

# عوارض قلبی-عروقی مهارکننده‌های " CoX-2 "

دکتر ناهید نبات دوست

دکتر داروساز

## ■ فارماکولوژی و بیولوژی ملکولی پروستانوئیدها

ایکوزانوئیدها مشتقات اکسید شده آراشیدونیک اسید و ایکوزاپنتانوئیک اسید می‌باشند که در بیولوژی بیماری‌های قلبی - عروقی نقش دارند. این بیوسنتز با آزاد شدن آراشیدونیک اسید از فسفولیپیدهای غشایی توسط لیپازها (خصوصاً فسفولیپیداز  $A_2$ ) شروع می‌شود و به چهار طریق به سنتز ایکوزانوئیدها منجر می‌شود که در شکل ۱ این مسیرها نشان داده شده است. از این میان مسیر CoX به بحث ما مربوط است که تولید

از آخرین روز سپتامبر ۲۰۰۴ میلادی یعنی روزی که روفکوکسیب غیرمجاز اعلام شد و از بازارهای دارویی جمع‌آوری گردید، پزشکان و بیماران با وضعیت سردرگم‌کننده‌ای در رابطه با ایمنی قلبی - عروقی داروهای ضدآرتريت مواجه شده‌اند. ارایه مهارکننده‌های CoX-2 به عنوان داروهای ضدالتهاب عاری از سمیت گوارشی به دنبال شناسایی دو ایزوفرم CoX که هر کدام جواب‌های بیولوژیکی خاصی را موجب می‌شوند، صورت گرفت. این آنزیم در مسیرهای ساخت پروستانوئیدها، آنزیم کلیدی محسوب می‌شود (۱ و ۲).

مشخص شد (۱) در اوایل دهه ۱۹۹۰ شناسایی دو ایزوform CoX صورت گرفت. ایزوform 1-CoX در بیشتر سلول‌ها بیان شده ولی تنها ایزوform آنزیم بیان شده در پلاکت‌هاست. ایزوform 2-CoX توسط سیتوکین‌های التهابی در بیشتر انواع سلولی القا می‌شود. 1-CoX در مخاط معدی غالب بوده و موجب تولید پروستاگلندین‌های حفاظت‌کننده می‌شود در حالی که 2-CoX مسئول اثرات التهاب و درد و تورم است. بنابراین با این استدلال که مهار غیرانتخابی CoX موجب خونریزی ناشی از مهار 1-CoX پلاکتی می‌شود، مهارکننده‌های اختصاصی 2-CoX (کوکسیب‌ها) با هدف تامین اثر ضد درد و ضد التهاب کافی بدون خطر خونریزی ارابه گردیدند.

علیرغم این که توصیه شده بود کوکسیب‌ها تنها به بیماران پرخطر از نظر خونریزی گوارشی تجویز شوند، شواهد حاکی از تجویز یکسان آن به بیماران کم‌خطر و پرخطر می‌باشد. این گروه دارویی در ۱۹۹۹ معرفی شدند و تا اکتبر ۲۰۰۰ دو داروی اصلی یعنی سلکوکسیب و روفکوکسیب در ایالات متحده بالغ بر ۳ میلیارد دلار فروش و بالغ بر ۱۰۰ میلیون نسخه طی ۱۲ ماه منتهی به جولای ۲۰۰۰ داشته‌اند (۱ و ۳).

