



ORSZÁGOS ALAPELLÁTÁSI INTÉZET

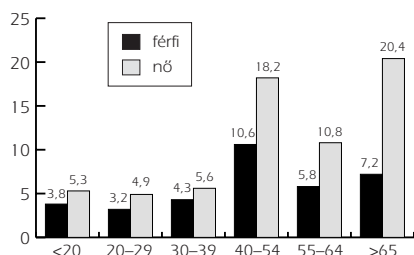
MI ALAPJÁN ÍTÉLHETŐ MEG A NEM SZTEROID GYULLADÁSCSÖKKENTŐK MELLÉKHATÁS PROFILJA?

DR. PAPP RENÁTA

A nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) a leggyakrabban használt gyógyszerek közé tartoznak. Magyarországon évente átlagosan minden főre egy doboz NSAID fogyasztás jut, ami a szomszédos Ausztriában 0,8 doboz; míg az Egyesült Királyságban 426 felírt NSAID jut 1000 főre. A különbség nem meglepő, hiszen hazánkban nem csak az NSAID-ok, hanem az átlagos gyógyszerfogyasztás is magasabb: évi 28–30 doboz/fő, az EU éves fejenkénti 21 doboz fogyasztásához képest.

A szigetországban, a nem szteroid gyulladáscsökkentő terápiában részesülők fele 60 év feletti, hazánkban a gyógyszer alkalmazása már fiatalabb korban elkezdődik és inkább a nőkre jellemző, az alábbi ábra szerint:

A magyarországi NSAID fogyasztás életkor és nem szerint (összesen 100%)¹



1. ábra

A nem szteroid gyulladáscsökkentők indikációi széleskörűek, leginkább dorsopathiákban alkalmazzák (36%-ban), 20%-ban az arthrosisokhoz társult gyulladásban ajánlják, 7%-ban lágyszövet rheumatismusban, valamint a felső légúti, nőgyógyászati gyulladásos megbetegedésekben is elég nagy arányban, 20%-ban rendelik.¹

A nem szteroid gyulladáscsökkentők 60%-át háziorvosok indikálják¹, ezért tulajdonságaikról való tájékozottságuk lényeges. A mérlegelendő szempontok közé tartozik az elérendő hatáserősség, a terápia időtartama:

akut vagy krónikus betegségről van-e szó, az egyéni anamnézis az allergiás, illetve gastrointestinalis előzmények miatt, a cardiovascularis és gastrointestinalis rizikófaktorok felmérése, a vese és májfunkciók épsége, a kísérőbetegségek és a beteg egyéb gyógyszerei. A szempontok közül kiemelendő a biztonságosság, hiszen az NSAID-ok több mint 100 éves alkalmazása során, a terápiás hatásuk mellett, egyre inkább nyilvánvalóvá váltak mellékhatásai is. A cyclooxygenase enzim gátlásán keresztül elérhető prostaglandin szintézis csökkenés leírása magyarázni látszott mind a terápiás, mind a toxikus hatásokat azt sugallva, hogy nem érhető el előny áldozat nélkül. Ez utóbbi állítás tűnt megdőlni a COX-2 specifikus, illetve szelektív NSAID-ok fejlesztésével.

A nyolcvanas évek kutatásai rávilágítottak arra, hogy a cyclooxygenase enzimnek két izoformája létezik: cyclooxygenase-1 (COX-1) és cyclooxygenase-2 (COX-2). A két izoenzim aminosav-összetétele nagyon hasonló, mintegy 60%-os homológiát mutat. Mindkettő membránhoz kötött, azzal, hogy a COX-1 enzim konstitutív, szinte valamennyi sejtben megtalálható és mennyisége közel állandó, amellyel ellentétben a COX-2 a gyulladás helyén indukálódik és a gyulladásos mediátorok hatására 10–80-szoros növekedést mutat^{2,3}. A gyulladásos szövetben való COX-2 jelenlét indította el azokat a gyógyszerkutatásokat, amelyek ezen enzim gátlását helyezték előtérbe. A COX-2 gátlás elméleti hátterének és a gyógyszerek klinikai alkalmazásának tapasztalatainak részletes bemutatása következik a hatáserősség és biztonságosság szempontjából.

