

Koxiby po 15 letech: jsme již schopni přiznat chyby?

MUDr. Martin Hála, PhD.

„Je-li předkládaná teorie v rozporu se zjištěnými fakty, tím hůř pro fakta.“ (neznámý autor)

Úvod

Všichni, kteří se ve své lékařské praxi zabýváme léčením bolesti, máme v živé paměti masivní vzestup popularity preparátů ze skupiny selektivních inhibitorů COX-2 (koxibů), stejně jako jejich náhlý ústup ze scény. Na základě několika velkých studií, jejichž výsledky se staly materiálem pro nesčetné analýzy, byly u koxibů doplněny bezpečnostní informace a byla přehodnocena indikační doporučení. V září 2004 firma Merck „dobrovolně“ stáhla z trhu preparát Vioxx (rofecoxib), když podnětem pro tento krok bylo rozhodnutí americké lékové agentury FDA o vydání veřejného zdravotního doporučení, které informovalo o nežádoucích účincích rofecoxibu a stanovilo jeho nové kontraindikace.

Tyto nové kontraindikace a doporučení jsou známy a přinesly logicky návrat „starých“ - tzv. neselektivních antiflogistik, jež nesou (vedle nežádoucích účinků společných s koxiby) řadu specifických, zejm. gastrointestinálních nežádoucích účinků a rizik. Je návrat k užívání rizikovějších léků opravdu poselstvím provedených studií? Jsou závěry státních zdravotních úřadů opravdu podloženy daty z provedených studií nebo jen opakují to, co se od nich očekává? Jaké byly vlastně výsledky klíčových studií? A jaký byl jejich design? Odpovědi jsou často překvapivé.

Protože jen málokdo z lékařů si mohl dovolit investovat svůj čas a energii do studia enormního množství dat, které přinesly koxibové studie v letech cca 2000–2005, dovoluji si zde předložit malé ohlédnutí po vlivných studiích té doby. V tabulce č.1 je chronologicky uvedeno 10 studií, které byly pro další vývoj pohledu na koxiby nejvýznamnější a které jsou v tomto článku zmíněny.

Text je veden snahou o maximální stručnost, avšak se zachováním nezbytných podrobností. Ke každé studii je připojen (graficky odlišený) komentář autora.

1. The Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study (CLASS)

(Gastrointestinal Toxicity With Celecoxib vs Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis)

Tato dlouhodobá, multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená studie byla jednou z prvních studií porovnávajících selektivní inhibitory COX-2 a tradiční nesteroidní antiflogistika. 7968 pacientům s výše uvedenými diagnózami byl náhodně přidělen jeden z léčebných režimů: celecoxib 2 x 400 mg, ibuprofen 3 x 800 mg nebo diclofenac 2 x 75 mg denně. Ze souběžné medikace byla vyloučena všechna ostatní nesteroidní antiflogistika a chronické podávání antiulcerózních preparátů. Kortikoidy a acetylsalicylová kyselina (ASA) z důvodu kardiovaskulární prevence byly v medikaci povoleny. Z výsledků vybírám:

- Dvojnásobná incidence komplikací „horního GITu“ ve skupině „tradičních NSAID“,
- Trojnásobná incidence ve skupině „tradičních NSAID“, v podskupině pacientů, kteří neužívali ASA,
- Ve skupině „tradičních NSAIDs“ vyšší počet i jiných komplikací (krváčení mimo GIT, elevace dusíkatých látek, elevace transamináz.)
- Incidence IM i kombinovaných produktů „kardiovaskulární příhody“ a „cerebrovaskulární příhody“ byla stejná v obou skupinách a nelišila se ani mezi podskupinami (užívání / neužívání ASA).

► Tedy stejné riziko kardiální, nižší riziko gastrointestinální – ve prospěch koxibů, a to i přes dlouhodobé podávání supramaximální dávky celecoxibu.

| Tabulka č.1: Přehled uvedených studií | | | | |
|--|---------------|----------------|---|-----------------|
| D: dlouhodobá, M: multicentrická, R: randomizovaná, E: retrospektivní, S: srovnávací, P: placebem kontrolovaná, Z: dvojitě zaslepená | | | | |
| Rok publikace | Zkratka názvu | Počet pacientů | Srovnávání | Charakteristika |
| Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis | | | | |
| 2000 | CLASS | 7968 | Celecoxib x Ibuprofen x Diclofenac | M-R-S-Z |
| Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis | | | | |
| 2000 | VIGOR | 8076 | Rofecoxib x Naproxen | D-M-R-S-Z |
| Efficacy and safety of the COX-2 inhib. parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery | | | | |
| 2003 | | 462 | Valdecoxib/Parecoxib x placebo | M-R-P-Z |
| Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial | | | | |
| 2004 | TARGET | 18325 | Lumiracoxib x Naproxen x Ibuprofen | M-R-S-Z |
| Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. | | | | |
| 2005 | APPROVe | 2586 | Rofecoxib x placebo | D-M-R-P-Z |
| Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. | | | | |
| 2005 | | 1671 | Valdecoxib/Parecoxib x placebo | M-R-P-Z |
| Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. | | | | |
| 2005 | APC | 2035 | Celecoxib x placebo | D-M-R-Z |
| Risk of myocardial infarction in patients taking COX-2 inhibitors or conventional NSAIDs: population based nested case-control analysis. | | | | |
| 2005 | | 95 567 | Pacienti s prvním prodělaným IM proti kontrolám | E-S |
| Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with OA and RA: a randomised comparison. | | | | |
| 2006 | MEDAL | 33 302 | Etoricoxib x diclofenac | D-M-R-S-Z |
| Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. (Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration). | | | | |
| 2013 | CNT | 353 809 (!) | Meta-analýza 754 studií | E-S-P |

2. Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR)

(Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with RA)

Tato dlouhodobá, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie měla za primární cíl porovnat výskyt komplikací „horního GITu“ (ulcerace, perforace, obstrukce, krvácení) u pacientů s revmatoidní artritidou. Zařazení byli pacienti starší 50 let (a pacienti starší 40 let s dlouhodobým užíváním kortikoidů), vyřazení byli pacienti užívající acetylsalicylovou kyselinu.

Ve skupině „lěčené“ (4047 pac., rofecoxib 50mg 1x denně) se vyskytla příhoda v „horním GITu“ 2,1x / 100 pacientů a rok, z toho vážných komplikací 0,6x / 100 pacientů a rok). Ve skupině kontrolní (4029 pac., naproxen 500mg 2x denně) se vyskytla příhoda v „horním GITu“ 4,5x / 100 pacientů a rok, z toho vážných komplikací 1,4x / 100 pacientů a rok). Relativní riziko bylo 0,5 (p<0,001), resp. 0,4 (p=0,005).

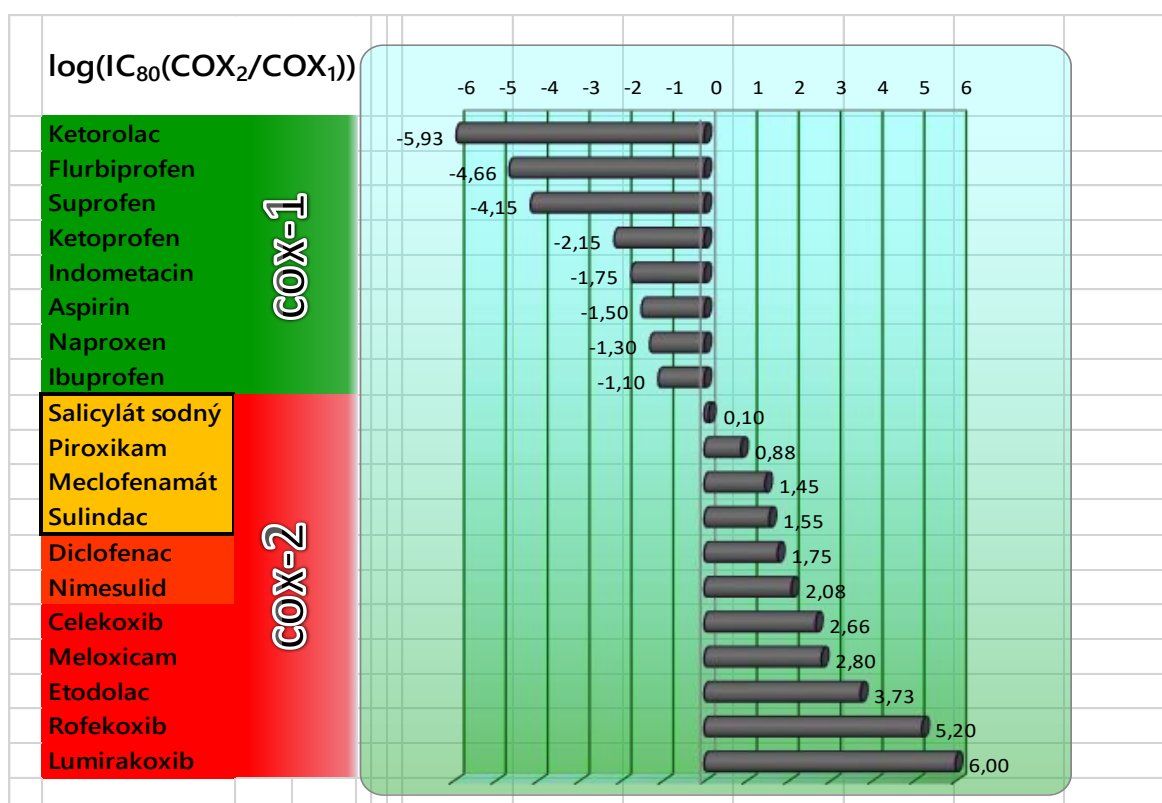
Ve studii VIGOR byla vyhodnocována i problematika trombogenního potenciálu inhibitorů COX-2. Sledována byla incidence vážných kardiovaskulárních trombotických příhod (náhlá smrt, fatální/nefatální infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, ischemická CMP, TIA a periferní venózní a arteriální trombozy).

U žádné z komplikací periferních ani u žádné z komplikací CNS nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl ve výskytu. Mezi příhodami kardiálními pouze jeden z parametrů dosáhl signifikantního rozdílu, a to výskyt nefatálního IM: ve skupině rofecoxibu byla jeho incidence 0,4 %, ve skupině s naproxenem 0,1 % (relativní riziko 4). Celková mortalita i mortalita z kardiovaskulárních příčin byla v obou skupinách obdobná. Oba studované léky byly také srovnatelně účinné.

