

EULAR 2003

COX-2 gátlás: véget vet a fájdalomnak és új távlatok a klinikai alkalmazásban

Fájdalom, fájdalomcsillapítás, COX-2 gátlás aktuális kérdéseiről sok szó esett az EULAR-on Az MSD szimpoziumát a portugál *J. Pereira da Silva* vezette. Rajta kívül *A. Moore* (Oxford), *R. Sinatra* (Yale Egyetem USA.), *M. Lema*, (Buffalo USA) tartott előadást.

Felmérések szerint a fekvőbeteg ellátásban nem csillapítják hatékonyan a fájdalmat. Egy nagyszabású, brit kórházak belgyógyászati és sebészeti osztályain elvégzett felmérés kimutatta, hogy a betegek harmada szinte állandóan fájdalommal küszködött, 40%-uknak kérniük kellett a fájdalomcsillapítót. A jelentős sebészeti beavatkozások többsége erős fájdalommal jár.

Mindez nem csupán a fájdalomcsillapítás módszereire vezethető vissza. Az i.m. injekciókkal végzett, valamint az epidurális illetve betegvezérelt fájdalomcsillapítás hatékonyságát elemző nagyszabású, tanulmány szerint a betegek tetemes hányada érez közepes erősségű fájdalmat nyugalomban és mozgáskor; míg a betegek jelentős kisebbségének heves a fájdalma. A hatékony fájdalomcsillapítás a gyermekgyógyászatban sem megoldott. Egy svédországi felmérés szerint nagy forgalmú gyermeksebészeti osztályokon jobb a helyzet – vagyis a fájdalomcsillapítás hatékonysága az ápolási szolgáltatás színvonalának függvénye. Az ápolási tevékenységre kötelező protokollokat előírva hatékonyabbá tehető a fájdalomcsillapítás. Ezzel a módszerrel az ellátás költségei is csökkenthetők. Ez részben a kórházi ápolás időtartamának rövidülésére vezethető vissza. Megfelelő ápolási protokoll esetén az egynapos sebészeti ellátásra felvett betegek közül kevesebben térnek vissza, illetve keresik fel háziorvosukat postoperatív fájdalom miatt.

Az idült fájdalom úgyszintén mindennapos panasz. Gyakori a krónikus hát- és nyakfájdalom, valamint az ízületi gyulladás okozta panaszok – ezekkel az időskorúak akár 20-30%-a küszködik. Skóciai felmérés szerint az idült (több mint 3 hónapja, csillapítatlanul fennálló) fájdalommal élők intenzív fájdalmat és/vagy nagyfokú mozgáskorlátozottságot panasznak. A lumboscialgia a betegek 80%-át jelentősen akadályozza szokványos tevékenységeik elvégzésében.

Az említett idült kórkepek rendkívül költségesek. Függetlenül attól, hogy hol és mikor végezték őket, az egészségügy-gazdasági vizsgálatok mind milliárdos költségeket mutatnak ki. A lakosság előregedésével párhuzamosan egyre nő az idült, fájdalmas kórkepekben szenvedők részaránya, ezért nélkülözhetetlen a jelenlegieknél tökéletesebb és hatékonyabb gyógyszerek és gyógy módok alkalmazása.

A rofecoxib megbízhatóan csillapítja az idült fájdalmat

Két randomizált, aktív-kontrollos, 1925 betegen elvégzett klinikai vizsgálat során a rofecoxib rövid időn belül és hatékonyan csillapította a térdízületi osteoarthritis okozta fájdalmat. A VACT-1 és -2 vizsgálatok (VIOXX(tm) Acetaminophen Celecoxib Trials) résztvevőit random válogatással sorolták a bevezető kimosási periódus letelte után 12,5 vagy 25 mg/nap rofecoxibbal, 200 mg/nap celecoxibbal vagy 4 g/nap paracetammal kezelt csoportok valamelyikébe. A két vizsgálat felépítése és módszerei azonosak voltak. Mind a kettő a WOMAC (Western Ontario MacMaster) osteoarthritis index és a PGART (Patient Global Assessment of Response to Therapy) segítségével értékelte a terápiás hatást a 6 hetes kezelés befejezésekor.

