

Siklooksijenaz-2 İnhibitörleri Koroner Olay Riskini Artırıyorlar mı?

Doç. Dr. Murat GENÇBAY

29 Mayıs Hastanesi, İstanbul

Özet

Siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri yaşlı nüfusta oldukça yaygın kullanılmaktadır. Bu ilaçların aterotrombotik olaylar üzerindeki etkileri konusunda birbiriyle çelişir görünen yayınlar çıkmaktadır. COX-2'ye özgül inhibitörler (rofekoksib, celekoksib gibi) prostoglandin- I_2 sentezini azalttığı için trombojenik bir duruma zemin hazırlarlar. Bu nedenle, COX-2 inhibitörü olan ajanların kardiyovasküler olaylarda artışa neden olabileceği endişesi yaygındır. Öte yandan da, COX-2 enziminin inflamasyonda önemli rolü vardır ve akut koroner sendromlarda, inflamasyon tetik çekici mekanizmadır. COX-2 inhibitörlerinin antiinflamatuvar özelliğinden dolayı aterotrombotik olayları azaltacağı hipotezini destekleyen çalışmalar da bildirilmektedir. Ortadaki bu karışıklığı gidermek için; sadece bu amaca yönelik, iyi tasarlanmış, prospektif randomize çalışmalara gereksinim vardır. Ne var ki; COX-2 inhibitörlerinin, protrombotik etkisi ve miyokard önkoşullanmayı kötü yönde etkileyebileceği de düşünülmüşse, bu hipotezi test etmek için bir çalışma yapmanın etik sakıncası olabileceği de gözönünde bulundurulmalıdır. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 371-375)

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom, iskemik önkoşullanma, siklooksijenaz-2 inhibitörleri

Summary

Do Cyclooxygenase-2 Inhibitors Raise Coronary Event Risk?

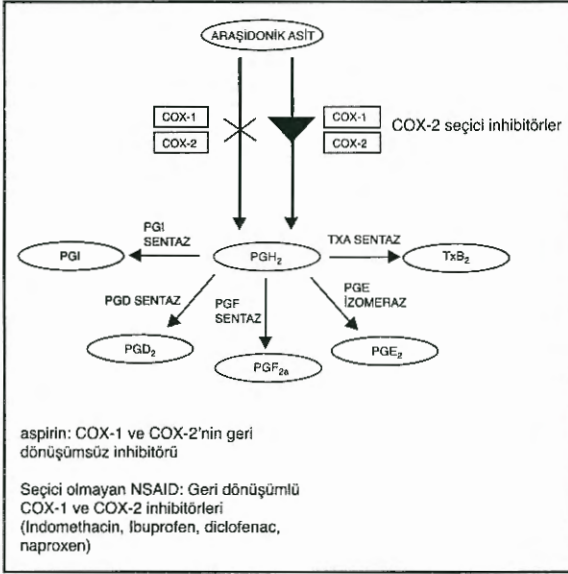
Cyclooxygenase-2 (Cox-2) inhibitors are widely used in the elderly population. There have been contradictory studies on the effect of this class of agents on coronary atherothrombotic events. Cox-2 specific inhibitors (rofecoksib, celekoksib, etc.) decrease synthesis of prostaglandin- I_2 and therefore predisposes to a prothrombotic state. They seem to have an adverse effect on myocardial preconditioning, as well. These issues have been the main concern about the use of this class of agents. In addition, Cox-2 enzyme has an important role in the inflammatory process which is a triggering factor on atherothrombosis. By contrast, some preliminary reports indicated that antiinflammatory properties of Cox-2 inhibitors might be useful during an acute coronary syndrome. These pros and cons on the use of Cox-2 inhibitors should be clarified with a large randomized prospective study. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 371-375)

Key words: Acute coronary syndrome, cyclooxygenase-2 inhibitors, preconditioning

Siklooksijenaz (COX) enzimleri hücre içerisinde araşidonik asitten eikosanoidlerin oluşumunda görevli enzimlerdir. İyi bilinen iki tip izoformu mevcuttur. COX -1 ve COX-2. Son zamanlarda COX-3 diye isimlendirilen bir üçüncü formu daha bulunmuşsa da henüz işlevi üzerinde

çalışmalar devam etmektedir ⁽¹⁾. COX-1 ve COX-2 enzimleri önce kararsız yapıda prostoglandin PGH₂ üretimi yaparlar, daha sonra hücreye özgül olarak kararlı PG'lerin yapımını sağlarlar. COX-1, tromboksan (TX)A₂ sentezini sağlar. Çoğu vücut hücrelerinde bulunur ve

gastrik mukosal korunmada önemli rolü vardır. COX-2 ise çoğu hücrede normalde düşük seviyelerde bulunurken, inflamasyon ile pek çok hücrede hızla eksprese olur ve PGI₂ (prostasiklin) sentezinde görevlidir. Aterosklerotik plakta da plağın inflamasyonu sırasında COX-2 önemli oranda artar.