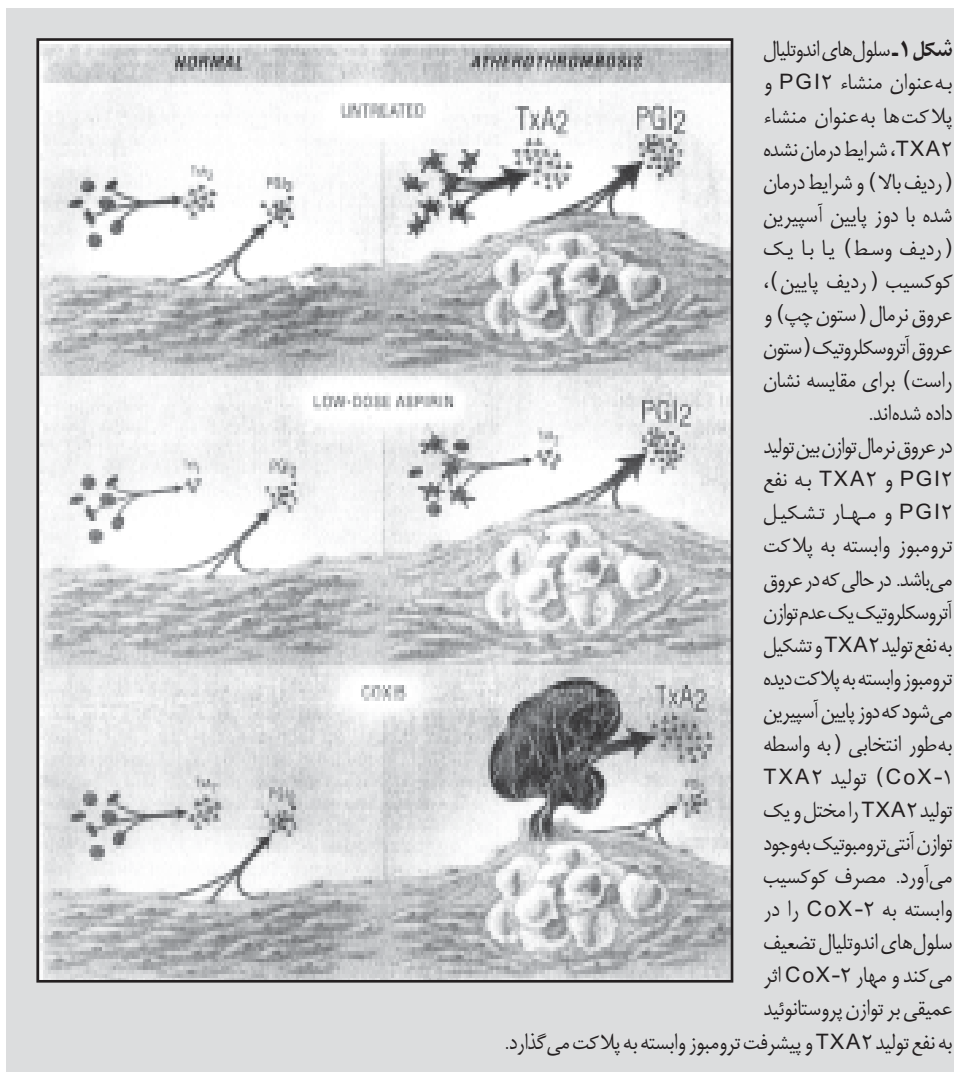
### ■ افزایش خطر وقایع قلبی-عروقی ناشی از کوکسیب‌ها

در اینجا نتایج مربوط به مطالعات مختلف در مورد اثرات قلبی - عروقی این گروه دارویی تحت بررسی قرار می‌گیرد، لکن در تفسیر نتایج باید پارامترهایی چون تفاوت جمعیت‌های

پروستاگلندین‌ها و ترومبوکسان‌ها را که در حالت کلی تحت عنوان «پروستاگلوئیدها» نامیده می‌شوند، موجب می‌شود.

آنزیم سیکلواکسیژناز (CoX)، آراشیدونیک اسید آزاد شده از فسفولیپیدهای غشایی را به  $PGG_2$  و سپس  $PGH_2$  تبدیل می‌کند. سرنوشت  $PGH_2$  و توزیع پروستاگلوئیدهای حاصله از آن بستگی به نوع سلولی که در آن سنتز می‌شود و ایزومرازهای اختصاصی بافت مربوطه دارد. برای مثال PGE سنتز بیان شده در لکوسیت‌ها، سلول‌های عضله صاف عروقی، سلول‌های اندوتلیال و پلاکت‌ها آن را به پروستاگلوئید  $PGE_2$  با خاصیت التهابی و ترومبوکسان سنتز پلاکتی آن را به پروستاگلوئید  $PGI_2$  یا پروستاگلین با خاصیت وازودیلاتوری تبدیل می‌کنند.

