

POHLED NA OTÁZKY KARDIOVASKULÁRNÍHO RIZIKA MODERNÍCH NESTEROIDNÍCH ANTIREVMATIK

MUDr. David Suchý

Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň

Společnost Merck Sharp Dohme zahájila dne 30. září celosvětově stahování léčivých přípravků obsahujících rofekoxib z trhu. Hlavním důvodem bylo vyhodnocení dat mezinárodní, randomizované a placebem kontrolované studie APPROVE (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx), které poukazovalo na zvýšený výskyt kardiovaskulárních příhod (infarktu myokardu a cévní mozkové příhody) v aktivně léčené skupině ve srovnání s placebovou větví. Relativní riziko kardiovaskulárních příhod se překvapivě začalo zvyšovat až po 18 měsících léčby, zvýšení rizika v prvních 18 měsících nebylo prokázáno. Rofekoxib byl pro zvýšené kardiovaskulární riziko sledován již od roku 2002. Cílem článku je stručně shrnout základní relevantní fakta, související s kardiovaskulárním rizikem spojeným s léčbou moderními nesteroidními antirevmatiky

Klíčová slova: rofekoxib, kardiovaskulární riziko, COX-2 preferenční léky.

CONCERNING QUESTIONS OF CARDIOVASCULAR RISKS OF MODERN NON-STEROIDAL ANTIRHEUMATIC DRUGS

Merck Sharp Dohme Company started worldwide market withdrawal of medications containing rofecoxib on September 30th. Main reason was an evaluation of data from international, randomised and placebo controlled study APPROVE (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx), which referred to increased incidence of cardiovascular attacks (myocardial infarction and vascular brain attack) in a group with active treatment comparing to placebo group. Relative risk of cardiovascular attacks began to rise surprisingly after 18 months of treatment, however increased risk was not documented within first 18 month. Rofecoxib has been followed for cardiovascular risk since 2002. The aim of article is to summarize basic relevant facts linked to the cardiovascular risk connected with modern non-steroidal antirheumatic therapy.

Key words: rofecoxib, cardiovascular risk, COX-2 preferring drugs.

Kardiovaskulární problematika koxibů

Selektivní inhibitor COX-2 firmy Merck Sharp and Dohme rofekoxib získal v roce 1999 souhlas FDA – Food and Drug Administration a mnoha dalších úřadů po světě pro symptomatickou léčbu osteoartrózy a akutní bolesti. Následně byla indikace přípravku rozšířena ještě o léčbu revmatoidní artritidy. V té době bylo použití koxibů spojeno s očekávaným snížením zejména gastrointestinálních komplikací léčby (1). S tím účelem byla designována a provedena rozsáhlá klinická studie VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research), která porovnávala rofekoxib s naproxenem u 8000 pacientů ve studii s trváním v délce 9 měsíců. U rofekoxibu nastalo podstatně méně gastrointestinálních nežádoucích účinků než u naproxenu, překvapivě byl zjištěn významně vyšší výskyt nefatálního infarktu myokardu u pacientů léčených 50 mg rofekoxibu oproti pacientům léčeným naproxenem v dávce 2x500 mg denně. V přepočtu na patientské roky byl výskyt nefatálního IM ve skupině rofekoxibové 20/2699 patientských roků oproti pouhým 4 IM /2699 p.r. ve skupině naproxenové (2). Toto zjištění vyvolalo léta trvající diskuzi o kardiovaskulární bezpečnosti koxibů. Po studii VIGOR následovala řada studií a analýz, které se zabývaly rozdíly mezi protidestičkovou aktivitou jednotli-

vých NSA, jejich vlivem na výši krevního tlaku, retenci tekutin a srdeční selhání. Post hoc analýza dat z klinických studií s rofekoxibem v indikaci artritidy a Alzheimerovy nemoci potvrdila, že kardiovaskulární riziko léčby rofekoxibem je vyšší než u naproxenu, nicméně je srovnatelné s placebem či jinými NSA.

Ani analýza výsledků další velké studie CLASS (Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis), ověřující účinnost a bezpečnost použití jiného koxibu (celecoxib) v porovnání s diklofenakem a ibuprofenem u revmatoidní artritidy a osteoartrózy, nezaznamenala zvýšené kardiovaskulární riziko terapie tímto koxibem (3). White a ostatní publikovali v r. 2003 metaanalýzu klinických studií s celecoxibem, která nezachytila zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod při terapii tímto lékem v porovnání s placebem i konvenčními NSA (4).