Seçici olmayan COX inhibitörleri özellikle yaşlı hastalarda; romatoid artrit, osteoartrit veya nonspesifik bir kas-iskelet sistemi ağrısında sıklıkla kullanılmaktadır. Sık kullanımı ile gastrik ülser oluşumu, seçici olmayan COX inhibitörlerinin kullanımının önemli bir çekincesiydi. 1990 yılında COX-2 enziminin bulunmasıyla, bahsedilen durumlarda çok önemli bir avantajı olacağı düşünülerek, hemen COX-2'ye özgül inhibitör ilaç yapımı çabalarına girişildi ve 1999 yılında bu türden ilaçlar piyasaya verildi. ABD'de 2000 yılında toplam COX-2 satışı 3 milyar dolar'ı bulmuştur (2). Bu rakam COX-2 inhibitörlerinin ne kadar sık tüketildiğinin iyi bir göstergesidir.

COX-1 ve COX-2 enzimleri hemostatik denge- de önemli işlevlere sahiptirler. COX-1 inhibitörleri (80-120mg, düşük doz aspirin gibi) TXA₂ sentezini durdurur, PGI₂ sentezini et-

kilemeden trombosit kümeleşmesini azaltırlar. COX-2'ye özgül inhibitörler ise (rofekoksib, celekoksib gibi) PGI₂ sentezini azalttığı için trombojenik bir duruma zemin hazırlarlar.

COX-2 inhibitörlerinin, milenyumun ilaçları olarak çok miktarda tüketilmesiyle beraber, belirtilen endişelerden dolayı kardiyovasküler olaylarda artış olup olmadığı test edilmeye başlandı. Bu amaçla yapılan metaanalizler özellikle rofekoksib için bu endişelerin haklı olduğunu göstermektedir (2). Ancak, şu andaki durum tıpkı hemostaz mekanizmasının karışıklığı gibi, sanıldığından çok daha fazla kafa karıştırıcı olmuştur. Bu konuda fikir yürütenlerin görüşleri arasında tam bir karışıklık bulunmaktadır. Bilindiği gibi aterotrombotik olaylarda inflamasyon çok belirleyicidir. COX-2 inhibitörlerinin antiinflamatuvar özelliğinden dolayı aterotrombotik olayların önlenebileceği hipotezi de ileri sürülmektedir.

Bardağın boş tarafı: COX-2 inhibitörleri trombojeniktir!

Bu görüşte olanlar COX-2'lerin hemostaz üzerindeki olumsuz etkisini öne çıkarmaktadırlar. Temel dayanakları bu konuda yapılan bazı çalışmaların verileridir.

VIGOR ÇALIŞMASI (2,3): 2000 yılında 8076 hastayı kapsayan; çift kör, randomize bir çalışmadır. Çalışma, romatoid artritli hastalarda naproksen (1000 mg/gün) ve rofekoksib'in (50 mg/gün) gastrointestinal yan etkilerinin karşılaştırılması için yapılmıştır. Bu çalışmada; rofekoksib ciddi kardiyovasküler olaylarda (miyokard infarktüsü, kararsız angina pectoris, kardiyak trombus, resüsite edilen kardiyak arrest, ani ölüm, iskemik inme ve geçici iskemik olaylar) 2.2 kat artışa neden olmuştur. VIGOR çalışması romatoid artrit'li hastalarda yapılmış ve hastalar gereken durumlarda dahi aspirin kullanma-

mişlardır. Daha sonra yapılan post hoc analizde, aspirin indikasyonu olduğu halde almayanlarda, bu göreceli riskin 4.89 kat olduğu saptanmıştır. Her ne kadar VIGOR çalışmasındaki rofekoksib grubundaki artmış kardiyovasküler riskin; naproksen grubunda, bu ilacın antiagregan özelliğine bağlı olabileceği ileri sürülmüşse de, hemen bu fikirlerin ardından yapılan bir metaanalizde naproksen'in bu açıdan sanıldığı kadar yararlı olmadığı ortaya çıkarılmıştır.