A COX-2 gátlás és gyulladáscsökkentő hatás összefüggései

Elhelyezkedésükön kívül, a COX-2 és COX-1 enzimek gátlásának kinetikája is eltérő. A COX-1 gátlás azonnali és reverzibilis, a COX-2 gátlás időfüggő a szelektivitás 15–30 perc alatt fejlődik ki⁴. Egyébként ez volt a késlekedés egyik oka a COX-2 szelektív szerek felismerése terén.

A gyulladás patogenesisében és gátlásában számos, az arachidonsav anyagcserétől részben vagy teljesen

független mechanizmus ismert, pl. az oxidatív foszforiláció szétkapcsolása, endogén inflammatoricus peptidok felszabadítása, lisosomal enzimek, komplement aktiváció, szabadgyök képződésének, lymphocyták funkciójának, valamint az NO-szintézisének gátlása.

Az egyes gyulladáshoz vezető megbetegedésekben, az inflammatoricus komponensek, így a cyclooxygenase részvétele változó mértékű, pl. a rheumatoid arthritisben az arachidonsav származékok a gyulladás egészének kb. 30%-áért tehető felelőssé.

Az NSAID-ok a gyulladáscsökkentő hatás mellett a fájdalomcsillapító hatásukért is használatosak, amely analgetikus hatásban a COX-1 gátlás is szerepet játszik, sőt a korai fájdalominger blokkolásában is.

A COX-2 gátlás és mellékhatás profil összefüggései

A COX-2 gátlók, mint gastrointestinalis szempontból biztonságos szerek fejlesztése arra alapult, hogy a COX-1 enzim leginkább a gyomorban található és a protektív prostaglandinok szintéziséért felelős, míg a COX-2 a gyulladás során képződik, aktivitása a fájdalom, duzzanat és merevség kialakulását eredményezi. A valóság ennél árnyaltabb, a gastrointestinalis tractus számos sejtje, mint pl. a macrophagok, a neutrophil, a myoblast és az endothel sejtek, COX-2 enzim expresszióra képes. Különösen érdekes ez *Helicobacter pylori* pozitív gastritis esetén, amelyhez COX-2 expresszió társul, növelve a COX-2 gátlók esélyét arra, hogy hatásuk által a gastroprotektív prostaglandinok szintézise is csökkenjen⁴.

A COX-2 gátlók előtt fejlesztett NSAID-ok változó mértékű gastrointestinalis mellékhatás előfordulását nem sikerül magyarázni a COX-2 enzim gátlás mértékével, hiszen többnyire a COX-1 enzim gátlását preferálják. A preferenciálisan COX-2 enzimet gátló NSAID-ok, a dózis emelésével, akár már terápiás dózisban is, elveszthetik COX-2 szelektivitásuk és ezzel összefüggésbe hozható gyomornyálkahártya kímélő hatásukat⁴.

Az előzőekben bemutatott specifikusan COX-2 gátlók mellett, a szelektív COX-2 gátlók fejlesztése egy következő lépcsőt jelentett, amely új nomenklátúra azokra az NSAID gyógyszerekre vonatkozik, amelyeknek nincs vagy elenyésző a COX-1 gátló hatásuk. A klinikai vizsgálatok során a COX-2 gátlók cardiovascularis mellékhatásai kerültek előtérbe, olyannyira, hogy a fókuszba került rofecoxibot világszerte kivonták a forgalomból. E tanulmányok irányították rá a figyelmet a két enzim vascularis hatásaira. A COX-1 enzim nem csak a gastrointestinalis, hanem a vascularis homeostasisban is szerepet játszik, megtalálható az erek simaizom sejtjeiben és a trombocytákban. A tromboxane A₂ képződését mediálják, vasoconstrictot és trombocytá aggregációt okozva. Ezzel ellentétben, a COX-2 izoforma a prostacyclin képződést mediálja, amely a trombocytá aktivációra adott thromboticus választ csökkenti. Ennek megfelelően, a COX-2 szelektív NSAID-ok csökkentik a prostacyclin antithromboticus hatását

és a tromboxane A₂ által mediált thrombosis képző folyamat kerül előtérbe. Ugyanakkor a COX-2 gátlóknak e fenti negatív vascularis hatásuk mellett, elméletileg pozitív hatással is bírnak, a tekintetben, hogy gátolják a prostaglandin E₂ képződést és ez által az atherosclerosis-hoz társuló gyulladáshoz vezető folyamatot.

