

WYDAWCA
Termedia
Wydawnictwa Medyczne

PREZES ZARZĄDU
REDAKTOR NACZELNY
WYDAWNICTWA
Janusz Michalak

DYREKTOR WYDAWNICTWA
Andrzej Kordas

REDAKTOR PROWADZĄCY
Mariusz Bryl

ADRES WYDAWNICTWA
Wydawnictwo Termedia
ul. Kleeberga 2
61-615 Poznań
tel./faks +48 61 822 77 81
<http://www.termedia.pl>

REDAKCJA
tel. +48 61 822 77 81 wew. 505
e-mail: termedia@termedia.pl

BIURO W WARSZAWIE
tel./faks +48 22 827 75 14
e-mail:
biuro.warszawa@termedia.pl

SEKRETARIAT REDAKCJI
tel. +48 61 822 77 81 wew. 600
e-mail: sekretariat@termedia.pl

DZIAŁ MARKETINGU I REKLAMY
tel. +48 61 822 77 81 wew. 500
e-mail: marketing@termedia.pl

DYSTRYBUCJA I PRENUMERATA
tel. +48 61 656 22 02
tel./faks +48 61 656 22 00
e-mail: prenumerata@termedia.pl

STUDIO GRAFICZNE
tel. +48 61 822 77 81 wew. 704
e-mail: studio@termedia.pl

OPRACOWANIE GRAFICZNE
studio termedia

Wydawca eReumatologiaNews
jest członkiem



Za treść reklam umieszczonych
w eReumatologiaNews
odpowiadają reklamodawcy.
Reklamy leków wydawanych na receptę
są skierowane tylko do lekarzy,
którzy posiadają niezbędne uprawnienia
do ich przepisywania.

eReumatologiaNews

PISMO PORTALU eReumatologia.pl

spis treści

Skuteczność i bezpieczeństwo celekoksybu w ocenie czworga specjalistów

1

Maria Rell-Bakalarska

SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO CELEKOKSYBU W OCENIE CZWORGÓR SPECJALISTÓW

Interdyscyplinarna Akademia Medycyny Praktycznej IAMP

Celekoksyb został zarejestrowany 100 lat po wprowadzeniu do terapii kwasu acetylosalicylowego. To niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ), który przechodził trzy etapy medycznego życia. Pierwszy to ogromny entuzjazm związany z minimalną liczbą objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (celekoksyb jest najbezpieczniejszy pod tym względem ze stosowanych NLPZ). Drugi to okres niepokoju i bacznej obserwacji związanej z mechanizmem działania. Celekoksyb to wybiórczy inhibitor cyklooksygenazy 2 (COX-2), którego „młodszy brat” – rofekoksyb (o tym samym mechanizmie działania, aczkolwiek wielokrotnie silniej niż celekoksyb wpływający na COX-2), ze względu na niepożądane objawy sercowo-naczyniowe został wykreślony ze spisu leków. Okres trzeci to czas wnikliwej i skomasowanej obserwacji i badań, którym nie był poddany dotychczas żaden lek już zarejestrowany.

W 2015 r. opublikowano w „eReumatologia” cztery interdyscyplinarne oceny celekoksybu dokonane przez różnych specjalistów – gastroenterologa, kardiologa, ortopedę i reumatologa. Niniejsze podsumowanie tych publikacji pozwoli raz jeszcze określić właściwe miejsce celekoksybu w arsenale skutecznych i bezpiecznych leków stosowanych w terapii procesu zapalnego i bólu.

