

HODNOTENIE RIZIKA NESTEROIDOVÝCH ANTIFLOGISTÍK

(Komentár k sérii článkov o NSA)

Milan Kriška

Farmakologický ústav LF UK, Bratislava

Látky zo skupiny nesteroidových antiflogistík (NSA) patria historicky k najčastejšie používaným liekom. Ukazuje sa zároveň, že stále majú širokú perspektívu aplikácie v najbližšej budúcnosti. Ako na to upozorňuje článok Tegzovej a spol. (1) súčasne okrem profitu väčšina symptomatických liekov prináša aj viaceré vážne riziká nežiaducich účinkov, najmä pri ich opakovanom a dlhodobom používaní. Táto práca je cenným komplexným prínosom k objektívite posudzovania rizika aj všeobecne. Skupiny NSA sú historicky zaujímavým modelom posudzovania a interpretácie rizika liekov a vývoja limitov bezpečnosti. Salicyláty, najčastejšie vo forme kyseliny acetylosalicylovej (aspirínu) a neskôr potentnejšie pyrazolóny, boli dominujúce lieky proti bolesti, ako antipyretiká viac v prvej polovici minulého storočia, pričom prvé práce o riziku gastropatie, nefropatie a iných nežiaducich účinkoch (NÚL) sa objavili o viac ako päťdesiat rokov neskôršie. Pacient v prípade použitia aspirínu doposiaľ musí akceptovať relatívne vysoké riziko gastropatie, krvácania a množstvá klinicky závažných interakcií, ale napriek tomu na celom svete pretrvávajú vysoká spotreba aspirínu. Po období masívneho používania derivátov salicylanov a pyrazolónov v širokej praxi, viacero okolností a faktorov aktualizovalo požiadavku vyššej bezpečnosti liekov, čo bolo jedným z hlavných stimulov pre hľadanie nových molekúl s výhodnejšími vlastnosťami a vyššou antiflogistickou účinnosťou. Postupne sa síce dostali na trh nové liečivá typu derivátov kyseliny acetoctovej, indometacín známy ako prípravok INDOCID firmy MSD, diklofenak úspešný v mnohých liekových formách ako VOLTARÉN (Ciba), ďalej tolmetín, sulindak, ale hlavný problém gastro a renotoxicity tieto látky nevyriešili. Deriváty kyseliny propiónovej priniesli ďalšiu kvalitu vo forme mierneho zníženia gastrototoxicity, predovšetkým v minulosti ako ibuprofén, ktorý v rámci skupiny NSA patrí ako štandard s najnižším relatívnym rizikom (RR) pre hodnotenie gastropatie. Oxikamy – piroxikam, izoxikam, znamenali síce predĺženie účinku umožňujúce pohodlnejšie

podávanie jedenkrát denne, ale bolo to za cenu zvýšenia rizika gastro a nefrotoxicity.

Tým, že sa NSA postupne začali používať v terapii bežne sa vyskytujúcich syndrómov ako bolesť hlavy, horúčka, rôzne formy zápalu, dysmenorrhea, bolesti kĺbov a podobne avšak a viaceré z nich sa stali voľnopredajnými liekmi ako je ibuprofén, aspirín, diklofenak, naproxén, stále aktuálnejšou sa stávajú otázky percepcie rizika, monitorovania a nemenej dôležitým bodom je adekvátna interpretácia rizika. Existujúce riziko klasických NSA v minulom storočí jednoznačne nevyriešili ani nové semisynteticky upravené molekuly dobre známych látok, ako sú lyzín-salicylát, benorylát, diflunisal, aloxiprín, azapropazón a ďalšie desiatky novo upravených molekúl. V súčasnosti sa hodnotia prínosy nitrátov a nitrozlúčeniny klasických NSA (Lanas a spol. 1998)