A 6. hét végére a 25 mg/nap dózisban adagolt rofecoxib a celecoxibnál (200 mg/nap) szignifikánsan ($p < 0,01$) hatékonyabban enyhítette az ízületi fájdalmat és merevséget, továbbá fokozta a betegek fizikai funkcióképességét;

A fájdalom, ízületi merevség és fizikai funkcióképesség javítása terén a rofecoxib 12,5 mg-os napi dózisa a 6. hét végén egyenértékűnek bizonyult a celecoxib 200 mg-os napi adagjával;

A 6. hét végére mindkét szelektív COX-2 gátló a 4 g/nap dózisban adott paracetamolnál szignifikánsan ($p < 0,01$) hatékonyabban enyhítette a fájdalmat és az ízületi merevséget, illetve fokozta a fizikai funkcióképességét.

A 6 hetes terápiás időszak végéig a 25 mg/nap rofecoxibot szedő betegek szignifikánsan nagyobb hányada reagált megfelelően vagy kiemelkedően a kezelésre, mint a 200 mg/nap celecoxibot szedőké

Hosszú távú előnyök. Egy 12 hónap időtartamú, a rofecoxib és a nagy dózisú (3×50 mg/nap) diclofenac-kezelés hatékonyságát osteoarthritis betegekben összehasonlító vizsgálat 2 éves kiterjesztése során nem csökkent a rofecoxib – már a kezelés kezdeti szakában megmutatkozó – kedvező hatása A 25 mg/nap dózisban adagolt rofecoxib nem csak osteoarthritisben, hanem más, idült fájdalommal járó kórkepekben – például RA-ben is hatásosnak bizonyult.

RA és krónikus derékfájás kezelése. A rheumatoid arthritis betegekben elvégzett III. fázisú klinikai vizsgálatok során megfelelő volt az 1×25 mg/nap dózisban adagolt rofecoxib klinikai hatékonysága. Egy 306 betegen elvégzett nemzetközi vizsgálat során 1×25 mg/nap rofe-

coxib hatására szignifikánsan csökkent az érzékeny vagy fájdalmas ízületek száma. A rofecoxib hatása mind a betegek, mind kezelőorvosai véleménye szerint szignifikánsan ($p < 0,001$) felülmúlta a placebo-kezelését. Az ACR kritériumok alapján értékelve is hatékonyabbnak bizonyult a placebo-készítménynél ($p = 0,05$); hatékonysága a naproxenéhoz (2×500 mg/nap) volt hasonló.

Két, egyenként 4 hetes vizsgálat során a rofecoxib 25 vagy 50 mg/nap dózisa szignifikánsan enyhítette a lumboschialgiát. E vizsgálatok egyikében rofecoxibbal kezelt betegcsoportban szignifikánsan nagyobb volt a megfelelő, kiemelkedő terápiás hatásról beszámoló betegek részaránya.

A kronikus fájdalomra kifejtett hatást összefoglalva: a 25 vagy 50 mg/nap dózisban adagolt rofecoxib hatásait placebo-, illetve aktív-kontrollos vizsgálatokkal értékelték osteoarthritis, rheumatoid arthritis, valamint idült lumboschialgiás betegeken. A felsorolt betegcsoportok kezelése során szerzett tapasztalatok egybehangzóan tanúsítják, hogy a rofecoxib rövid idő alatt, hatékonyan és tartósan enyhíti a fájdalmat; hatáserősségét tekintve legalább is egyenértékű a hagyományos NSAID-okkal és a többi COX-2 gátlóval.

A rofecoxib hatása a heveny fájdalom csillapításában

A rofecoxib kezelés előnyeit a különféle műtéti beavatkozásokkal kezelt betegeken elvégzett kontrollos vizsgálatok meggyőzően bebizonyították.