VIGOR çalışmasında rofekoksib kullanan hastaların naproksen kullananlara oranla kan basınçları daha fazla artmıştır. (sistolik kan basıncı; rofekoksib'te 4.6 mmHg, naproksen de 1 mmHg artmıştır). Daha önceki çalışmalardan biliyoruz ki; kan basıncında sağlanan 2 mmHg'lık bir düşüş bile kardiyovasküler olaylarda %40 azalmaya neden olmaktadır. Kan basıncındaki artış da rofekoksib kullanımının önemli bir çekincesi olmaktadır.

CLASS ÇALIŞMASI (4): Osteoartritli 8059 hastada yapılan bu çalışmada bir grup 400 mg celekoksib (günde 2 kez), diğer grup 800 mg ibuprofen (günde 3 kez) veya 75 mg diklofenak (günde 2 kez) almışlardır. Gereken durumlarda hastalar aspirin kullanmışlardır. Kardiyovasküler olaylarda celekoksib'in diğer gruba göre kardiyovasküler olaylarda artışa neden olmadığı saptanmıştır.

Crofford ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada (5) hiperkoagülasyon durumu olduğu bilinen 4 hastada celekoksible tedavi ile vasküler trombus gelişmiş ve hastaların idrar analizlerinde çok yüksek düzeylerde PG-M saptanmıştır. Yazarlar bu durumu hiperkoagülasyon durumu nedeniyle PGI₂ sentezi oldukça artmış hastalarda, bu kompensatuvar mekanizmanın celekoksib'le yok edilmesine bağlamışlardır. Sadece 4 hastadan oluşan bu olgu sunumlarından sonuç çıkarmak güçtür, ancak yine de bu gibi durumlarda

COX-2 inhibitörü kullanılmasında daha dikkatli olunmasında fayda vardır.

Shinmura ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada (6) COX-2'lerin iskemik önkoşullamada önemi ortaya çıkmıştır. Miyokard infarktüsü veya miyokardial stunning sonrası COX-2 kullanımı bu önkoşullanmayı ortadan kaldırmıştır. Bu çalışmada ciddi miyokard iskemisi sonrası COX-2 inhibitörlerinin kullanımının miyokard iskemisini arttırabileceğini göstermektedir.

Hennan ve ark.'larının domuz (7) koronerinde yaptığı bir çalışmada celekoksib, aspirin'e bağlı antiagregan etkiyi yok etmiştir.

Bardağın dolu tarafı: COX-2' ler antiinflamatuvardır, plak inflamasyonunun baskılanmasına yardımcı olurlar.

İnflamatuvar hücrelerin uyarılmasıyla plakta matriks yıkımı ve fibröz şapkanın hasarı oluşmaktadır. Bu nedenle plak inflamasyonu akut koroner olayların ortaya çıkmasının en önemli belirleyicisidir. COX-2 inhibitörlerinin antiinflamatuvar özelliği nedeniyle koroner olayların azaltılabileceği düşünülmektedir. Bu hipotezi test etmek için Altman ve ark'ları bir çalışma planlamışlardır (8). Bu çalışmada ST yükselmesi olmayan ve miyokard infarktüsü gelişmeyen akut koroner sendromlu hastaların (120 hasta) tek-kör olarak yarısına rutin tedaviye ek olarak meloksikam (15 mg IV hemen sonra 15 mg/gün 1 ay süreyle), diğer yarısına da rutin tedavi (aspirin, heparin) verilmiştir. Primer sonlanma noktası olarak; reküran angina, miyokard infarktüsü veya ölüm alınmıştır. Meloksikam alan hastaların primer sonlanmalarının daha ilk günlerden itibaren belirgin bir şekilde daha az olduğu saptanmıştır (meloksikam grubunda 9 sonlanma, diğer grupta 23 sonlanma, (p=0.007). Araştırmacılar sonuçların umut verici olduğunu öne sürmüşlerdir. Çalışma epey ses getirmişse de çok önemli kısıtlılıkları vardır. Çalışmanın

çift kör yapılmamış olması, sınırlı sayıda hastadan oluşması, meloksikam almayan grupta diyabetik hastaların belirgin bir şekilde daha fazla olması (22 hastaya, 13 hasta) önemli kısıtlılığıdır. Ayrıca meloksikam'ın yararı sadece angina pektorisin nüksü gibi, göreceli hafif bir sonlanma noktası azaltılmasından dolayı ortaya çıkmıştır (meloksikam almayan gruptaki 23 sonlanmadan 21'i angina pektoris nüksünden oluşuyor). Bu sonuç ister istemez, farkın meloksikam'ın analjezik olmasından kaynaklanabileceği kuşkusunu da getirmektedir.