Historicky nová etapa vo vývoji NSA sa začína prípravou selektívnych látok po identifikácii COX2. Medzitým už prišli do širokej praxe látky s nižším indexom gastrotoxicity, z ktorých najvyššiu popularitu získal nabumeton. V Taliansku koncom osemdesiatych rokov sa začal používať ako analgetikum-antiflogistikum nimesulid. Obe látky patrili medzi tzv. neutrálne NSA ako deriváty alkanónu, resp. sulfanilidu. Ich nižší iritačný účinok sa pôvodne vysvetľoval fyzikálnochemickými vlastnosťami, nízkym „trapingovým efektom“. Až neskôr, po potvrdení hypotézy, že COX2 je indukibilná pri zápale, sa dodatočne zistilo, že tieto látky patria medzi selektívnejšie pôsobiace na COX2 izoformu cyklooxygenázy, ako to na experimentálnej úrovni nezávisle deklarovali výsledky viacerých tímov (Masferrer a spol. 1990, 1992). Výsledkom cieľeného výskumu bola príprava špecifických inhibítorov COX2-coxibov.

Tieto liečivá predstavujú nielen novú etapu vo vývoji NSA z hľadiska bezpečnosti, cenovej hladiny za DDD, ale potvrdili súčasne starú pravdu o hodnotení rizika. Jedná sa predovšetkým o veľké investície do základného a klinického výskumu na podporu COX hypotéz, ktoré vytvorili jednu z ústredných tém medicínskeho základného a klinického výskumu. Na základe spektrálnych analýz

a ďalších analytických metód podarilo sa priestorovo definovať miesto selektívneho pôsobenia na molekule COX2. Viacerými metódami na úrovni in vitro a in vivo systémov možno určiť mieru špecificity a tým aj charakter predpokladaného účinku jednotlivých látok. Popri prvej látke na trhu celecoxibu je k terapeutickému dispozícii nateraz minimálne päť coxibov s porovnateľnými vlastnosťami (celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, etoricoxib). Po prvej vlně nekritického nadšenia z objavy „superbezpečných látok“ po publikovaní výsledkov dostatočne robustných štúdií CLASS (Silverstein a spol.), VIGOR (Bombardier a spol. 2000) zameraných na zhodnotenie rizika coxibov a diskusie na základe prác Wheltona a spol. (2002), Mukherji a spol. (2002), sa začali hľadať východiská na zhodnotenie prínosov tejto skupiny. Práce o potenciálnom kardiovaskulárnom a renálnom riziku revidujú možnosti uplatnenia nielen coxibov ale súčasne majú vplyv na oživenie permanentnej diskusie okolo celej skupiny NSA.

Postavenie coxibov v medicíne najlepšie definuje NICE (National Institute for Clinical Excellence) ako odporúčanie z Anglicka (Technology Appraisal Guidance 2001). Selektívne inhibitory COX2 vrátane coxibov sú v prvom rade indikované pre symptomatickú liečbu bolesti a stuhlosti pri reumatoidnej artritíde a pre krátkodobý manažment bolesti pri osteoartritíde.

Všetky NSA vrátane coxibov majú pri podávaní v terapeutických schémach nežiaduce účinky, ktoré je potrebné monitorovať. Významnou prednosťou coxibov je, že podstatne znížili gastrotoxicitu v porovnaní s neselektívnymi inhibítormi COX. U pacientov s vysokým rizikom vredovej choroby sú však kontraindikované, čo je vyjadrené v oficiálnych štandardizovaných informáciách od výrobcov, v súhrnoch charakteristických vlastností (SPC) pre jednotlivé registrované coxiby. U pacientov s anamnézou vredovej choroby, krvácania z gastrointestinálneho traktu, pri podávaní coxibov je potrebné zvažovať individuálne riziká a tesne monitorovať pacienta. Renálne riziko je porovnateľné