- ▶ Závěr studie konstatuje nezvýšenou mortalitu v koxibové skupině.
- ▶ Méně než poloviční výskyt komplikací "horního GITu" ve skupině s rofecoxibem.
- ▶ Nefatální IM je jediným ze základních sledovaných parametrů, který dosáhl signifikantního rozdílu ve výskytu (18:4). Díky němu dosáhly statistické významnosti i kombinované parametry „všechny kardiální příhody“ (28:10) a „všechny kardiovaskulární trombotické příhody“ (45:19). Často citovaný závěr studie „podávání rofecoxibu zvyšuje výskyt vážných kardiovaskulárních trombotických příhod“ proto nelze označit jinak než jako nepřesný a nepodloženě generalizující.

Pro pochopení možného "protektivního" působení naproxenu je třeba podrobnějšího výkladu mechanismu účinku NSAIDs: nesteroidní antiflogistika jsou tradičně dělena na „neselektivní“ a „selektivní“, aby se zdůraznila převaha schopnosti inhibice COX-2 u preparátů selektivních (koxibů). Ve skutečnosti je tento pohled chybný, protože poměr mezi inhibicí COX-1 a COX-2 je u každého antiflogistika jiný a jednotlivé preparáty v tomto ohledu tvoří kontinuum. Názorně to zobrazuje graf č.1.

Porovnáme-li rofecoxib s IC_{80} 270 a naproxen s IC_{80} 0,7, vidíme, že jejich selektivita je přesně opačná: naproxen je mírně selektivní ke COX-1 (!) Vzhledem k tomu, že ze studie byli vyloučeni pacienti užívající aspirin, je zřejmé, že rofecoxibová skupina neposkytuje žádnou antiagregační prevenci případných trombotických příhod, naproxenová skupina toto do určité míry poskytuje a to přímo prostřednictvím „kontrolního“ preparátu (!) Přestože naproxen není primárně určen a užíván k účelu zajištění antiagregace, jeho selektivita (jen o málo nižší než u aspirinu) a jeho dlouhý biologický poločas zajišťují stabilní a klinicky významnou (byť reverzibilní) blokádu destičkové COX-1.



Graf č.1: Selektivita k izoformám COX u jednotlivých preparátů (podle volně dostupných zdrojů)

Závěrečná poznámka: preparáty, které vykazují afinitu k izoformě COX-2, ale pouze v řádu jednotek (nikoli deseti- či stonásobků), bývají nazývány „preferenční“. Nejčastěji tak bývá označován nimesulid, příp. meloxicam. Nelze nevidět, že právě nimesulid má v pořadí selektivity za sousedy diclofenac (nejvíce selektivní z tzv. tradičních NSAID) a celecoxib (nejméně selektivní z koxibů). Tato skutečnost jen podtrhuje nesmyslnost historicko-didaktického dělení NSAID (ve vztahu k COX-2) na „selektivní“ a „neselektivní“. Tato mylná, zjednodušená představa je však podkladem pro design většiny studií.

3. Efficacy and safety of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery

Obávaný protrombogenní potenciál selektivních COX-2 inhibitorů byl podroben zkoumání v zátěžové situaci koronární revaskularizace: Ott et al. v roce 2003 provedli randomizovanou, multicentrickou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii, kde zkoumaným lékem byl valdecoxib (a jeho intravenózní forma parecoxib). 40mg parecoxibu bylo aplikováno časně po extubaci pacienta a pak pravidelně po 12 hodinách, minimálně 3 dny. Následovalo p.o. podávání 40mg valdecoxibu, také po 12 hodinách, při celkové době podávání 14 dnů.

Mezi vstupní kritéria byl zařazen: věk do 77 let, BMI do 40, tělesná hmotnost nad 55 kg. EF LK minimálně 35%, kompenzovaný krevní tlak. Vyřazení byli pacienti podstupující urgentní výkon, pacienti s významnými orgánovými dysfunkcemi, abusem psychotropních látek v anamnéze a operanti s mimořádně nepříznivým perioperačním průběhem.

Celkem bylo hodnoceno 462 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 2:1 ve prospěch koxibové skupiny. Co se týká předoperačních charakteristik, skupiny se lišily v parametru BMI, kdy v koxibové skupině bylo signifikantně více pacientů s BMI >30, zatímco ve skupině kontrolní bylo více pacientů s hodnotou BMI <30.

Co se účinnosti týká, opět se prokázalo, že koxiby v tlumení bolesti převyšují placebo, a to jak ve všech hodnocených časových intervalech od operace, tak i v různých kvalitativních parametrech analgezie (klidová bolest, nejsilnější bolest, nálada, aj.).