Sonuç: CLASS çalışma verileri; aspirin indikasyonu olanlarda, aspirinle beraber celecoxib kullanılmasıyla kardiyovasküler olaylarda artış olmadığını ortaya koymuştur. Öte yandan, aspirin kullanan grupta COX-2 inhibitörü kullanımının mantığı da pek fazla kalmamaktadır. Çünkü COX-2 inhibitörü kullanımının esas amacı gastrik yan etkilerden kaçınmadır ve aslında aspirin kullanan hastada bu gerekçe ortadan kalkmaktadır. Aspirin kullanması gerekmeyen grupta ise celecoxib kullanımı güvenilir gibi görünmektedir. Ayrıca; COX-2 inhibitörü kullanan koroner arter hastalarının beraberinde NO donörü olarak piyasaya çıkan yeni kuşak ilaçların kullanımı da düşünülebilir (9,10).

Rofekoksib, celecoxib'ten farklı olarak kardiyovasküler olayları, aspirin kullanması gereken veya gerekmeyen hasta gruplarında (aspirin kullanması gerektiği halde kullanmayan grupta daha belirgin olmak üzere) kardiyovasküler olayları artırmıştır. Celecoxib'ten ayrılan bu sonuçları farklı nedenlere bağlı olabilir. Her iki ilaç aslında farklı yapıda farklı farmakodinamiğe sahip iki ilaçtır. Rofekoksib'in yarıömrü 17 saattir ve VIGOR çalışmasında tek doz olarak kullanılmıştır. Celecoxib'in yarı ömrü ise 11 saattir ve CLASS çalışmasında 2 doz olarak kullanılmıştır. Bu farklı farmakodinamik farklı derecelerde COX-2 inhibisyonuna neden olmuş olabilir. COX enzimlerinden birisinin bloke olması durumunda diğer izoformuna ve lipooksijenaz yoluna şant oluşmaktadır. Bu da heriki COX-2 inhibitörü farmakodinamiğinin değişik olmasından dolayı sonucun yorumlanmasını güçleştirmektedir.

Kan basıncındaki artış CLASS çalışmasında belirtilmemiştir. Celecoxib'in bu açıdan değerlendirilmesi olanaksız görünse de rofekoksib için önemli bir dezavantaj oluşturduğu görülmektedir.

COX-2 inhibitörünün antiinflamatuvar özelliğinden dolayı akut koroner olaylarda kullanımını destekleyen veriler oldukça zayıftır. COX-2 inhibitörü kullanımının kardiyovasküler açıdan etkilerinin belirlenmesi için, iyi tasarlanmış, prospektif, randomize çalışmalara gereksinim çok fazladır. Ne var ki, protrombotik etkisi ve miyokard önkoşullanmayı kötü yönde etkileyebileceği de düşünülürse, sadece bu hipotezi test etmek için bir çalışma yapmanın etik sakıncası olabilir.

KAYNAKLAR

1. Warner TD, Mitchell JA: Cyclooxygenase-3 (COX-3): filling in the gaps toward a COX continuum? Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99: 13371-3
2. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ: Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001; 286: 954-59
3. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al: VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N Engl J Med 2000; 343: 1520-8
4. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA. 2000; 13; 284: 1247-55
5. Crofford LJ, Oates JC, McCune WJ, et al: Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors. A report of four cases. Arthritis Rheum. 2000; 43: 1891-96
6. Shinmura K, Nagai M, Tamaki K, Tani M, Bolli R: COX-2-derived prostacyclin mediates opioid-induced late phase of preconditioning in isolated rat hearts. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 283: H2534-43

7. Hennen JK, Huang J, Barret TD, et al: Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on vascular responses and thrombosis in canine coronary arteries. *Circulation* 2001; 104: 820-25

8. Altman R, Luciarci HL, Muntaner J, et al: Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation. The Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT 2) Pilot Study. *Circulation* 2002; 106: 191-95

9. Ferguson S, Hebert RL, Laneuville O: NS-398 upregulates constitutive cyclooxygenase-2 expression in the M-1 cortical collecting duct cell line. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2261-71

10. Bing RJ, Yamamoto T, Kim H, Grubbs RH: The pharmacology of a new nitric oxide donor: B-NOD. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275: 350-53