Szájsebészeti beavatkozások. Egy közelmúltban befejeződött placebo-kontrollos vizsgálat során az egyszerű, 50 mg-os dózisban adott rofecoxib hatása felülmúlta az ismételt adagolt oxycodon/paracetamol (OPC) kombinációt a harmadik nagyörlőfog szájsebészeti eltávolítása okozta fájdalom csillapításában. A vizsgálat résztvevőit random válogatással sorolták a az 1 \times 50 mg rofecoxibbal ($n=121$), OPC kombinációval vagy placebo-készítménnyel ($n=30$) kezelt csoportokba. A kezelés célja a legalább két 3. nagyörlő eltávolítását követő fájdalom csillapítása volt. A betegek által regisztrált fájdalomintenzitás-pontszámok tanúsága szerint a rofecoxib fájdalomcsillapító hatása rövid időn belül jelentkezik, illetve a maximális hatása következetesen hosszabb ideig érvényesült.

Hallux valgus műtét. Egy új keletű placebo-kontrollos vizsgálat tapasztalatai szerint a rofecoxib hatékonyan csillapította a (helyi érzéstelenítésben végzett) hallux valgus műtét okozta fájdalmat. A rofecoxib fájdalomcsillapító hatása még a gyógyszer bevétele után 24 órával is viszonylag erőteljesen érvényesült.

Pre- és perioperatív alkalmazás. Rofecoxib adásával egészen a beavatkozás napjáig csillapítható a műtetre váró betegek fájdalma. E sajátosságát tekintve alapvetően különbözik a hagyományos NSAID-októl; az utóbbiak szedését ugyanis a vérzéses szövődmények kockázatának lehető legnagyobb mértékű csökkentése érdekében bizonyos idővel a műtét előtt abba kell hagyni. A betegek szá-

mára is több szempontból előnyös, hogy egészen a műtét napjáig szedhetik a rofecoxibot.

Egyenes fájdalomcsillapító hatás érvényesül a műtétet közvetlenül megelőző napokban. Ez különösen az arthritis-es betegek számára nagy előny, az NSAID elhagyása után ugyanis gyakran "fellángol" az ízületi gyulladás.

A rofecoxib csökkenti a postoperatív fájdalomcsillapításra adott opiátok dózisszükséglete. És csökkenti a gyógyulást hátráltató mellékhatásai kockázatát.

Mindez azért lehetséges, mert a rofecoxib szelektív COX-2 gátló és ezért nem fejt ki erőteljes thrombocytá-aggregációt gátló hatást. Ennélfogva a rofecoxib egészen a műtét napjáig adható anélkül, hogy emiatt fokozódna az intra- és postoperatív vérzéses szövődmények kockázata.

Arthroscopos műtétek. 60 arthroscopos térdműtetre kerülő betegnek a preoperatív szakban adott rofecoxib nagyobb mértékben ($p < 0,001$) csökkentette a postoperatív szakban szükséges kábító fájdalomcsillapítók dózisszükségletét, mint ha ugyanezt a dózist 1 órával a műtét után adták volna. Ez az empirikus megfigyelés amellel szól, hogy a rofecoxibot a műtét előtt adva javítható a fájdalomcsillapító hatás minősége. Ennek feltehetően az az oka, hogy a COX-2 aktivitás preemptív gátlása mélyrehatóbban függeszti fel a fájdalom-ingerületek centrális és perifériás feldolgozását, mint ha csak a műtét után adnak rofecoxibot.

Hasüregi műtétek. A preoperatív szakban adott rofecoxib opiát-szükségletet csökkentő hatását jelentős hasüregi műtéttel kezelt nőbetegeken bizonyították ($n=25$). A placebo-csoporthoz képest, a műtét előtt szájon át adott rofecoxib 25 mg-os dózisa 33%-kal, az 50 mg-os dózis 44%-kal csökkentette a postoperatív szakban a beteg által vezérelt fájdalomcsillapítás során felhasznált intravénás morfinadagot. A kábító fájdalomcsillapító adagjának csökkenésének köszönhetően kisebb mértékű volt a légzésfunkció hanyatlása és az erő kifejtéskor jelentkező fájdalom is mérséklődött.