Ezen az elméleti fejtegetéseken túl, a klinikai vizsgálatok nem szolgáltattak egyértelmű eredményekkel. A CLASS vizsgálatban (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) a celecoxib nem mutatott különbséget a cardiovascularis rizikónövekedésben a komparátor diclofenac/ibuprofennel szemben, míg a rofecoxib a VIGOR vizsgálatban (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) megnövekedett myocardialis infarctus előfordulást mutatott a naproxen-nel szemben. Az ellentmondásos eredmények interpretálására érdemes az egyes tanulmányok protokollját megvizsgálni. A CLASS vizsgálatban a legtöbb beteg osteoarthritisben szenvedett, míg a VIGOR tanulmányba bevontaknál rheumatoid arthritist diagnosztizáltak, amely többszörösen megemelkedett cardiovascularis rizikót jelent. A VIGOR vizsgálatban az aszpirin szedését leállították, míg a CLASS vizsgálatban nem, mindemellett a rofecoxib mellett használt naproxen cardioprotectiv hatása is hozzájárulhatott a viszonylagos rizikóemelkedéshez a rofecoxib csoportban. A fentiekben túl a két szer COX-2 szelektivitása is különböző, a rofecoxib 80-szor jobban gátolja a COX-2 enzimet a COX-1 enzimhez képest, míg celecoxib esetén ez az arány 9-szeres, így a celecoxib kisebb arányú COX-2 szelektivitása elméletileg egy előnyösebb egyensúlyt teremt a COX-1 és COX-2 mediálta folyamatok között⁵.

Nagy betegszámmon, angliai háziorvosi praxisokban végzett retrospektív vizsgálat alapján, nem volt kimutatható konzisztens evidencia arra vonatkozóan, hogy a COX-2 gátlók adása megnövekedett gastrointestinalis biztonságot jelentene. Ugyanez a vizsgálat kimutatta, hogy a gastroprotektív szerek használata, csökkenti a gastrointestinalis mellékhatások előfordulását bármelyik NSAID mellett, kivéve diclofenac esetében, amelyik mellett a rizikó szignifikánsan emelkedett maradt⁶.

Az NSAID-ok fejlesztésének másik lehetősége is kínálkozott a COX enzim gátlásának preferálása mellett, mégpedig az ibuprofen molekula továbbfejlesztése a

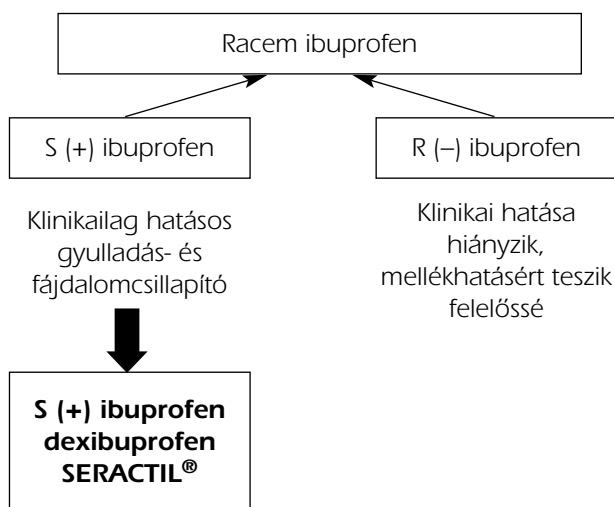
1. táblázat

Súlyos mellékhatások előfordulása NSAID kezelés során⁷

	súlyos gastrointestinalis mellékhatás	összes súlyos mellékhatás
piroxicam	58,7	68,1
ketoprofen	33,2	38,6
naproxen	32,8	41,1
diclofenac	20,9	39,4
ibuprofen	6,6	13,2

hosszú távú kedvező klinikai eredményekre alapozottan.