بیش از صد سال است که مهار فارماکولوژیکی سنتز پروستاگلوئیدها از چالش‌های صنعت داروسازی بوده است این روند از تولید آسپیرین تا تولید سایر ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی مهارکننده CoX با طیف متفاوت اثرات ضد درد و ضد التهابی ادامه داشته است. در دهه ۱۹۷۰ کشف این واقعیت که پروستاگلین (پروستاگلوئید اندوتلیال) اثر آنتی‌ترومبوتیک و برعکس، ترومبوکسان  $A_2$  (پروستاگلوئید پلاکتی) اثر پروترومبوتیک دارد، این فرضیه را پیش آورد که مهار غیرانتخابی CoX در این دو نوع سلول از نظر تئوریک می‌تواند به نفع اثر آنتی‌ترومبوتیک تغییر داده شود که در همین سال‌ها بود که دوزها و شرایط تضعیف سنتز ترومبوکسان  $A_2$  (TxA<sub>2</sub>) توسط آسپیرین



را نسبت به CoX-2 دارا بوده‌اند. روفکوکسیب CoX-2 را ۸۰ برابر بیشتر از CoX-1 مهار می‌کند. در حالی که این نسبت برای سلوکسیب ۹ برابر می‌باشد. عامل مشکل ساز دیگر در تفسیر نتایج این است که آرتریت روماتوئید خود خطر MI را افزایش می‌دهد. آنالیز نتایج مبتنی بر

تحت مطالعه، دوز و قدرت دارویی و مدت درمان و خواص بیولوژیکی خاص هر دارو در نظر گرفته شود. از ۵ داروی معرفی شده (سلوکسیب، روفکوکسیب، لامیراکوکسیب، والدکوکسیب و پارکوکسیب) لامیراکوکسیب بیشترین و سلوکسیب کمترین تمایل به اتصال

در مطالعه CLASS<sup>3</sup> (بررسی ایمنی سلبرکس در درمان آرتروز). ۸۰۵۹ بیمار به صورت تصادفی سلکوکسیب (۴۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز)، ایبوپروفن (۸۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز) یا دیکلوفناک (۷۵ میلی‌گرم دو بار در روز) دریافت کردند. نتایج این مطالعه افزایش قابل توجهی در میزان وقایع قلبی-عروقی در مقایسه با NSAID نشان نداد که احتمالاً ناشی از مصرف دوز پایین آسپیرین یا تفاوت‌های فارماکولوژیکی NSAID به کار گرفته شده به عنوان کنترل در این مطالعه می‌باشد. همان طور که گفته شد دیکلوفناک نه تنها اثر آنتی‌ترومبوتیک کمتری دارد، ممکن است تا حدودی اثر ذاتی پروترومبوتیک ناشی از مهار PGI<sub>2</sub> نیز داشته باشد و اثر مهار آن روی COX بیشتر از ناپروکسن می‌باشد که این امر می‌تواند افزایش خطر وقایع قلبی-عروقی ناشی از سلکوکسیب را ببوشاند. وقتی میزان عوارض به طور مستقیم مقایسه شد، MI ناشی از سلکوکسیب مشابه با میزان گزارش شده توسط روفکوکسیب تخمین زده شد (۳ و ۴).

ارایه نتایج مطالعه APPROVE<sup>4</sup> (بررسی اثر پیشگیرانه روفکوکسیب در عود مجدد پولیپ آدنوماتوز در بیماران با سابقه آدنوم کولورکتال) معلوم شد که روفکوکسیب با دوز ۲۵ میلی‌گرم در روز در مقایسه با پلاسبو ۳/۹ برابر بیشتر با افزایش خطر وقایع قلبی-عروقی همراه است. این گزارش باعث شد Merck سازنده روفکوکسیب داوطلبانه در سپتامبر ۲۰۰۴ دارو را از بازار جمع‌آوری کند. بین سپتامبر ۲۰۰۴ و دسامبر ۲۰۰۴ گزارشات مبنی بر افزایش عوارض