Výskyt „nezávažných nežádoucích příhod“ byl v obou skupinách stejný. V koxibové skupině bylo významně více supraventrikulárních tachykardií a příhod hypotenze, v kontrolní skupině byl vícekrát pozorován bronchospasmus, horečka, pleurální výpotek a prostá tachykardie. Přehled uvádí tabulka č.2.

| Parametr | KONTROLA | KOXIB | <i>p</i> |
|--------------------------|----------|-----------|----------|
| n (%) | n=151 | n=311 | |
| Porucha hojení sternu | 0 | 10 (3,2) | 0,035 * |
| Cévní mozková příhoda | 1 (0,7) | 9 (2,9) | 0,177 |
| Porucha renálních funkcí | 0 | 6 (1,9) | 0,184 |
| Pleurální výpotek | 1 (0,7) | 7 (2,3) | 0,283 |
| Smrt | 0 | 4 (1,3) | 0,309 |
| Krvácení do GIT | 0 | 3 (1,0) | 0,554 |
| Tromboflebitida | 0 | 3 (1,0) | 0,554 |
| Srdeční selhání | 2 (1,3) | 3 (1,0) | 0,664 |
| Infarkt myokardu | 1 (0,7) | 5 (1,6) | 0,669 |
| Pneumonie | 3 (2,0) | 4 (1,3) | 0,688 |
| CELKEM | 15 (9,9) | 59 (19,0) | 0,015 ** |

Legenda:
 * $p < 0,05$
 ** $p < 0,02$
 *** $p < 0,01$

Tabulka č.2: Závažné nežádoucí příhody (data ze studie)

- ▶ Často citovaný závěr autorů článku „ve skupině parecoxib/valdecoxib (P/V) bylo signifikantně více závažných nežádoucích účinků než ve skupině kontrolní“ znamenal začátek konce používání koxibů, a to nejen u revaskularizačních operací, ale v kardiouchirurgii vůbec. Přitom jediná z těchto komplikací, jejíž výskyt se mezi skupinami skutečně signifikantně lišil, byla porucha hojení sternu.
- ▶ Žádná jiná ze závažných komplikací v žádné ze skupin častější nebyla, a dokonce ani všechny ostatní komplikace (kromě poruchy hojení) v součtu nedosáhly 5% hladiny významnosti (přestože se řada hodnot této hranici blížila).
- ▶ Chtít najít a prokázat protrombogenní vliv jediného faktoru v situaci rozběhnuté zánětlivé a koagulační kaskády - tak, jak ji vidíme po operacích v mimotělním oběhu - je velmi náročná výzva. Navíc, ve studii se neuvádí množství podaných hemostyptik, zejména údaj o podání antifibrinolytik by mohl být zajímavý.
- ▶ Jak uvádějí samotní autoři, rozsah studie byl hraniční k tomu, aby bylo možné prokázat předpokládaný dvojnásobný výskyt komplikací, přestože jejich výskyt v kontrolní skupině byl neočekávaně nízký.
- ▶ Díky přísným vstupním kritériím bylo dosaženo relativně homogenního vzorku operovaných, ale - jak opět uvádějí samotní autoři - výsledky nelze přenášet na více než 30% pacientů, kteří podstupují koronární revaskularizaci.

4. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET)

Masivní studie s jednoročním sledováním pacientů starších padesáti let léčených pro osteoartritu. Jejím cílem bylo posoudit gastrointestinální a kardiovaskulární bezpečnost lumiracoxibu ve srovnání s naproxenem a ibuprofenem. Primárním ukazatelem byl počet komplikací VCHGD (krvácení, perforace, obstrukce), kardiovaskulárním parametrem byl kombinovaný produkt infarkt myokardu + cévní mozková příhoda + náhlá srdeční smrt.

Stručné výsledky: u pacientů léčených lumiracoxibem (dávkování 1 x 400mg, n=9156) se vyskytla komplikace ze strany GIT třikrát méně často než ve skupině s klasickými NSAID. V podskupině pacientů, kteří neměli v medikaci acetylsalicylovou kyselinu, byl tento rozdíl čtyřnásobný. U pacientů užívajících současně aspirin rozdíl nebyl signifikantní. Výskyt kardiovaskulárních komplikací byl v obou skupinách stejný.

- ▶ Tedy stejné riziko kardiální, nižší riziko gastrointestinální – ve prospěch koxibů.

5. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx Trial (APPROVE) (Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention)

Tato dlouhodobá, multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie měla jako primární cíl zjistit vliv 3-letého podávání rofecoxibu na pravděpodobnost vzniku recidivy neoplastických polypů tlustého střeva u pacientů s kolorektálním polypem v anamnéze. Jako sekundární cíl měla zjistit četnosti výskytu závažných trombotických kardiovaskulárních příhod. Ve skupině léčené (rofecoxib 25mg 1x denně, 1287 pac.) se vyskytla trombotická příhoda 1,5x /100 pacientů a rok, ve skupině kontrolní (placebo, 1299 pac.) 0,78x /100 pacientů a rok. Relativní riziko bylo 1,92 (p=0,008) a bylo zjevné po 18 měsících podávání léku. Častější byly zejména IM a ischemická CMP - celková mortalita i mortalita z kardiovaskulárních příčin však zůstala v obou skupinách obdobná.