Profesor dr hab. med. Barbara Skrzydło-Radomańska, gastroenterolog, wskazuje na rozpowszechnienie stosowania NLPZ, jak również związek tej grupy leków z groźnymi dla życia powikłaniami z przewodu pokarmowego, takimi jak krwawienia, krwotoki, perforacje, a także niedrożność, oraz niezwykle istotny fakt, że powikłania te mogą dotyczyć również dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Ryzyko ich wystąpienia rośnie szczególnie u chorych z przebytą lub istniejącą chorobą wrzodową, w wieku powyżej 60 lat, przy jednoczesnym stosowaniu leków przeciwpyłtkowych i przeciwzakrzepowych oraz steroidów nadnerczowych. **Dlatego u pacjentów z podwyższonym ryzykiem powikłań gastroenterologicznych w pierwszej kolejności należy rozważyć podanie koksybu, który jest skutecznym i bezpiecznym lekiem, na ogół niewymagającym dodania inhibitora pompy protonowej (proton-pump inhibitor – PPI).** Alternatywę może stanowić stosowanie najmniej toksycznego NLPZ z dodatkiem PPI. W przypadku największego ryzyka rozwiązaniem jest podanie celekoksybu łącznie z PPI. Inhibitory pompy protonowej zmniejszają ryzyko powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego, ale należy pamiętać, że stosowane przewlekłe mogą wywoływać wiele objawów niepożądanych, takich

jak dysbioza, zwiększona podatność na choroby infekcyjne przewodu pokarmowego, włącznie z zakażeniem *Clostridium difficile*, enteropatie [1], zaburzenia wchłaniania wapnia i witaminy B₁₂ [2].

Problem ten pogłębia fakt, że jak wskazują dane z literatury – pisze prof. Skrzydło-Radomańska – PPI stosowane w profilaktyce uszkodzeń błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego mogą potęgować uszkodzenia o typie nadżerek i owrzodzeń w jelicie cienkim, nasilając dysbiozę wspólnie z NLPZ [1, 3–5].

Wśród badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność celekoksybu istotne znaczenie ma duże badanie SUCCESS (*SUccessive Celecoxib Efficacy and Safety Study*), w którym uczestniczyło ponad 13 tys. pacjentów. Wykazano w nim, że celekoksyb przy podobnej skuteczności działania cechuje się większym bezpieczeństwem niż niewybiórczne NLPZ: diklofenak i naproksen. U pacjentów stosujących celekoksyb ok. 7-krotnie rzadziej obserwowano powikłania gastrologiczne. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem występowania zakrzepowo-zatorowych incydentów sercowo-naczyniowych [6].

Szczególne znaczenie w ocenie bezpieczeństwa celekoksybu mają wyniki badania CONDOR (*Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis*), którego wyniki opublikowano w 2010 r., a więc 6 lat po skreśleniu ze spisu leków rofekoksybu. W badaniu uczestniczyła szczególnie grupa pacjentów. Wśród 4484 chorych 87% ukończyło 60 lat, u ponad 65% chorych stwierdzono choroby współistniejące, a 19% przeżyło owrzodzenie przewodu pokarmowego. Chorzy przyjmowali przez 6 miesięcy maksymalne dawki zarówno celekoksybu (2 × 200 mg), jak i podawanego z omeprazolem diklofenaku (2 × 75 mg).

Częstość występowania istotnych działań niepożądanych po zastosowaniu diklofenaku z omeprazolem była czterokrotnie wyższa niż po celekoksybie w dużej dawce, zwłaszcza gdy analizowano przypadki uszkodzeń w obrębie dolnego odcinka przewodu pokarmowego [7].

Podsumowanie i przypomnienie prof. Skrzydło-Radomańskiej jest niezwykle istotne nie tylko dla reumatologa. Zalecenia powinny być wykorzystywane w codziennej praktyce lekarskiej.

1. Inhibitory pompy protonowej nie działają na dolny odcinek przewodu pokarmowego.
2. Celekoksyb to skuteczny i bezpieczny lek dla większości pacjentów, bez konieczności dotychczas PPI.

3. U pacjentów z największym zagrożeniem powikłania mi gastroenterologicznymi w przypadku bezwzględnej konieczności podawania NLPZ należy rozważyć zastosowanie celekoksylu łącznie z PPI.

Doktor Filip M. Szymański, kardiolog, jest autorem publikacji dotyczącej bezpieczeństwa celekoksylu w aspekcie powikłań sercowo-naczyniowych.

