság által használt dózisban alkalmazva, klinikai szempontból jelentős különbségek mutatkoznak az összegezett relatív kockázat becsült értékében. A megfigyeléses, illetve randomizált vizsgálatokból származó, kontrollált adatok megerősítik, hogy szelektív COX-2 gátlók adásakor az alkalmazott dózis nagyságától függően nő a szív-érrendszeri szövődmények kockázata. A kockázat már röviddel a kezelés elkezdése után fokozódik. A szemletanulmány alátámasztja a rofecoxib kezelés során fenyegető szív-érrendszeri szövődmények kockázatával kapcsolatos korábbi megállapításokat, és erősen megkérdőjelezi a régebbi szerek közé tartozó diclofenac biztonságosságát. Ez a szer — a celecoxibbal ellentétben — a szokványosan alkalmazott dózisban is ártalmasnak tűnik. Nem találtak elegendő bizonyítékot arra, hogy az aspirin védelmet biztosít-e a szerek cardiovascularis kockázatot növelő hatásával szemben.

A naproxent más NSAID-okkal (például diclofenacal vagy/és indomethacinnal) közvetlenül összehasonlítva alacsonyabbnak bizonyult a szív-érrendszeri szövődmények kockázata (RR=0,75, 95% CI 0,63-0,88).

Forgács Sándor dr.