

Adatok a Movalis® kardiovaszkuláris biztonságosságával kapcsolatban

Szekanecz Zoltán dr.

DEOEC, III. Belgyógyászati Klinika, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

Az utóbbi években egyre több kérdés merült fel a szelektív COX-2-gátlók kardiovaszkuláris biztonságosságával kapcsolatban. Ismeretes, hogy a rofecoxibot a közelmúltban a gyártó cég visszavonta a piacról egy klinikai vizsgálat során tapasztalt megnőtt kardiovaszkuláris kockázat miatt. Felmerül a kérdés, hogy a többi szelektív COX-2-gátló NSAID esetében várhatók-e hasonló kockázatok? Ebben az összefoglalóban a szerző röviden áttekinti a Movalis® kardiovaszkuláris biztonságosságát támogató újabb adatokat.

A szelektív ciklooxygenáz-2 (COX-2) gátlók közé, hatásmechanizmusuk és hazai elérhetőségük alapján, a celecoxibot, meloxicamot és nimesulidot sorolhatjuk (1). Ezen gyógyszerek esetében igazolást nyert, hogy amíg hatékonyságuk megegyezik a többi, klasszikus nemszteroid gyulladáscsökkentővel (NSAID), addig utóbbiakkal összehasonlítva kedvezőbb gasztrointesztinális (GI) mellékhatás-profillal rendelkeznek. Ennek oka egyfelől az in vitro tesztekben tapasztalt COX-2-szelektivitás, másrészt ezen szerek csökkent GI-toxicitása in vivo klinikai vizsgálatok során is bizonyítást nyert.

A szelektív COX-2-gátlókkal kapcsolatos egyik kiemelt kérdéskör az utóbbi időben a kardiovaszkuláris (CV) biztonságosság lett. Nemrégiben ugyanis igazolást nyert, hogy egy 2600 colonpolyposisban szenvedő betegen rofecoxibbal, illetve placebóval végzett, három éven át folytatott klinikai vizsgálatban a 18. vizsgálati hónapot követően a rofecoxibot szedőkben megnőtt a CV-események kockázata. Ennek következtében a gyártó cég önkéntesen kivonta a rofecoxibot a világpiaci forgalomból. (Ezen vizsgálatlaltal kapcsolatban eredeti közlemény még nem érhető el, de a cég körlevélben, továbbá a 2004 októberében San Antonióban tartott Amerikai Reumatológus Kongresszuson is beszámolt a döntés háttéréről.) Ezek után nyilvánvalóan a betegekben és a kezelőorvosokban is felmerül, hogy ez a jelenség vajon a többi szelektív COX-2-gátló esetében is megfigyelhető-e; várható-e a többi gyógyszernél is a CV-kockázat megnövekedése? Ezen áttekintő közleményben a meloxicammal (Magyarországon Movalis® néven érhető el) kapcsolatos idevágó adatokat tekintjük át.

A Movalis® nem coxib

Bár az még bizonyításra vár, hogy a rofecoxib esetében tapasztalt, megnőtt CV-kockázat mennyire a

coxib szerkezetnek, illetve a kiemelkedő COX-2-szelektivitásnak köszönhető, azt mindenesetre leszögezhetjük, hogy a Movalis® nem coxib. Amíg a coxibok a diarilheterociklikus vegyületek közé tartoznak, addig a Movalis® az enolcarboxamid vegyületek (oxicamok) közé (2). Ráadásul a Movalis® in vitro szelektivitása jóval alatta marad a rofecoxibénak (1). (A COX-2-gátlás mellett COX-1-gátlást is mutató, kiegyensúlyozott COX-2/COX-1-gátló hatással rendelkező szerek esetében megmarad a COX-1-dependens tromboticitaaggregáció-gátló hatás.)

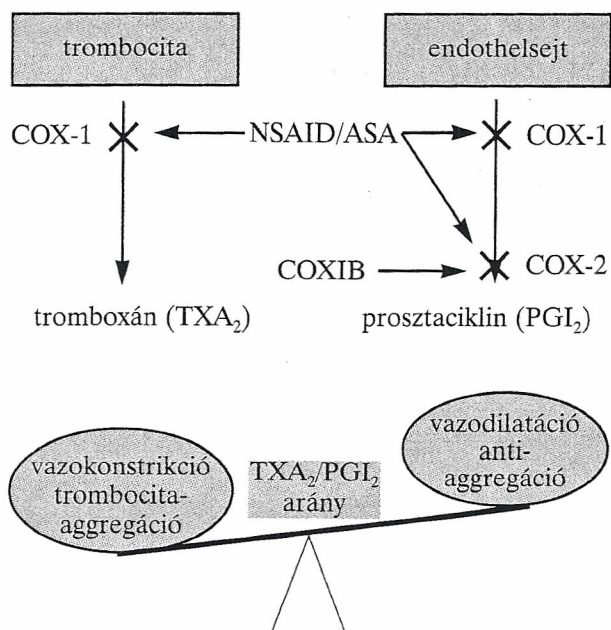
A Movalis® kardiovaszkuláris biztonságossága

Ezen részben összefoglaljuk a Movalis® tromboticitaaggregációra, a CV-események kialakulására, az aspirinnel, illetve orális antikoagulánsokkal való interakcióira vonatkozó főbb adatokat.