Vliv koxibů na výšku krevního tlaku a výskyt edémů

Vliv jednotlivých moderních NSA na výši krevního tlaku mechanismem ovlivnění sekrece renálních prostaglandinů byl dalším z bodů řady analýz. Je známo, že hodnota systolického krevního tlaku je významným prediktorem kardiovaskulárního rizika. Již ve studii VIGOR

bylo zjištěno signifikantní ovlivnění výše systolického krevního tlaku v rofekoxibové skupině v průměru o 3,6 mm Hg. Existují dvě studie, kde byl podáván celecoxib (200 mg denně) nebo rofekoxib (25 mg denně) hypertonikům starším 65 let. Signifikantně vyšší počet nemocných ve skupině rofekoxibové měl vyšší systolický krevní tlak, vyšší byl i výskyt edémů. Podobně vyzněly i závěry retrospektivního sledování hodnot systolického krevního tlaku u pacientů léčených rofekoxibem, zejména ve věkové skupině nad 65 let (vzestup systolického Tk v průměru o 7,37 mmHg) (5). Vliv celecoxibu na výši krevního tlaku byl dále mj. hodnocen u hypertoniků léčených ACE inhibitory. Pacienti léčení lisinapilem užívali 200 mg celecoxibu nebo placebo. Průměrná změna systolického i diastolického tlaku nevykázala po 4 týdnech mezi oběma skupinami významný rozdíl (6).

Postavení koxibů v současné medicíně

Zásady použití koxibů v současné medicíně, které by reflektovaly získané zkušenosti, se pokusili sumarizovat mj. Baigent a Patrono ve svém návrhu léčebné strategie pro pacienty se zánětlivými revmatickými chorobami různým stupněm rizika vzniku závažné komplikace v oblasti gastrointestinálního traktu i kardiovaskulárních příhod. Z podávání koxibů

profitují především pacienti s nízkým kardiovaskulárním rizikem, pokud je prospěch z terapie vyvážen významně redukováným rizikem GIT komplikací. U kardiálně vysoce rizikové skupiny pacientů je doporučeno vždy užívat koxib v kombinaci s malou dávkou ASA. Použití jiných antiagregancií (tiklopidin, klopidogrel) nebylo zatím předmětem širší diskuze (7). V dubnu 2004 vydala Evropská komise (EMA) konečné rozhodnutí týkající se rizika vzniku nežádoucích účinků při terapii koxiby. Zpráva založená na sumarizaci dat z klinických studií, epidemiologických studií a kazuistik vyzněla poněkud skepticky, neboť konstatuje, že nebyla prokázána významná a konzistentní výhoda koxibů z pohledu gastrointestinálních nežádoucích účinků, a současně upozorňuje na trend zvýšeného rizika infarktu myokardu pro celekoxib v porovnání s diklofenakem a naproxenem a pro rofekoxib v porovnání s naproxenem. Pro nedostatek dat není možné vyloučit zvýšené kardiovaskulární riziko u etorikoxibu, valdekoxibu a parekoxibu (8).

Těsně před stažením rofekoxibu z trhu byly publikovány výsledky obrovské mezinárodní dvojité slepé studie TARGET (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial), která vyhodnocovala gastrointestinální a kardiovaskulární bezpečnost nového, po stránce chemické struktury odlišného koxibu (lumirakoxibu). Studie neměla placebovou větev, jako komparátoři byli zvoleni ibuprofen 3×800 mg a naproxen 2×500 mg, u rizikových pacientů bylo povoleno současné užívání malé dávky ASA (75–100 mg/den). Po vyhodnocení výsledků nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi jednotlivými skupinami v četnosti IM, CMP a kardiovaskulárních úmrtí, navíc lumirakoxib signifikantně méně ovlivňoval vyšší systolické-ho krevního tlaku (9).

Kardiovaskulární problematika COX-2 preferenčních léků

Podstatně méně kontroverzní je otázka kardiovaskulární bezpečnosti COX-2 preferenčních léků, zejména meloxicamu. Meloxicam je nesteroidní antirevmatikum s protizánětlivým, analgetickým a antipyretickým efektem. Meloxicam v souladu se svojí COX-2 selektivitou vykazuje snížené riziko vzniku některých gastrointestinálních komplikací v porovnání s klasickými NSA (10). Tento lék byl doporučen britským institutem NICE k přednostnímu užívání u vybraných revmatických pacientů, na základě nezávislého hodnocení, s ohledem na poměr ceny, účinnosti a bezpečnosti (18). Po vyhodnocení dat ze 48 studií, zahrnujících 17 755 pacientů, nebylo zjištěno zvýšené riziko výskytu kardiovaskulárních, renálních a hepatálních nežádoucích účinků melodikami (12, 13). Postmarketingová studie IMPROVE (Im-

pact of Meloxicam on Prescription Regiments in Osteoarthritis Vs Everyday Care), která sledovala více než 1 300 nemocných s artrozou po dobu šesti měsíců, byla zaměřena na spokojenost nemocných a úspěch léčby. Jednalo se o randomizovanou, tzv. managed care studii, srovnávající meloxicam s tzv. „obvyklou léčbou“, tedy s jiným nesteroidním antirevmatikem předepsaným pacientovi lékařem k léčení artrozy. V konečném vyhodnocení studie bylo 67% užívajících meloxicam hodnoceno jako úspěšných, naproti tomu ve skupině obvyklé léčby to byla méně než polovina (45%, rozmezí od 22% do 62%). Studie navíc prokázala příznivý bezpečnostní profil meloxicamu i z pohledu kardiovaskulárních komplikací.