- ▶ Test tříletého podávání testovaného léku je extrémní - potřeba léčby bolesti např. v pooperačním období se pohybuje v řádu dnů, ve studii bylo prokázáno zvýšené riziko až při pravidelném podávání po dobu více než 18 měsíců.
- ▶ V „bezpečnější“ kontrolní skupině bylo podáváno placebo, které nepředstavuje žádnou terapeutickou alternativu.
- ▶ Opomíjené bývají údaje o nezvýšené mortalitě v rofecoxibové skupině.

6. Complications of the COX-2 Inhibitors Parecoxib and Valdecoxib after Cardiac Surgery

Dva roky po publikaci práce o užití rofecoxibu u revaskularizačních operací byla publikována podobná studie, ve které autoři dokázali eliminovat některé původní nedostatky. Na této randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii se podílelo 175 center ze 27 zemí. 1671 pacientů indikovaných k operaci aortokoronárního bypassu bylo podle aplikačního protokolu rozděleno do tří skupin:

- A: parecoxib i.v. 40mg 1.poop. den ráno, dál parecoxib i.v. 20mg á 12hod. 3 dny, poté valdecoxib p.o. 20mg á 12 hod. do 10.poop. dne
- B. placebo i.v. á 12hod. 3 dny, poté valdecoxib p.o. 20mg á 12 hod. až do 10.poop. dne
- C. placebo i.v. á 12hod. 3 dny, poté placebo p.o. á 12 hod. až do 10.poop. dne

Všichni pacienti byli sledováni dalších 30 dní. Veškerá další běžně užívaná medikace byla ponechána - včetně ASA v dávce 75-325mg a rutinní trombopropylaxe. Hlavní sledované parametry byly: incidence kardiovaskulárních a GIT komplikací, poruch renálních funkcí a infekcí rány. Každý z těchto parametrů se skládal z několika dalších, dobře definovaných diagnóz. Ze všech sledovaných parametrů byly pouze tři signifikantní nálezy:

1.: skupina A („plně koxibová“) proti C (placebo) v kardiovaskulárních komplikacích

(IM, srdeční zástava, kardioembolizační CMP, ischemická CMP, TIA, hluboká flebotrombóza, PE)

2.: skupina A („plně koxibová“) proti C (placebo) v celkových komplikacích a

3.: skupina B („částečně koxibová“) proti C (placebo) v celkových komplikacích.

► A právě tato metodologicky záhadná, hybridní skupina B je zdrojem interpretačních svízelností. Zatímco autoři článku ji považují za „koxibovou“ a neváhají ji pro statistické účely spojit se skupinou A („pooled COX-2-inhibitor group“), reálně záleží na tom, kdy byla určitá nežádoucí událost zaznamenána. Nastane-li během prvních 3 dnů, tedy před podáním studiového léku, nelze tuto událost přičítat jeho vlivu. Jestliže 3 ze 6 kardiovaskulárních příhod ve skupině B nastalo před podáním valdecoxibu, za „medikace“ placebem, pak tyto příhody nepatří do „koxibové“, nýbrž do „placebové“ skupiny (popř. měli být tito pacienti ze studie vyřazeni).

► Co však zásadním způsobem mění celkové výsledky, jsou 3 úmrtí ve skupině B, které nastaly též v období prvních tří dnů po operaci. Započítáme-li počet kardiovaskulárních komplikací placebové skupiny o tyto prokazatelně „nekoxibové“ komplikace (a to neznáme časové rozložení dalších mnoha sledovaných příhod), dostane se hodnota p hrubě nad 0,05, což znamená, že rozdíl mezi skupinami není ani v jednom parametru statisticky signifikantní.

► Najít se však dají i další momenty, které vzbuzují pochybnosti o promyšlenosti této práce: už samotný nadpis „Komplikace inhibitorů COX-2...“, který navozuje dojem, že předmětem zájmu je právě COX-2 selektivita, je zavádějící, jestliže součástí protokolu je podávání ASA v indikovaných případech. To je mezi pacienty operovanými pro ICHS prakticky každý. Studie tedy nezkoumá „selektivní koxib“ proti placebo, nýbrž směs NSAID selektivního pro COX-2 s NSAID selektivním pro COX-1 proti inhibitoru COX-1.

7. Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study

(Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention)

V rámci studie, která zkoumala vliv podávání celecoxibu na vznik kolorektálního adenomu, bylo provedeno vyhodnocení incidence kardiovaskulárních příhod. Jednalo se o tříleté sledování 2035 pacientů, kteří byli randomizováni do jedné ze tří skupin: v první skupině dostávali pacienti placebo, ve druhé celecoxib 2 x 200mg a ve třetí 2 x 400mg za den. Hodnoceny byly jak jednotlivé „endpointy“ (příhody), tak i jejich různé kombinace.