W jego ocenie celekoksyl na tle innych koksylów cechuje się bezpieczeństwem w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego. Z punktu widzenia kardiologa celekoksyl jest bezpieczny dla większości pacjentów, przede wszystkim zaś polecany jest u chorych z niskim i wysokim ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego. **W ocenie autora celekoksyl cechuje się znacznie lepszym profilem bezpieczeństwa niż np. chętnie stosowany i uznawany za bezpieczny diklofenak [8]. Podkreśla on również, że można być pewnym, że celekoksyl jest substancją pozbawioną negatywnego wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe, jakie wykazywał rofekoksyl, oraz fakt, że Amerykańska Agencja Żywności i Leków (*Food and Drug Administration – FDA*) opublikowała raport porównujący bezpieczeństwo celekoksylu i innych NLPZ, w którym również udowodniono, że celekoksyl jest substancją bezpieczną [9].**

Autorem opracowania na temat pozycji celekoksylu w praktyce ortopedy jest dr Marcin Waśko.

Jego zdaniem „niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym celekoksyl, dzięki właściwościom przeciwbólowym i przeciwzapalnym mogą być wykorzystywane w leczeniu różnych schorzeń tkanek miękkich. Wskazania obejmują leczenie zmian pourazowych, przeciążeń oraz dolegliwości spowodowane uciskiem korzeni nerwowych” [10].

W przeglądzie „The Cochrane Collaboration” z 2013 r. wykazano, że celekoksyl podany w jednorazowej dawce po zabiegu (ortopedycznym lub stomatologicznym) skutecznie zmniejsza odczuwanie bólu i wydłuża czas do podania kolejnego leku przeciwbólowego – mediana 6,6 godz. w przypadku zastosowania dawki 200 mg, do 8,4 godz. w wypadku dawki 400 mg, przy 2–3 godz. przy zastosowaniu placebo [11].

Wykazano również skuteczność celekoksylu w okresie pooperacyjnym po endoprotezoplastyce stawu kolanowego – zmniejszenie zapotrzebowania na opioidy oraz dobre wyniki w ocenie *Visual Analogue Scale*, *Knee Society Score*, *Oxford Knee Score*, SF-12 [2].

Niezwykle istotny w ocenie ortopedy jest pozytywny wpływ leku na oceniany po roku zakres zgięcia stawu kolanowego. Wyniki te są zgodne z przedstawianymi przez inne ośrodki [12, 13]. Na podstawie metaanalizy prac na temat zapobiegania skostnieniom pozaszkieletowym po protezoplastyce stawu biodrowego w opinii autora indometacyna nadal pozostaje „złotym standardem”, jednak celekoksyl, tak jak naproksen i diklofenak, są również skuteczne.

Celekoksyl jako jedyny lek zmniejsza ryzyko działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu z indometacyną [6].

Jest to szczególnie ważne w obliczu obowiązkowego stosowania w Polsce profilaktyki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych poddawanych endoprotezoplastyce stawu biodrowego ze względu na możliwe nasilenie działania gastrotoksycznego leków przeciwzapalnych przez heparyny drobnocząsteczkowe [7].

Celekoksyl jest więc użyteczny dla ortopedy w leczeniu bólu po zabiegach ortopedycznych, zapobieganiu występowaniu skostnień pozaszkieletowych po endoprotezoplastyce stawów biodrowych oraz w praktyce ambulatoryjnej.

Profesor Jerzy Świerkot ocenia w swojej publikacji miejsce celekoksylu w praktyce reumatologicznej.

Zwracał uwagę na wiele korzyści związanych ze stosowaniem celekoksylu, nie pomijając jednocześnie trudności, z jakimi muszą się borykać reumatolodzy podejmujący decyzję o wyborze NLPZ. Oczywiście należy brać pod uwagę personalizację terapii i pamiętać, że nie ma konkretnych NLPZ przypisanych do leczenia poszczególnych chorób i dlatego tak istotne jest przestrzeganie wskazań i przeciwwskazań dla konkretnego preparatu z uwzględnieniem zalecanych dawek. Wśród publikacji, na które powołuje się prof. Świerkot, znalazł się artykuł z 2011 r. omawiający wyniki badania nad skutecznością i bezpieczeństwem celekoksylu stosowanego u osób z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego lub kolanowego. **Celekoksyl w dawce 200 mg/dobę stosowany przewlekłe przez 22 tygodnie w większym stopniu zmniejszał natężenie bólu, przynosił większą poprawę w skali WOMAC oraz powodował mniej zaostżeń, niż gdy był stosowany tylko doraźnie. Nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych w grupie leczonej przewlekłe [4].**