s neselektivnými NSA, napriek tomu, že prvé očakávania boli iné. Ďaleko zložitejšia je interpretácia kardiovaskulárneho rizika coxibov a nie je celkom jasné, ako riešiť situáciu formou odporúčania pre rizikovú skupinu starších pacientov s polymorbiditou. Závažnosť určitej formy kardiovaskulárneho rizika je nižšia pri používaní koxibov, ak sa podávajú pacientom s nízkym kardiovaskulárnym rizikom, pokiaľ sa hodnotí ich celkový prospech, ktorý je daný výrazne redukovaným gastrointestinálnym rizikom. U skupiny pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom podávanie koxibov na základe blokady tvorby prostacyklínu a pravdepodobne iných faktorov však znamená pre týchto chorých významné zvýšenie nebezpečenstva trombózy. Či je výhodnejšie podať pacientom s kardiovaskulárnym rizikom v tomto prípade nízke dávky aspirínu alebo tienopyridíny (tiklopidín, klopido-rel), zatiaľ nedokladovali špeciálne orientované štúdie a preto táto otázka zostáva otvorená pre ďalšie sledovanie. Coxiby nie sú vhodné pre použitie v gravidite a u malých detí pre nedostatok výsledkov cielených štúdií.

Cieľom poznámky v komentári o coxiboch bolo diskutovať staronový problém relatívnej bezpečnosti látok a hodnotiť riziko v kontexte s novými poznatkami.

V prvom rade pri hodnotení coxibov sa jednoznačne prejavil Weberov efekt (9), kedy u nových molekúl NSA v postmarketingovej fáze sa objavuje a monitoruje najviac ne-

žiaducich účinkov. Inými slovami po období entuziazmu a často aj nekritickom zvýrazňovaní pozitívnych vlastností tejto zaujímavej skupiny prechádzame obdobím hľadania potenciálnych rizík. Kritické práce o NÚL by nemali mať za cieľ diskreditovať jeden liek jednej skupiny za cenu ekonomického profitu podobnej látky, pretože tým klesá celkovo objektivita hodnotenia rizika. Monitorovanie rizík, ktoré sa v súčasnosti v rámci EÚ stále viac presúva na výrobcu počnúc od predregistračnej prípravy dokumentácie po postmarketingovú fázu farmakovigilancie formou PSUR nemôže uspokojiť očakávané zvýšené nároky na vytvorenie nových bezpečnostných limitov.

Literatúra

1. Tegzová a spol. Nežádoucí účinky léků používaných v revmatologii a základní principy jejich bezpečnosti – II. biologické léky, kortikosteroidy, antiprotika. V tisku.
2. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Bossi Ferraz M, Hawkey ChJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 343: 1520–1528.
3. Lanus a spol. Effects of Nitrate and prophylactic aspirin on upper gastrointestinal bleeding: a retrospective case control study. *J. internat. Med. research*, 1998; 26: 120–28.
4. Masferrer JL, Seibert K, Zweifel B, Needleman P. Endogenous glucocorticoids regulate an inducible cyclooxygenase enzyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992; 89: 3917–3921.
5. Masferrer JL, Zweifel BS, Seibert K, Needleman P. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 1375–1379.
6. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*, 2001; 964–959.
7. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. Gastrointestinal toxicity with celecoxib 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.
8. Anonymus. Improved ADR Reporting. WHO Pharmaceuticals Newsletter, No 1, 2004.
9. Weber JCP. Epidemiology of adverse react to nosteroidal antiinflammatory drugs. *Adv. Inflam. Res.* 1984; 6: 1–7.
10. Whealton a spol. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomised controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am. J. Ther.* 2001; 8: 85–95.

V ďalšom období nevyhnutne musí vyústiť v tesnejšiu kooperáciu vo farmakovigilancii za aktívnej účasti používateľa liekov počnúc od farmaceuta, lekára končiac u pacienta, kde sa formuluje vzájomný vzťah a miera compliance – optimálneho používania, ktorá v konečnom dôsledku rozhoduje o výsledkoch farmakoterapie (Anonymus 2004).

Pre vytvorenie limitov bezpečného používania NSA sú potrebné relevantné informácie a šírenie nezávislých informácií, ktoré rozhodujúcou mierou prispievajú k vytvoreniu podmienok kvalitnej farmakoterapie. V tom je aj základná úloha klinickej farmakológie a farmácie.