Incidence jednotlivých sledovaných příhod je uvedena v plném rozsahu v tabulce č.3, incidenci složených ukazatelů (Composite End Points) ukazuje tabulka č.4.

| End Point (jednotlivá příhoda) | Placebo n=679 | Celecoxib 2x200 n=685 | Celecoxib 2x400 n=671 |
|-----------------------------------|------------------|--------------------------|--------------------------|
| Smrt z jakékoli příčiny | 6 | 6 | 9 |
| Smrt z kardiovaskulární příčiny | 1 | 3 | 6 *** |
| Nefatální IM | 3 | 9 | 9 |
| CMP | 3 | 3 | 5 |
| Srdeční selhání | 2 | 1 | 4 * |
| Trombembolie | 1 | 3 | 4 |
| KPR | 0 | 0 | 1 |
| Hospitalizace pro NAP | 5 | 4 | 2 |
| Arytmie | 9 | 4 | 7 |
| Kardiovaskulární intervence | 7 | 9 | 6 |
| Jiné | 9 | 11 | 14 |

Legenda:

* $p < 0,05$

** $p < 0,02$

*** $p < 0,01$

Tabulka č.3: Incidence jednotlivých příhod (data ze studie)

| Composite End Point (složený ukazatel) | Placebo n=679 | Celecoxib 2x200 n=685 | Celecoxib 2x400 n=671 |
|---|------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Smrt z kardiovaskulární příčiny | 1 | 3 | 6 *** |
| 2. Smrt z kardiovaskulární příčiny + nefatální IM | 4 | 12 * | 15 *** |
| 3. Smrt z kardiovaskulární příčiny + nefatální IM + CMP | 7 | 15 | 20 *** |
| 4. Smrt z kardiovaskulární příčiny + nefatální IM + CMP + srdeční selhání | 9 | 16 | 24 *** |
| 5. Smrt z kardiovaskulární příčiny + nefatální IM + CMP + srdeční selhání + nestabilní AP | 14 | 20 | 26 ** |
| 6. Smrt z kardiovaskulární příčiny + nefatální IM + CMP + srdeční selhání + nestabilní AP + nutnost kardiovaskulární intervence | 21 | 29 | 32 |

Legenda:

* $p < 0,05$

** $p < 0,02$

*** $p < 0,01$

Tabulka č.4: Incidence složených ukazatelů (data ze studie)

Ve výsledcích je prezentován 4. kompozitní end point jako příklad zvýšeného rizika v obou skupinách proti placebo (relativní riziko 2,3 resp. 3,4) s tím, že u jiných složených ukazatelů jsou zřetelné podobné trendy.

- ▶ Na první pohled je zřejmé, že jednotlivé „příhody“ nejsou klinicky mezi sebou zrovna ostře vymezené, že do sebe mohou volně přecházet a časově se i překrývat.
- ▶ Co je však ještě markantnější, je stanovené dávkování celecoxibu. Podle doporučení SÚKL je jednotlivá dávka 100mg, při nedostatečném účinku je možno ji zopakovat, maximální denní dávka je tedy 200mg. Ve studii bylo podáváno ve „slabší“ větvi 400mg a v „silnější“ větvi 800mg za den, tedy dvojnásobek, resp. čtyřnásobek maximální denní dávky po dobu téměř tří let (!) Není proto překvapením, že monitorující bezpečnostní komise rozhodla (pravděpodobně krátce před koncem studie) o pozastavení podávání zkoumaného léku.
- ▶ Co autoři neuvádějí, je fakt, že zvýšený výskyt nežádoucích příhod byl ve srovnání s placebovou skupinou téměř výhradně v „silné“ větvi (ve skupině s „nižším“ dávkováním byl ze 17 sledovaných „endpointů“ ve srovnání s placebem častější pouze jeden).
- ▶ Autoři dokonce prezentují míru zvýšeného rizika na čtvrtém kompozitním endpointu ve „slabé“ větvi jako jeden z hlavních výsledků a uvádějí hodnotu hazard ratio 2,3 s 95% intervalem spolehlivosti 0,9-5,5. Jejich výskyt se však signifikantně neliší (!).
- ▶ Hodnotu zvýšeného rizika uvádějí autoři pro všechny jednotlivé i složené ukazatele bez ohledu na to, jestli je mezi skupinami ve výskytu znaku rozdíl či nikoliv. Statistickou významnost rozdílů četnosti výskytu vůbec neuvádějí (!)
- ▶ Např. u jednoho z parametrů uvádějí míru rizika 3,0 s intervalem spolehlivosti 0,3-28,6. Co to znamená: podávání léku zvyšuje riziko 3,0krát, ale dost možná, že více nebo méně, s 95% pravděpodobností leží pravda mezi hodnotami 0,3 a 28,6. Riziko tedy může být třicetinasobné anebo může být třetinové, tzn. že jeho podávání by mohlo uživateli poskytovat i ochranu. Tedy celkem vzato neříká to vůbec nic, jen to, že se jedná o velmi nepřesné výpočty, což se dá jistě vysvětlit malými čísly v obou skupinách.
- ▶ Extenzivní nárůst komplikací ve skupině s podáváním osminásobku doporučené dávky je však přesvědčivý a je nutno jej brát vážně.

8. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional NSAIDs: population based nested case-control analysis

Zdrojem informací pro tuto retrospektivní studii je databáze praktických lékařů Spojeného království QRESEARCH, obsahující 7 milionů klinických záznamů. Vybráni byli pacienti, kteří v období 2000-2004 prodělali svůj první infarkt myokardu (n=9218), ke každém bylo přiřazeno až 10 kontrol (n=86349) stejného pohlaví a věku, korigovaných na komorbidity, kouření, užívání anopyrinu a jiných léků. Srovnávanou veličinou bylo množství nesteroidních antiflogistik předepsaných v období tří let (s podskupinou tří měsíců) před příhodou - IM ve zkoumané skupině. Celkem bylo během zmíněného období předepsáno 27 různých NSAIDs, pro účely zpracování byla tato rozdělena do skupin: celecoxib, rofecoxib, ibuprofen, diclofenac, naproxen, ostatní selektivní a ostatní neselektivní NSAIDs.