Profesor Świerkot przychylił się do opinii, że selektywne inhibitory COX-2 nie wykazują działania przeciwplatekowego i dlatego nie powinno się przerywać leczenia przeciwplatekowego, jeżeli jest ono wskazane. **Z zasady nie należy stosować NLPZ u chorych, u których prowadzone jest leczenie przeciwzakrzepowe (wyjątek stanowią małe dawki kwasu acetylosalicylowego). Jeżeli jest to niezbędne, lekami z wyboru są wówczas koksyl [14].** Analiza *post hoc* porównująca wyniki różnych badań wskazuje, że ryzyko stosowania NLPZ z kwasem acetylosalicylowym jest prawdopodobnie większe niż ryzyko związane z przyjmowaniem koksylów i kwasu acetylosalicylowego [15].

W przewlekłych chorobach zapalnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), toczeń rumieniowaty układowy (TRU) oraz tłuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), powikłania sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zgonu.

Zmniejszenie aktywności procesu zapalnego prowadzi do zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, spowolnienia rozwoju miażdżycy i zmniejszenia ryzyka zgonu. W ocenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u tych chorych należy uwzględniać efekt przeciwzapalny tych leków.

W 2015 r. opublikowano metaanalizę 34 badań prowadzonych u chorych na RZS i ŁZS. Wykazano, że metotreksat i inhibitory czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) obniżają ryzyko sercowo-naczyniowe (RR: 0,70 i 0,72), natomiast NLPZ i glikokortykosteroidy (GKS) powodują wzrost ryzyka (RR: 1,18 i 1,47). W analizie tej uwzględniano także badania z rofekoksybem, który został wycofany z rynku. Analizując osobno dane dla rofekoksybu, wykazano, że zwiększał on ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych (RR = 1,58), natomiast celekoksyb nie (RR = 1,03) [16].

Sposoby minimalizacji działań niepożądanych NLPZ ze strony układu krążenia wg prof. Świerkota:

- konieczność oceny ryzyka sercowo-naczyniowego co najmniej raz w roku u wszystkich chorych przyjmujących NLPZ,
- u chorych ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych NLPZ powinny być stosowane tylko wtedy, gdy nie ma leczenia alternatywnego, w najmniejszych dawkach i najkrócej, jak to możliwe,
- NLPZ nie należy stosować do 6 miesięcy po zawale serca (wyjątek stanowi kwas acetylosalicylowy),
- małe dawki kwasu acetylosalicylowego powinny być przyjmowane co najmniej 2 godziny przed zastosowaniem niselektywnych NLPZ, ponieważ NLPZ przyjmowane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub wcześniej mogą osłabić lub znieść jego kardioprotekcyjne działanie (w interakcję z kwasem acetylosalicylowym nie wchodzi celekoksyb),
- nie należy stosować NLPZ o przedłużonym uwalnianiu,
- należy kontrolować wartości ciśnienia tętniczego, zwracać uwagę na nasilenie niewydolności serca i występowanie obrzęków podudzi [4].

Zalecenia dotyczące działań niepożądanych ze strony nerek:

- u osób z przewlekłymi chorobami reumatycznymi otrzymujących NLPZ ocena czynności nerek powinna być dokonywana co najmniej raz w roku (z GFR) [10],
- niesteroidowe leki przeciwzapalne są przeciwwskazane u osób z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4. lub 5.; w stadium 3. mogą być rozważane w szczególnych sytuacjach i przy ścisłej kontroli klinicznej.

Zalecenia dotyczące działań niepożądanych ze strony wątroby:

- wzrost aktywności enzymów wątrobowych jest obserwowany u 5–15% chorych stosujących NLPZ, jednak poważne objawy uboczne i znaczne uszkodzenia wątroby są rzadkie; przy obserwowanym wzroście stężenia enzymów wśród zaleceń należy wymienić zmniejszenie dawki NLPZ lub odstawienie leku – aktywność enzymów wątrobowych wraca najczęściej do normy,
- szczególnej uwagi i monitorowania funkcji wątroby wymagają chorzy, u których jednocześnie stosowane są leki modyfikujące przebieg choroby, zwłaszcza metotreksat, a także u chorych z uszkodzeniem wątroby.