A Movalis® kiegyensúlyozottan hat a tromboticitaaggregációra

Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatban 79 egészséges felnőttben vizsgálták napi 7,5 mg, 15 mg és szupraterápiás dózissal, napi 30 mg Movalis®, illetve placebo hatását a vérlemezke-funkciókra. A Movalis® a placebohoz képest dózisdependens módon gátolta a tromboticita tromboxán-B₂ (TxB₂) termelést. A maximális, 77%-os gátlást 30 mg meloxicam 6 óras hatás után érte el. A pozitív kontrollként alkalmazott 75 mg lassú hatású indometacin ugyanakkor 96%-os gátlást okozott. Sem a rövid tartamú, sem a 8 napig tartó Movalis® kezelés nem nyújtotta meg a vérzési időt, vagy nem okozott szignifikáns klinikai hemosztazeológiai eltérést (3).

A rofecoxib esetében észlelt hátrányos hatás, legalábbis részben, valószínűleg a tromboxán-prosztaciklin arány kóros eltolódásából következhetett. A rofecoxib ugyanis még a terápiás dózis többszörösé-



1. ábra: A klasszikus NSAID-ok, a meloxicam és a magas szelektivitást mutató coxibok hatásai a tromboxán-prosztaciklin egyensúlyra. A magyarázatot lásd a szövegben.

nél sem befolyásolja a tromboxánszintet, így a tromboxán-prosztaciklin arány a tromboxán-túlsúly irányába tolódik el, ami fokozza a trombóziskészséget és a vazokonstriktiót (1. ábra). Ezzel szemben a Movalis® mindkét oldalt gátolva lényegesen nem változtatja meg a tromboxán-prosztaciklin arányt.

Leszögezhetjük tehát, hogy a Movalis® trombocitafunkciókra gyakorolt hatása a coxibok (alig hatnak a trombocitafunkciókra) és a klasszikus NSAID-ok között helyezkedik el. Eszerint a Movalis® kiegyenlített módon gátolja a trombocitafunkciókat (3).

A Movalis®, ellentétben a klasszikus NSAID-szerekkel, nem lép interakcióba az aspirin kedvező preventív klinikai hatásaival

Koronáriabetegyekben, különösen miokardiális infarktust követően az aspirin szekunder prevencióban mutatott előnyei egyértelműek. Legvalószínűbb, hogy az aspirin a COX-1-enzim gátlásán keresztül fejt ki ezen jótékony hatását. A legtöbb klasszikus NSAID is reverzibilisen gátolja a COX-1-et, és gyakorlatilag ugyanazt a kötődési helyet használják a COX-1-enzimen, mint az aspirin. Valószínű tehát, hogy az egyidejűleg alkalmazott aspirin és NSAID-kezelés mellett kompetíció alakul ki a két gyógyszer között, aminek hátrányos klinikai hatásai lehetnek. Nemrég az aspirinnal együtt adott ibuprofen esetében írták le a CV-mortalitás növekedését (4). Egy nagyobb, prospektív, 5 éves, randomizált vizsgálatban több mint 22.000 egészséges, random módon 325 mg aspirint vagy placebót szedő, időszakosan NSAID-ot is használó férfi esetében vizsgálták az első infarktus jelentkezésének gyakoriságát. Azoknál, akik egy év alatt 60 napnál rövidebb ideig szedtek valamilyen klasszikus NSAID-ot, szignifikánsan nem nőtt meg az

infarktus incidenciája. Az ennél hosszabb ideig NSAID szedők között az egyidejűleg aspirint szedőknél az infarktus relatív rizikója csaknem 3-ra nőtt, míg a placebót kapók esetében nem volt szignifikáns infarktusincidencia-növekedés. Ezek alapján valószínűsíthetővé vált, hogy a klasszikus NSAID-ok, kompetíció révén, részben gátolják az aspirin kedvező, CV preventív hatásait (5).