Vyhodnocení ukázalo, že užívání rofecoxibu v posledních 3 měsících signifikantně zvyšuje riziko vzniku IM (relativní riziko 1,32), stejně jako u ibuprofenu (1,24) a diclofenacu (1,55). Při užívání léků v období dřívějším než tři měsíce před příhodou bylo pozorováno ve skupinách diclofenac (1,13) a ostatní NSAIDs (1,18). Relativní rizika byla podobná i v podskupinách pacientů užívajících / neužívajících kyselinu acetylsalicylovou a s přítomnou / nepřítomnou ischemickou chorobou srdeční.

Opakované podávání (přesněji: předepsání) léků se ukázalo jako významný rizikový faktor vzniku IM – u pacientů, kterým byl lék předepsán více než 3x, bylo v porovnání s pacienty bez předpisu zvýšené relativní riziko u diclofenacu (1,46), ibuprofenu (1,14), naproxenu (1,27) a u ostatních NSAIDs (1,28).

- ▶ Studie nepotvrdila specifický nežádoucí vliv na vznik IM ani u rofecoxibu ani u celecoxibu.
- ▶ Nepotvrdila ani možný protektivní vliv naproxenu.
- ▶ Relativní rizika byla nezávislá na případném současném podávání aspirinu
- ▶ Podobné hodnoty byly pozorovány jak u „selektivních“, tak u „neselektivních“ NSAID.
- ▶ Věk nad 65 let a přítomnost ICHS zvyšují rizika jen nevýznamně.

9. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term programme: a randomised comparison (MEDAL)

Hlavním záměrem této studie bylo porovnat výskyt trombotických kardiovaskulárních příhod při dlouhodobém užívání etoricoxibu a diclofenacu. Profylaxe acetylsalicylovou kyselinou byla ponechávána a u pacientů s vysokým rizikem komplikací horního GITu byla doporučována antiulcerózní medikace. Pacienti byli starší 50let a byli randomizováni do dvou skupin. V první (n=16483) užívali diclofenac 2x denně 75mg, ve druhé (n=16819) etoricoxib – 60 nebo 90 mg 1x denně. Průměrná doba expozice léku byla kolem 18 měsíců.

Primární srovnávaný parametr byl složený ukazatel kardiovaskulární trombotizace, který v sobě zahrnoval: první prodělaný infarkt myokardu, nestabilní anginu, intrakardiální trombus, KPR, ischemická CMP, cerebrovaskulární trombózu, TIA, trombózu periferních žil, plicní embolii, periferní arteriální trombózu a náhlou smrt.

Výsledky: poměr rizika trombózy byl 0,95 (s 95% intervalem spolehlivosti 0,81 – 1,11). Přerušení podávání léku z důvodů vedlejších nežádoucích účinků bylo častější u etoricoxibu pro periferní otoky a hypertenzi, u diclofenacu pro obtíže GIT a elevaci JT.

- ▶ Studie nepotvrdila často zmiňovaný „class effect“ koxibů.
- ▶ Konstatuje, že etoricoxib je ve srovnání s diclofenacem přinejmenším stejně bezpečný.

10. Vascular and upper gastrointestinal effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials (Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration)

Tato metaanalýza vyšla v Lancetu v roce 2013 a je zde zařazena mj. právě pro svůj časový odstup od studií ostatních. Její rozsah a fakt, že jejími sponzory byly UK Medical Research Council a British Heart Foundation a nikoli komerční subjekty farmaceutického trhu, ji staví do role určité „referenční“ studie.

Byla provedena metaanalýza 280 studií, kde bylo srovnáváno nesteroidní antiflogistikum proti placebo (124 513 účastníků), a 474 studií, kde byla srovnávána dvě nesteroidní antiflogistika proti sobě (229 296 účastníků).

Hlavním sledovaným parametrem byly „závažné cévní příhody“ (nefatální IM, nefatální CMP, náhlá smrt), „závažné koronární příhody“ (nefatální IM, fatální koronární léze), CMP, mortalita, srdeční selhání a komplikace „horního“ GITu (perforace, obstrukce, krvácení). Výsledky jsou shrnuty v Tabulce č.5.