Neintervenční peregistrační studie bezpečnosti provedené ve Velké Británii zjistily relativní zvýšení počtu cerebrovaskulárních tromboembolických příhod u uživatelů celekoxibu a rofekoxibu ve srovnání s meloxicamem (RR 1,68 pro rofekoxib, RR 1,66 pro celekoxib) (14, 15).

Otevřená, prospektivní a randomizovaná pilotní studie NUT-2 testovala hypotézu, zda může podávání meloxicamu snížit výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevace ST úseků. Zúčastnilo se 120 pacientů, rozdělených do 2 ramen (heparin + ASA vs. heparin + ASA + meloxicam). Aspirin byl podáván v dávce

100–300 mg denně, heparin ve formě kontinuální infuze nebo nízkomolekulární heparin subkutánně. Meloxicam byl podáván v dávce 15 mg denně ihned po randomizaci až do třicátého dne po propuštění. Pacienti léčení meloxicamem měli významně méně (15% vs. 38 %, $P=0,007$) infarktů myokardu, úmrtí nebo rekurence anginy pectoris (primární kompozitní ukazatel). Výsledky této pilotní studie tedy naznačují určitý kardioprotektivní efekt meloxicamu (16).

Nimesulid, který je též řazen do skupiny COX-2 preferenčních léků, obdobná data zatím postrádá.

Závěr

Všechna NSA, včetně koxibů, mají při podávání v terapeutických dávkách nežádoucí účinky, které je třeba trvale a pečlivě monitorovat. Předností koxibů i COX-2 preferenčních léků je snížení gastrointestinálních komplikací léčby. Problematika zůstává stále otevřená, nicméně EMA přiměla vložit informace o kardiovaskulárním riziku do SPC a příbalových letáků všech koxibů. Americká FDA uvedla, že bude požadovat dodatečné údaje o jejich bezpečnosti. V těchto souvislostech se jeví jako výhodné použití COX-2 preferenčních léků, které přes nižší selektivitu vůči COX-2 spojují dobrý gastrointestinální i kardiovaskulární bezpečnostní profil.

Literatura

- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–1528.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–1528.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial: Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247–1255.
- White WB, Faich G, Whelton A, et al. Comparison of thrombotic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002; 89: 425–430.
- Whelton A, Fort JG, Puma JA, et al. Selective COX-2 inhibitors and cardiorenal function: a randomised, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001; 8: 85–95.
- White WB, Kent J, Taylor A, et al. Effect of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension* 2002; 39: 929–934.
- Baigent C, Patrono C. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors, aspirin and cardiovascular disease: a reappraisal. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 12–20.
- Koxiby a riziko gastrointestinálních, kardiovaskulárních a kožních nežádoucích účinků. www.sukl.cz
- Farkouh ME, Kirshner A, Harrington RA, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised, controlled trial.
- Degner F, Lanes S, van Ryn J, Sigmund R. Pharmacological and clinical profile of meloxicam. In: Therapeutic role of selective COX-2 inhibitors. Vane JR, Motting RM, William Harvey Press, London 1991.
- Schonfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a metaanalysis of systematic review of randomised controlled trials. *Am J Med* 1999; Vol. 107 (6A): 48–54.
- Singh G, et al. Meloxicam does not increase the risk of acute myocardial infarction, congestive heart failure, edema or hypertension compared to NSAIDs: results from a pooled analysis of 27,039 patients. *EULAR 2001 Ann Eur Cong of Rheumatology*, Praha, 13.–16. 6. 2001 *Ann Rheum Dis* 2001; 60 (Suppl 1): 151.
- Degner F, et al. Gastrointestinal (GI), cardiovascular, renal and hepatic toxicity of the selective COX-2 inhibitors meloxicam in a systematic review of 48 studies in 117,755 patients. William Harvey Res Conf, Progress in the Field of Selective COX-2 Inhibitors, Nice, 2001; 30. 9. – 2. 10. 2001: 30.
- Layton D, et al. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology* 2003; 42: 1342–1353.
- Layton D, et al. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology* 2003; 42: 1354–1364.
- Altman R, Luciani HL, Muntaner J, Del Rio F, Bergman SG, et al. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation. The nonsteroidal antiinflammatory drugs in unstable angina treatment-2 (NUT-2) pilot study. *Circulation* 2002; 106: 191–195.
- Štolfa J. Kardiovaskulární účinky COX-2 selektivních inhibitorů – postavení meloxicamu. *Int med pro praxi* 2003; 7: 348–352.
- Guidance from use of cyclo-oxygenase selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for rheumatoid arthritis. Technology Appraisal Guidance-No. 27. National Institute for Clinical excellence (NICE) August 2001.