Podsumowanie reumatologa:

1. Nie ma jednego idealnego NLPZ.
2. Wybór leku powinien być uwarunkowany wskazaniami związanymi z właściwościami leku (skuteczność,

tolerancja, bezpieczeństwo, rodzaj preparatu, wygoda dawkowania, koszty) oraz konkretnym chorym (zmienność osobnicza, choroba, wiek, choroby współistniejące, inne stosowane leki).

3. Nie ma określonych NLPZ przypisanych do leczenia poszczególnych chorób reumatycznych.
4. Istotne jest przestrzeganie wskazań i przeciwwskazań dla konkretnego preparatu z uwzględnieniem zalecanych dawek.
5. O wyborze leku czasami decydują współistniejące choroby i możliwe interakcje pomiędzy lekami [17, 18].

WNIOSKI

Po 17 latach od rejestracji celekoksyb nie tylko obronił się w porównaniu z rofekoksybem, ale został określony najbezpieczniejszym NLPZ w ocenie ryzyka działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (górnego i dolnego odcinka) oraz lekiem o ryzyku sercowo-naczyniowym porównywalnym z innymi NLPZ (poza naproksenem, uznany obecnie za lek najbezpieczniejszy w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego).

Spojrzenie czworga specjalistów – gastroenterologa, kardiologa, ortopedy i reumatologa – pozwoliło na podkreślenie właściwej pozycji leku w grupie NLPZ w ocenie skuteczności, wskazań rejestracyjnych oraz bezpieczeństwa.

PIŚMIENNICTWO

1. Marlicz W, Łoniewski I. Enteropatia indukowana NLPZ i IPP – ważny i niedoceniany problem kliniczny. *Gastroenterol Klin* 2014; 1: 24-33.
2. Skrzydło-Radomańska B. Inhibitory pompy protonowej po 25 latach stosowania. *Terapia* 2008; 6: 23-26.
3. Kuramoto T, Umegaki E, Nouda S i wsp. Preventive effect of irrogaldine or omeprazole on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced esophagitis, peptic ulcers and small intestinal lesions in humans, a prospective randomized controlled study. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 85.
4. Watanabe T, Tanigawa T, Nadatani Y i wsp. Risk factors for severe nonsteroidal anti-inflammatory drug induced small intestinal damage. *Dig Liv Dis* 2013; 45: 390-395.
5. Wallace JL, Syer S, Denou E i wsp. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1314-1322.
6. Singh G, Fort JG, Goldstein JL i wsp. SUCCESS-I Investigators. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med* 2006; 119: 255-266.
7. Chan FK, Lanas A, Scheiman J i wsp. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 173-179.
8. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011; 8: e1001098.
9. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/04n0559/04N0559_emc-000002-01.pdf
10. Marcin Waśko: Celekoksyb – punkt widzenia ortopedy. *eReumatologia News* 1-3.
11. Derry S, Moore R. Single dose oral celecoxib for acute post-operative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3.
12. Reuben SS, Buvenandran A, Katz B, Kroin JS. A prospective randomized trial on the role of perioperative celecoxib admin-

istration for total knee arthroplasty: improving clinical outcomes. *Anesth Analg* 2008; 106: 1258-1264.

13. Huang YM, Wang CM, Wang CT i wsp.. Perioperative celecoxib administration for pain management after total knee arthroplasty – a randomized, controlled study. *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 9: 77.
14. Cheetham TC, Levy G, Niu F, Bixler F. Gastrointestinal safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients on warfarin. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1765-1773.
15. Rostom A, Muir K, Dube C i wsp. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 818-828.
16. Roubille C. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 480-489.
17. West SG. *Rheumatology secrets. Nonsteroidal anti-inflammatory drug*. Elsevier Mosby, Philadelphia 2015; 601-611.
18. Orzechowska-Juzwenko K. *Farmakologia kliniczna*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2006.