- ▶ Při zpracování dat bylo množství nesteroidních antiflogistik rozděleno do několika málo skupin, studie tak nerozlišuje mezi jednotlivými koxiby. Stejně tak jsou smíchány studie dlouhodobé (podávání léků po několik let) i krátkodobé (podávání léků v řádu dnů). Velké množství studií obsahuje velké množství dávkovacích režimů, které nelze srovnávat ani korigovat, výsledky tvoří tedy jakýsi virtuální průměr.
- ▶ Metaanalýza prokázala stejné kardiální riziko při užití koxibů jako při užití tradičních nesteroidních antiflogistik.

| Parametr | Koxiby | Diclofenac | Ibuprofen | Naproxen |
|------------------------------|----------|------------|-----------|----------|
| Závažné cévní příhody | 1,37 *** | 1,41 *** | 1,44 | 0,93 |
| Závažné koronární příhody | 1,76 *** | 1,70 *** | 2,22 * | 0,84 |
| Smrt z vaskulárních příčin | 1,58 ** | 1,65 ** | 1,90 | 1,08 |
| Srdeční selhání | 2,28 *** | 1,85 *** | 2,49 ** | 1,87 |
| Mortalita z jakékoli příčiny | 1,22 ** | 1,20 | 1,61 | 1,03 |
| Komplikace GIT | 1,81 *** | 1,89 ** | 3,97 *** | 4,22 *** |
| Krvácení do "horního" GITu | 2,22 *** | 2,20 *** | 3,63 *** | 5,49 *** |

Legenda:

* $p < 0,05$

** $p < 0,02$

*** $p < 0,01$

Tabulka č.5: Nejčastější komplikace podávání NSAID a jejich relativní riziko proti placebo u vybraných preparátů (data ze studie)

Závěr

Toto desatero vybraných studií si v žádném případě nedělá nárok na úplnost, neboť byla provedena řada studií dalších, jak před zmíněným obdobím, tak i po něm. Zde jsou uvedeny ty, které byly nejvíce citované a diskutované. Jistě se najdou kolegové, kteří by byli schopni seznam studií doplnit o další významné počiny, avšak autor článku je přesvědčen, že arbitrárně omezený počet citací stačí k tomu, aby si bylo možno vytvořit určitou představu a že každý další odstavec by byl jen hazardováním se čtenářovou pozorností.

Zkusme si ale shrnout některé skutečnosti, které nám studie ukázaly a které bychom měli mít na paměti:

- možný vliv NSAIDs na proces hojení – ten vychází z inflamační kaskády, a proto její blokování nesteroidními antiflogistiky (nejen koxiby) by s ním mohlo interferovat. To by se mohlo stát silným argumentem proti jejich podávání v perioperačním období,
- nikoli pouze podávání koxibů, ale podávání nesteroidních antiflogistik všeobecně, zvyšuje kardiovaskulární riziko, a to jak při krátkodobém, tak zejména při dlouhodobém podávání,
- riziko nežádoucích příhod roste s expozicí organismu NSAID,
- drtivá většina nežádoucích účinků koxibů byla prokázána ve studiích proti placebo – to je jistě přínosné, avšak závěry pro klinickou praxi je zde nutno vyvozovat jen obezřetně. Situace „lék vs. placebo“ není reálnou, nýbrž jen modelovou situací, placebo nemá žádoucí léčebný efekt a nepředstavuje tak žádnou terapeutickou alternativu,
- koxiby jsou šetrnější ke sliznici GITu než tradiční NSAIDs.

Žijeme v době všudypřítomného marketingu a všeobecného střetu zájmů. Více než dříve je obtížné udržet objektivní, kritický pohled na určitou problematiku, názor, který není zrcadlem cizích záměrů, ale vychází z vlastní analýzy původních textů.

Seznam zkratk:

| | |
|--------------------------------------|--|
| ASA ... acetylsalicylová kyselina | NSAIDs ... nesteroidní antiflogistika |
| BMI ... body mass index | OA ... osteoarthritis |
| CMP ... cévní mozková příhoda | PE ... plicní embolie |
| COX ... cyklooxygenáza | RA ... revmatoidní arthritida |
| ECC ... mimotělní oběh | SÚKL ... Státní ústav pro kontrolu léčiv |
| EF LK ... ejekční frakce levé komory | TIA ... transitorní ischemická ataka |
| GIT ... gastrointestinální trakt | VCHGD ... vředová choroba gastroduodena |
| KPR ... kardiopulmonální resuscitace | |

Literatura:

1. Silverstein F.E., Faich G. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *JAMA*. 2000, Sv. 284, stránky 1247-1255. CLASS
2. Bombardier, C., Laine L. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2000, Sv. 343(21), stránky 1520-1528. VIGOR
3. Ott, E., Nussmeier, N.A. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular surgery*. 2003, Sv. 125(6);, stránky 1481-1492.
4. Schnitzer, T.J., Burmester, G.R. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial (TARGET). *Lancet*. 2004, Sv. Aug 21-27; 364; , stránky 665-674.
5. Bresalier, R.S., Sandler, R.S. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *New England Journal of Medicine*. 2005, Sv. 352(11);, stránky 1092-1102. APPROVe
6. Nussmeier, N.A., Whelton, A.A. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *New England Journal of Medicine*. 2005, Sv. 352(11);, stránky 1081-1091.
7. Solomon, S.D., McMurray, J.J.V. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *New England Journal of Medicine*. 2005, Sv. 352(11);, stránky 1071-1080.
8. Hippisley-Cox, J., Coupland, C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ*. 2005, Sv. 330, stránky 1366-1372.
9. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006, Sv. 368: stránky 1771-81.
10. Coxib and traditional NSAID Trialist (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013, Sv. 382: stránky 769-779.
11. Fosslien, E., Cardiovascular complications of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2005, Sv. 35(4);, stránky 347-385.