A táblázat mutatja a súlyos, azaz kórházi kezelést igénylő gastrointestinalis, illetve összes mellékhatás előfordulási gyakoriságot 1 000 000 esetre vonatkoztatva az Európai Gyógyszerbiztonsági Bizottság jelentése alapján⁷. Ebből a független jelentésből is látszik, hogy az ibuprofen választása bizonyult a legbiztonságosabbnak az öt NSAID közül. Tehát kézenfekvő volt a létező ibuprofen molekula további fejlesztése, amely megalapozta a dexibuprofen, azaz a jobbra forgató stereoisomer izolálását. A két ibuprofen izomer háromdimenziós elrendezésében különbözik, ami eltérő kémiai és fizikai tulajdonságokhoz vezet.



A két stereoisomer közül csak a jobbra forgató dexibuprofennek van fájdalomcsillapító hatása, a balra forgató klinikai hatása hiányzik. A hatás kialakulásáért a szervezetben jobbra forgató aktív formába kell átalakulnia, ami változó 35–85%-os arányban történik meg. A dexibuprofennel szemben a balra forgató R(-) ibuprofen a metabolikus utak igénybevétele során a lipid metabolizmusba beleavatkozik. Ennek figyelembevételével, a dexibuprofen ibuprofen metabolikus szempontból, tisztább, kevesebb mellékhatást okoz. A COX gátláson kívül, a dexibuprofen egyéb gyulladáscsökkentő hatással is rendelkezik: csökkenti neutrophil attrakciót és aktivációt, szétkapcsolja az oxidatív foszforilációt, gátolja a zsírsavak mitochondriális oxidációját⁸.

A hatásmechanizmus mellett a klinikai vizsgálatok eredményei is alátámasztják a dexibuprofen hatásosságát, gyors hatáskezdését és kedvező gastrointestinalis mellékhatás profilját^{9,10,11}.

Az irodalmi összefoglaló következtetései

Nincs konzisztens evidencia arra vonatkozóan, hogy a COX-2 gátlók adása megnövekedett gastrointestinalis biztonságot jelentene⁶.

A vizsgált összehasonlításban az ibuprofen terápia mellett fordult elő a legkevesebb súlyos gastrointestinalis mellékhatás⁷.

A dexibuprofen (SERACTIL[®]) kedvező mellékhatás profillal rendelkezik^{8,11}.

A fenti elméleti háttér ismerete és a klinikai vizsgálatok tanulságai arra engednek következtetni, hogy inkább a klinikai eredmények és kevésbé az in vitro tanulmányok nyújtanak megfelelő információt az NSAID gyakorlati alkalmazásához, segítve a gyakorló orvos választását a cikk elején felsorolt szempontok mérlegelése során.

IRODALOM

- 1 IMS Health Hungary 2002
- 2 Lipsky EP: Specific COX-2 inhibitors in arthritis, oncology and beyond: Where is the science headed? *J Rheum* 1999;26 (Suppl 56):25-30.
- 3 Crofford LJ et al: Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheum* 1999;38: 779-788.
- 4 Hawkey: COX-2 inhibitors. *The Lancet* 1999;353:307-314.
- 5 Segev G, Katz JR: Selective COX-2 inhibitors and risk of cardiovascular events. *Hosp Phys* 2004; Febr: 39-43.
- 6 Hippisley-Cox J et al: Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking COX-2 inhibitors or conventional NSAIDs: population based nested case-control analysis *BMJ* 2005;331:1310-1316.
- 7 Adams: Committee on Safety of Medicines report 1987.
- 8 Evans AM: Comparative Pharmacology of S(+)-ibuprofen and RS-ibuprofen *Clin Rheum* 2001;(Suppl 1): S9-S14.
- 9 Dionne R.A. et al.: Enhanced analgesia and suppression of plasma β -endorphin by the S(+)-isomer of ibuprofen. *Clin Pharm Ther* 1998; 63/5: 694-701
- 10 Hawel R. et al.: A double-blind study to compare the efficacy and tolerance of dexibuprofen 900mg with diclofenac sodium in patients with painful osteoarthritis of the knee. *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109: 53-59
- 11 Hawel R. et al.: Comparison of the efficacy and tolerability of Dexibuprofen and celecoxib in the treatment of OA of the hip. *Int J Clin Pharm Ther* 2003; 41: 153-164