Térdízületi protézis-beültetések. A műtéti előkészítés során adott rofecoxib a beavatkozás napján a placebónál szignifikánsan hatékonyabban csillapította fájdalmat 100 betegen szereztek tapasztalatokat. A műtét előtt, 50 mg dózisban adott rofecoxib kb. 33%-kal csökkentette a postoperatív szakban epidurálisan adott fájdalomcsillapító dózis-szükségletét. Ez idő alatt mindössze 6% – míg a placebo-csoportban 31% – volt az opiát okozta émelygés gyakorisága.

Egy placebo-kontrollos vizsgálat során 100, elektív térdízületi protézis-beültetéssel kezelt betegen tanulmányozták a 3 nappal a műtét előtt elkezdett, ötnapos rofecoxib kezelés (25 mg/nap) hatásait. Az aktív szerrel kezelt csoportban mért vérvesztés nem volt nagyobb a placebo-csoportban mértnél. A rofecoxib szelektív COX-2 gátló, gyakorlatilag nem befolyásolja a thrombocyták működését, ezért preoperatív alkalmazása nem fokozza az intra- vagy postoperatív vérzéses szövődmények kockázatát.

A rofecoxib tápcsatornai biztonságossága

A VIGOR vizsgálat eredményei szerint 50 mg/nap rofecoxibot szedő betegekben a tápcsatorna felső szakaszán kórismézett szövődmény kockázata csupán a fele volt a 2×500 mg naproxennel kezelt csoportot fenyegetőnek.

A tápcsatornai biztonságosság tekintetében három szempontból is előnyösebbnek találták a rofecoxibot a hagyományos NSAID-okkal szemben:

1. A kezelés elkezdésekor rizikófaktorokkal nem terhelt betegpopulációban a naproxennel kezelhető kórismézett szövődmények előfordulása.
2. A rofecoxib a tápcsatorna alsó szakaszát sem károsítja. A VIGOR vizsgálat során 12 hónapon keresztül rofecoxibbal kezelt csoportban 54%-kal alacsonyabb volt a jelentős mellékhatások gyakorisága, mint a naproxennel kezeltben. A rofecoxib ezen előnyös tulajdonsága már néhány havi kezelés után megmutatkozott.
3. A súlyos tápcsatornai szövődmények (perforatio, fekélyképződés, vérzés a tápcsatornában bárhol) kockázata sokkal alacsonyabb volt rofecoxib adásakor, mint más NSAID alkalmazása esetén.

A rofecoxib szív-érrendszeri tolerálhatóságát tovább tanulmányozzák. A legfrissebb, Alzheimer kóros betegek eredményein elvégzett elemzések szerint 36 hónapos rofecoxib kezelés során a súlyos cardiovascularis reakciók halmozódó kockázata nem különbözött a placebo-csoportban észlelttől.

Tényalapú betegellátás: különbségek a fájdalomcsillapítók elmélete és gyakorlata között

Ma már számos hatékony fájdalomcsillapító közül választhatunk és fokozható az egyes készítmények hatékonysága, ha egyszerű, kipróbált kombinációkként adjuk őket. Figyelemre méltó előrelépés az egyszeri adagban is hosszabb hatástartamú szerek, például a rofecoxib kifejlesztése. Az elegendően hosszú hatástartam fontosságát a heveny fájdalmak csillapításában csak nemrégiben ismerték fel és csak nemrég határozták meg szükséges időtartamát.

Hiába állnak rendelkezésre hatékony fájdalomcsillapítók, ez a tény önmagában még nem biztosíték arra, hogy valóban hatékonyan alkalmazzák is ezeket a szereket. Ez a kritika minden olyan országra érvényes, ahol a fájdalomcsillapítás színvonalát és módszereit módszeres ellenőrzésnek vetették alá. Az egyes országokon belül is jelentős azonban a különbség a heveny fájdalom csillapításában tanúsított szakértelem terén. A reális cél – vagyis a fájdalommentes kórházi ellátás – elérésének előfeltétele, hogy feltérképezzék a legsikeresebb klinikai központok működési elveit, majd megtalálják a módját, miként lehet ezeket (a helyi viszonyokra alkalmazva) meghonosítani más intézetekben is. Erélyes, összehangolt és módszeres erőfeszítéssel kell elérni, hogy a fájdalomcsillapítás gya-

korlatának színvonala felérjen az adható fájdalomcsillapítók hatékonyságával – ezek a szerek ugyanis számtalan szenvedő életét lennének képesek jobbra fordítani.