مطالعات کنترل شده و تصادفی بوده است. در مطالعه بالینی APC<sup>1</sup> (بررسی نقش پیشگیرانه سلکوکسیب از عود مجدد آدنوم کولورکتال). ۲۰۳۵ بیمار با سابقه نئوپلازی کولورکتال به صورت تصادفی پلاسبو یا سلکوکسیب (۲۰۰-۴۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) دریافت کردند بعد از ۲/۸-۳/۱ سال کنترل نتیجه‌گیری شد که ادامه مصرف سلکوکسیب بیماران را در معرض خطر افزایش وقایع جدی قلبی-عروقی قرار می‌دهد (۱ و ۲). برعکس مطالعه APC که در آن یک کوکسیب مستقیماً با پلاسبو مقایسه شده بود، در مطالعه VIGOR<sup>2</sup> (بررسی عوارض گوارشی VIOXX) شیوع سمیت گوارشی یک کوکسیب (روفکوکسیب با دوز ۵۰ میلی‌گرم در روز) با یک NSAID غیراختصاصی (ناپروکسن با دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز) مقایسه گردید. در این مطالعه اجازه مصرف آسپیرین داده نشد. افزایش خطر وقایع قلبی-عروقی چون MI، آنژین ناپایدار، ترومبوز قلبی، ایست قلبی احیا شده، مرگ ناگهانی یا توضیح داده نشده و حملات قلبی در گزارش ارایه شده به FDA تایید شد (۱ و ۳ و ۴). مقایسه مستقیم با ناپروکسن یک فاکتور گیج‌کننده در تفسیر نتایج این مطالعه بود. شواهدی مبنی بر اثر آنتی‌ترومبوتیک ناپروکسن وجود دارد. برعکس به ایبوپروفن و دیکلوفناک اثر تجمع پلاکتی نسبت داده شده است. ایندوبوفن (Indobufen) و فلوربی‌پروفن (flurbiprofen) دو NSAID دیگر هستند که اثرات شبه آسپیرین قابل توجه آن‌ها شناسایی شده است (۳).

ترومبوتیک قلبی - عروقی نه تنها در مورد روفکوکسیب و سلکوکسیب که در رابطه با سومین کوکسیب قابل دسترس در امریکا یعنی والدکوکسیب (Valdecoxib) نیز رو به فزونی گذاشت و باعث شد FDA در ۲۳ دسامبر ۲۰۰۴ یک راهنمای سلامت همگانی در رابطه با مصرف کوکسیب‌ها منتشر کند (۱ و ۴).

گزارش دیگری مربوط به مطالعه ADADT<sup>5</sup> (مطالعه پیشگیری ضد التهابی بیماری آلزایمر) که در آن فواید بالقوه مصرف درازمدت ناپروکسن (۲۲۰ میلی گرم دو بار در روز) یا سلکوکسیب (۲۰۰ میلی گرم دو بار در روز) در کاهش خطر پیشروی بیماری آلزایمر در افراد بالای ۷۰ سال با پلاسبو مقایسه شده بود، منتشر شد. این گزارش حاکی از افزایش واضح در وقایع قلبی - عروقی و عروق مغزی در گروه ناپروکسن در مقایسه با پلاسبو بود. FDA با دستور توقف ناگهانی این مطالعه با انتشار یک راهنما در ۲۰ دسامبر ۲۰۰۴ به پزشکان و بیماران در مورد خطر وقایع قلبی - عروقی ترومبوتیک نه تنها ناشی از کوکسیب‌ها که در رابطه با کل NSAIDs هشدار داد. این اولین گزارش حاکی از افزایش خطر MI مربوط به ناپروکسن بود اما به علت توقف مطالعه و عدم دسترسی به داده‌های مطالعه، قضاوت در مورد اثرات قلبی - عروقی ناپروکسن که قبلاً ادعا می شد سالم‌ترین داروی NSAID با اثر حفاظت کننده قلبی - عروقی است، مشکل است.

در فوریه ۲۰۰۵ یک گردهمایی سه روزه کمیته مشورتی FDA در رابطه با این داروها تشکیل شد و طی بیانیه‌ای اعلام کرد سلکوکسیب و

والدکوکسیب در بازار باقی بمانند اما اخطار «جعبه سیاه» (black box) به برجسب دارویی آن‌ها اضافه شود. در همان زمان آژانس اروپایی داروها اخطار محکم تری در مورد کوکسیب‌ها صادر کرد بدین صورت که این داروها نباید به افرادی که بیماری کرونر قلبی یا سابقه حمله قلبی دارند، تجویز شود و در افراد در معرض خطر بیماری‌های قلبی - عروقی با احتیاط مصرف شوند (۱ و ۲).