Egy másik tanulmányban a Movalis® hasonló vonatkozásait vizsgálták. Összesen 16 egészséges kontrollszemély vett részt egy nyílt vizsgálatban, ahol a betegek fele 100 mg aspirint szedett, a másik fele pedig 15 mg Movalis® és ennek bevétele után 2 órával 100 mg aspirint. A trombocitaaggregáció és TXB₂-termelés vizsgálata során az aspirin mindkét csoportban teljesen gátolta a trombocitaaggregációt és 24 órás TXB₂-termelést. A Movalis® nem interferált ezen aspirinhatásokkal (6). A Movalis® tehát, legalábbis ezen in vitro tesztekkel mérve, nem befolyásolta az aspirin, COX-1 gátlásán alapuló, trombocitákra gyakorolt hatásait.

A Movalis® nem mutat interakciót az orális antikoagulánsokkal

Tizenhárom, stabil warfarin dózissal beállított egészséges önkéntesen vizsgálták a Movalis® hatását. A Movalis®-t 7 napig adták együtt a warfarinnal. A protrombin időt és az INR-t az együtt adott Movalis® lényegében nem befolyásolta (INR csak warfarin mellett 1,20, Movalis®-szal együtt: 1,27). Ugyancsak vizsgálták az R- és S-warfarin farmakokinetikáját, amelyet a Movalis® szintén nem változtatott meg. Ezen in vitro vizsgálat tehát megerősítette, hogy a Movalis® nem lép interakcióba a warfarinnal (7). Ennek ellenére a két szer együttes klinikai alkalmazása csak szoros INR-monitorozás mellett javasolt.

A Movalis® nem fejt ki káros hatást a kardiovaszkuláris rendszerre

Furst és mtsai. 48, összesen több mint 117 ezer betegen végzett klinikai vizsgálat metaanalízisét végezte el, amelyben többek között a Movalis® CV-hatásait is elemezték. A kezelt betegek arthrosisban, rheumatoid arthritisben vagy spondylitis ankylopoeticában szenvedtek. Végeredményben az összes CV-esemény, a súlyos CV-események, az angina pectoris, szívelégtelenség, miokardiális infarktus, hipertenzió tekintetében nem találtak különbségeket a Movalis® és többféle klasszikus NSAID (pl. diclofenac, piroxicam) között (8).

Következtetések

Ebben az összefoglalóban röviden áttekintettük a szelektív COX-2-gátlók, kiemelten a Movalis® CV biztonságosságát támogató újabb adatokat. A rofecoxib visszavonása miatt felmerül a kérdés, hogy ez a jelenség csak a rofecoxibra vonatkoztatható-e, esetleg coxib-csoporthatásról van-e szó? Utóbbi kérdés megválaszolására a többi coxib (celecoxib, etoricoxib) esetében kiterjedt vizsgálatok folynak.

Kérdéses az is, hogy a többi, nem coxib szerkezetű, de szelektív COX-2-gátló NSAID esetében várható-e hasonló kockázatok? Amint ezen közleményben összefoglaltuk, a Movalis® nem coxib szerkezetű. In vitro tesztek alapján megerősítést nyert hogy a Movalis® kiegyensúlyozottan hat a trombocitafunkciókra, így gátolja a TXB₂-termelést, ami a CV-prevenció szempontjából előnyös lehet. Másrészt viszont ezen hatásai elmaradnak a klasszikus NSAID-okétól (pl. indomethacinum), így a vérzésveszély minimális. Más kísérletek igazolták, hogy a Movalis® nem befolyásolja az aszpirin szekunder prevencióban használt kedvező hatásait és nem lép interakcióba az orális antikoaguláns warfarin hatásaival sem.

Irodalom: 1. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7563–8. – 2. Trummlitz G, van Ryn J, Warner TD. The molecular and biological

basis for COX-2 selectivity. In: *COX-2 inhibitors*. Pairet M, van Ryn J, editors. Birkhauser Verlag; 2004. p. 1–25. – 3. Rinder HM, Tracey JB, Souhrada M, et al. Effects of meloxicam on platelet function in healthy adults. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 881–6. – 4. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361: 573–4. – 5. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation* 2003; 108: 1191–5. – 6. van Ryn J, Kink-Eiband M, Kuritsch I, et al. Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 1–8. – 7. Türck D, Su CAPF, Heinzl G, et al. Lack of interaction between meloxicam and warfarin in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 421–5. – 8. Furst DE, Zeidler H, Lesaffre E, et al. Gastrointestinal, cardiovascular, renal and hepatic toxicity of the selective COX-2 inhibitor meloxicam in a systematic review of 48 studies in 117,755 patients. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl 1): 136.