Új távlatok a COX-2 enzim szelektív gátlásának klinikai hasznosításában

A COX-2 enzim (kór)élettani jelentőségét tanulmányozó intenzív és szerteágazó kutatások a szelektív COX-2 gátlók klinikai alkalmazásának több új, lehetséges területét azonosították.

Alzheimer-kór. A COX-2 idegsejtekben kimutatott, felfokozott expressziója alapján feltételezték, hogy szelektív COX-2 gátlókkal esetleg kedvezően befolyásolható az Alzheimer-kór (AD). Ezt a várakozást több epidemiológiai vizsgálat eredményei is alátámasztották, ezek ugyanis azt tükrözték, hogy a hosszan tartó NSAID-kezelés mérsékelheti a klinikai AD kialakulásának kockázatát. A kontrollós klinikai vizsgálatok azonban nem szolgáltatottak bizonyítékot arra, hogy az AD tüneteinek jelentkezése után a szelektív COX-2 gátlók kedvezően befolyásolnák a betegség körlefordulását.

Rákbetegség kemoprevenciója. Több, egymástól független kutatási eredmény szól amellest, hogy a COX-2 enzim közreműködik a vastagbélrák kialakulásában. Ebben a körképben is felmerülhet, hogy szelektív COX-2 gátlók adásával talán megelőzhető a vastagbélrák kialakulása. A preventív hatás lehetséges mechanizmusai többek között a daganatsejtek apoptózisának serkentése és az érújdonképződés gátlása.

Egészséges egerekben például rofecoxib adásával megakadályozható a rákos polypok kialakulása. Hasonlóképpen, az áttétes vastagbélrák egér-modelljében a rofecoxib számottevően meghosszabbította a kísérleti állatok túlélését. A szelektív COX-2 gátlók egérben bizonyítottan megakadályozzák az áttétképződést, sőt familiáris adenomatosus polyposisban is csökkentik a bélpolypok számát.

A felsorolt megfigyeléseken alapul az az izgalmas, ámde ezidáig bizonyítatlan feltevés, miszerint a szelektív COX-2 gátlók a rákbetegség kemoprevenciójára is alkalmasnak bizonyulhatnak. További gond, hogy még ha kontrollós vizsgálatokkal bizonyítják is ennek megalapozottságát, a szelektív COX-2 gátlókkal végzett profilaxis a gyakorlatban nem feltétlenül megvalósítható. A lakosság egészére kiterjesztett preventív program keretében – a rizikóstatusz szerinti besorolás alapját képező jelenlegi ismereteink alapján – számos olyan beteget is kezelni kellene, akik e nélkül sem betegednének meg vastagbélrákban. A szelektív COX-2 gátlók e javallat alapján történő alkalmazása több évtizedes kutatómunkával összegyűjtött adatok szükségesek.

A csontszövet épségének megóvása. Egéren végzett kísérletek eredményei alapján a szelektív COX-2 gátlók előrehaladott rákbetegségben is kifejtenek további, nagy jelentőségű hatásokat. A rákos fájdalom javarészt csont

eredetű daganatáttek okozzák. A fájdalom létrejöttében szerepet játszik a COX-2 enzim felfokozott expressziója illetve a csont daganatsejtes beszűrődés okozta pusztulása. Egy, a fejlesztés kísérleti stádiumában lévő szelektív COX-2 gátlót daganatsejt-beültetéssel kezelt egereken teszteltek. Megállapították, hogy a szelektív COX-2 gátlóval kezelt állatok kevesebbszer függesztik fel tevékenységüket nyugalmi, illetve mozgáskor jelentkező fájdalom miatt. A tumormassza mennyiségének csökkenését, az osteoclast-képződés fokozódását és a csontszerkezet fennmaradását is megfigyelték.

Migrain. A rofecoxib migraines betegekben elvégzett tájékozódó jellegű vizsgálatok során is hatásosnak bizonyult. Ez a tény többek között azt jelzi, hogy a rofecoxib átjut a vér-agy gáton és farmakológiai hatás kiváltásához elegendő szöveti koncentrációt ér el az agyban. Egy kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálat során 537, legalább egy alkalommal középsúlyos-súlyos migraines rohamot átélt beteget kezeltek 25 vagy 50 mg egyszeri dózisban adott rofecoxibbal. A rofecoxib mindkét tesztelt adagja 30 percen belül, a placebo-kezeléshez képest szignifikáns mértékben enyhítette, illetve megszüntette a fejfájást

Az MSD „zárt ülésén” C. Patrono (Róma) Cyclooxygenasék klinikai jelentőségéről beszélt

A cyclooxygenase két legalaposabban feltárt izoenzimje, a COX-1 és COX-2 ugyanazt a reakciót, nevezetesen az arachidonsav-prostaglandin H₂ átalakulást katalizálják. Ez a reakció a fontos biológiai aktivitást hordozó prostanoidok (pl. PGE₂) és a thromboxan (TX) A₂ bioszintézisének első lépése. Ezek a vegyületek számos kórélettani folyamatban töltenek be lényeges szerepet, többek között a gyulladási reakcióban, a tápcsatorna hámborításának megóvásában és a fekélyképződésben, az érújdonszövetképződésben és a carcinogenezisben, a véralvadás és a thrombosis folyamataiban, a vese vérkeringésének szabályozásában, illetve a vesebetegségek prog-

ressziójában. Mindezek alapján egyáltalán nem meglepő, hogy a COX-izoenzim aktivitását gátló gyógyszerek számos betegségben egyidejűleg fejtenek ki kedvező és kedvezőtlen hatásokat.

Miért létezik többféle COX-izoenzim? Bár erre a kérdésre egyelőre még nincs válasz, bizonyos, hogy nem különbözik az izoenzim subcelluláris elhelyezkedése, illetve együttműködése. A COX-2 többféle szubsztrát – többek között arachidonsav észterek és amidok – oxidálására képes, mint a COX-1. A COX-2 a cannabinod-receptor ligandokat, a 2-arachidonoylglycerint és az anandamint glyceryl-prostanoidokká oxidálja. Ezek, a hagyományos prostaglandinokétól eltérő receptor-szelektivitású és biológiai felezési idejű vegyületek stabil prostanoid prekursorok lehetnek.

A kis dózisban adagolt aspirin (a thrombocytá COX-1 specifikus gátlószere) és nagy szelektivitású COX-2 gátlók (pl. rofecoxib) hatásainak tanulmányozása a klinikumban is hasznosítható lehetőséget kínál a COX-függő hatások – legalább egy részének – különválasztására. Mindazonáltal, a thrombocytá COX-1 véralvadásban betöltött szerepe miatt a kis dózisú aspirin-kezelés nem csak várható előnyökkel jár, hanem a vérzéses szövődmények veszélyével is fenyeget, ezért nem alkalmazható széles körben. Hasonlóképpen, a COX-2 is fontos szerepet tölt be bizonyos élettani folyamatokban (pl. a veseműködésben) emiatt az életes kor és az intravasculáris volumenhiány korlátozzák COX-2 gátlók dózisát és alkalmazásuk időtartamát.

A COX-1 közelmúltban azonosított változata a COX-3. Erre az izoenzimre az előbbiéhez képest korlátozott expresszió, csökkent enzimaktivitás és fokozott inhibitor-érzékenység jellemző (például diclofenacra és paracetamolra). Mindazonáltal, egyelőre nem ismert, hogy klinikai szempontból lényeges-e a COX-3 expressziója, illetve működésének gyógyszeres gátlása.