نتایج مطالعه TARGET<sup>6</sup> (بررسی درمان‌های آرتروز و وقایع گوارشی) که در آن انتخابی‌ترین کوکسیب یعنی لامیراکوکسیب (Lamiracoxib) با دوز ۴۰۰ میلی گرم یک بار در روز با ناپروکسن (۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز) یا ایبوپروفن (۸۰۰ میلی گرم سه بار در روز) به مدت یکسال در ۱۸۰۰۰ بیمار مبتلا به استئوآرتروز مقایسه شده بود، حاکی از تنها ۱۰۹ مورد وقایع قلبی - عروقی یا عروق مغزی بود که ۵۹ مورد آن مربوط به لامیراکوکسیب و ۵۰ مورد مربوط به NSAID بود. البته به مصرف دوز پایین آسپیرین هم اجازه داده شده بود. هر چند این یافته‌ها ممکن است ظاهراً نشانگر سالم بودن لامیراکوکسیب به اندازه ناپروکسن یا ایبوپروفن باشد اما در فقدان یک گروه پلاسبو ممکن است نتایج این گونه تفسیر شود که امکان دارد هر ۳ دارو با افزایش خطر وقایع قلبی - عروقی با تفاوت اندک در میزان شیوع آن‌ها همراه باشند.

واقعه مهم دیگر این بود که FDA در ۷ آوریل ۲۰۰۵، اعلام کرد که نمودار کلی خطر - سودمندی والدکوکسیب نامطلوب بوده و این دارو مزیت قابل اثباتی نسبت به سایر NSAIDs

می‌گیرد که هیچ‌گونه توانایی برای پیشگیری از حوادث مهمی چون MI ندارند و چرا به گزارش‌های اعلام شده قبل از تایید این داروها توسط FDA اهمیت داده نشده است؟ و این سوال همچنان به قوت خود باقی است که آیا این اثرات تهدیدکننده زندگی یک اثر گروهی است؟ که جهت پاسخ به آن باید پاتوفیزیولوژی و قیام قلبی - عروقی و رابطه تمایل به اتصال متفاوت مهارکننده‌های CoX-2 با میزان وقوع عوارض قلبی - عروقی آن به دقت مورد تحقیق قرار گیرد. مکانیسم پیشنهادی برای افزایش وقایع قلبی - عروقی این داروها در شکل ۱ نشان داده شده است. مکانیسم‌های دیگری چون احتباس سدیم و ایجاد ادم در بیماران مسن یا در شرایط تخلیه سدیم یا مایعات و همچنین کاهش فیلتراسیون گلومرولی و بروز هیپرتانسیون به مهارکننده‌های CoX-2 نسبت داده شده است. افزایش فشار خون می‌تواند عامل افزایش خطر وقایع قلبی - عروقی باشد (۱ و ۳).

ندارد و pfizer سازنده دارو با درخواست آژانس مبنی بر جمع‌آوری دارو از بازار موافقت کرد. علیرغم موافقت با باقی ماندن سلوکسیب در بازار، FDA بازنگری در برچسب سلوکسیب و ۱۸ داروی NSAID دیگر را برای روشن‌سازی عوارض قلبی - عروقی خواستار شد و اعلام کرد همه نسخه‌های مربوط به NSAID باید همراه با راهنمایی دارویی برای آگاه‌سازی بیمار باشد. در حمایت از این تصمیم‌گیری FDA گزارشی از یک تجربه ثبت شده در دانمارک شامل ۱۰۲۸۰ بیماری که برای اولین بار به علت MI بستری شده بودند و ۱۰۲۷۹۷ مورد کنترل وجود دارد. این گزارش حاکی از افزایش خطر نسبی MI برای همه انواع NSAID می‌باشد (۱).

علیرغم تصمیم‌گیری‌های FDA موج انتقادات از FDA و کمپانی‌های سازنده چنین داروهایی فروکش نکرده است. انتقاداتی از این قبیل که چگونه چنین داروهای خطرناکی با تبلیغات مستقیم در اختیار مصرف‌کنندگانی قرار

#### منابع

1. Antman EM, DeMets D, Lasalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk, *Circulation*. 2005; 112: 759-770.
2. Topol EJ. Arthritis medicines and cardiovascular events- "Hous of coxihs". *JAMA*. 2005; 293: 366-368.
3. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective CoX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 288: 954-959.
4. Hampton T. Experts point to lessons learned from controversy over rofecoxib safety. *JAMA*. 2005; 293: 413-414.

#### زیرنویس‌ها

1. Adenoma Prevention with Celecoxib
2. Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research
3. Celecoxib Arthritis Safety Study
4. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx
5. Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial
6. Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial