

CELEKOKSYB – PUNKT WIDZENIA ORTOPEDY

Klinika Ortopedii i Reumortopedii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. Jacek Kowalczewski

Streszczenie

Ból towarzyszy wielu schorzeniom ortopedycznym, w tym stanom zapalnym i urazom, oraz stale występuje po zabiegach chirurgicznych. Jednym z leków, stosowanym od 1998 r., jest celekoksyb. Jest to lek z grupy koksymbów, działających poprzez hamowanie enzymu cyklooksigenazy 2 (COX-2), który jest kluczowy dla produkcji prostaglandyn – mediatorów bólu i stanu zapalnego. Celekoksyb nie wpływa na aktywność enzymu COX-1, przez co zmniejsza – w porównaniu z innymi NLPZ – częstość występowania działań niepożądanych z zakresu górnego odcinka przewodu pokarmowego. Celekoksyb jest użyteczny dla ortopedy w leczeniu bólu po zabiegach ortopedycznych, zapobieganiu występowania skostnień pozaszkieletowych po endoplastyce stawów biodrowych oraz w praktyce ambulatoryjnej.

WSTĘP

Ból towarzyszy wielu schorzeniom ortopedycznym, w tym stanom zapalnym i urazom, oraz stale występuje po zabiegach chirurgicznych. Jednym z leków, stosowanym od 1998 r., jest celekoksyb – lek z grupy koksymbów, działających poprzez hamowanie enzymu cyklooksigenazy 2 (COX-2), który jest kluczowy dla produkcji prostaglandyn – mediatorów bólu i stanu zapalnego. Uważa się, że koksyby zmniejszają częstość występowania działań niepożądanych z zakresu górnego odcinka przewodu pokarmowego.

WSKAZANIA

Celekoksyb w praktyce ortopedy stosowany jest najczęściej w trzech sytuacjach:

- 1) leczeniu bólu i stanów zapalnych w trybie ambulatoryjnym,
- 2) leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego,
- 3) w celu zapobiegania tworzeniu się skostnień pozaszkieletowych po endoprotezoplastyce stawów biodrowych.

LECZENIE BÓLU I STANÓW ZAPALNYCH W TRYBIE AMBULATORYJNYM

Dzięki właściwościom przeciwbólowym i przeciwzapalnym niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym celekoksyb, mogą być wykorzystywane w leczeniu różnych schorzeń tkanek miękkich. Zakres wskazań obejmuje leczenie zmian pourazowych, przeciążeniowych oraz dolegliwości spowodowanych uciskiem korzeni nerwowych. Najprawdopodobniej największą grupę chorych leczonych ambulatoryjnie stanowią chorzy leczeni z powodu choroby zwyrodnieniowej, która wg szacunków dotyka ponad 8 milionów ludzi w polskiej populacji [1].

W leczeniu choroby zwyrodnieniowej zalecana dawka celekoksybu wynosi 200 mg/dobę w jednej lub dwóch dawkach podzielonych. W leczeniu bólu w chorobie zwyrodnieniowej w dawce 200 mg/dobę lek ten jest co najmniej tak samo skuteczny jak paracetamol w dawce 4 g/dobę i tak samo skuteczny jak inne NLPZ w dawkach równoważnych [2–5]. W razie braku poprawy po stosowaniu dawki 200 mg/dobę można rozważyć włączenie dawki 200 mg 2 razy na dobę. Zaleca się, aby celekoksyb stosować w najniższej skutecznej dawce przez możliwie najkrótszy czas. Istnieją jednak badania, które wskazują, że czas leczenia można przedłużyć nawet do ponad 5 miesięcy. Dla przykładu w badaniu Strand i wsp. z udziałem 858 chorych z chorobą zwyrodnieniową stawów biodrowych i kolanowych wykazano, że stosowanie przewlekłe celekoksybu w dawce 200 mg raz dziennie daje lepszą kontrolę nad bólem i zmniejszenie liczby zaostreń oraz lepsze wyniki w skali WOMAC niż stosowanie doraźne, bez zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych [6].

LECZENIE OSTREGO BÓLU POOPERACYJNEGO

W ostatnim przeglądzie The Cochrane Collaboration z 2013 r. wykazano, że celekoksyb podany w jednorazowej dawce po zabiegu (zabieg ortopedyczny lub stomatologiczny) skutecznie zmniejsza odczuwanie bólu i wydłuża czas do podania kolejnego leku przeciwbólowego – mediana 6,6 godz. w przypadku zastosowania dawki 200 mg, 8,4 godz. przy dawce 400 mg i 2,3 godz. przy zastosowaniu placebo [7]. Reakcje niepożądane występowały u podobnego odsetka chorych w grupach otrzymujących celekoksyb i placebo i były łagodne oraz o średnim stopniu nasilenia. W grupie 1785 chorych otrzymujących celekoksyb w bezpośrednim okresie pooperacyjnym odnotowano jedno poważne zdarzenie niepożądane (rabdomioliza), które co prawda autorzy

Tabela 1. Najważniejsze przeciwwskazania do stosowania celekoksybu

Przeciwwskazania do stosowania celekoksybu
nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu
nadwrażliwość na sulfonamidy
choroba wrzodowa, krwawienie z przewodu pokarmowego
choroby zapalne jelit
ciężka zastoinowa niewydolność serca (NYHA II–IV)
ciężka niewydolność wątroby
ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min)
choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń obwodowych lub mózgowych
nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy i inne NLPZ
ciąża, okres karmienia piersią
chorzy niepełnoletni

HYHA – New York Heart Association, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

przypisali stosowaniu koksybu, zastrzegając jednak, że mogło być ono również wynikiem stosowania któregoś z wielu innych leków zażywanych przez tego chorego [8].

Z kolei w badaniu Schroer i wsp. na 107 chorych stosowanie celekoksybu przez 6 tygodni po endoprotezoplastyce stawu kolanowego wiązało się z mniejszym użyciem w okresie okołoperacyjnym opioidów i lepszymi wynikami w skalach Visual Analog Score, Knee Society Score, Oxford Knee Score, SF-12. Co więcej, grupa otrzymująca celekoksyb przez pierwszy rok po operacji miała większy zakres zgięcia stawu kolanowego [9]. Podobne wyniki przedstawiają prace z innych ośrodków [10, 11].

ZAPOBIEGANIE SKOSTNIENIOM POZASZKIELETOWYM PO ENDOPROTEZOPLASTYCE STAWU BIODROWEGO

W metaanalizie prac na temat zapobiegania skostnieniom pozaszkieletowym po protezoplastyce stawu biodrowego Macfarlane i wsp. wykazali, że indometacyna nadal pozostaje „złotym standardem”, jednak celekoksyb, tak samo jak naproksen i diklofenak, są również skuteczne. Co więcej, celekoksyb jako jedyny lek zmniejszał ryzyko działań niepożądanych z zakresu przewodu pokarmowego w porównaniu z indometacyną [12]. Jest to szczególnie ważne w obliczu obowiązkowego stosowania w Polsce profilaktyki farmakologicznej żylną choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych poddawanych endoprotezoplastyce stawu biodrowego ze względu na możliwe nasilenie działania gastrotoksycznego leków przeciwpalnych przez heparyny drobnocząsteczkowe [13].

PRZECIWWSKAZANIA

W tabeli 1. wymieniono najważniejsze przeciwwskazania do stosowania celekoksybu, opierając się na cha-

rakterystykach produktów leczniczych preparatów zawierających celekoksyb.

Należy pamiętać, że stosowanie celekoksybu nie wyklucza występowania powikłań w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego, z perforacją włącznie. Stosowany zgodnie z rekomendacjami ekspertów znacząco jednak to ryzyko obniża, w porównaniu z nioselektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy [12].

SYTUACJE SZCZEGÓLNE

Opisywano zmienną osobniczą wrażliwość na poszczególne NLPZ, jednak nie ma wyznaczników co do określania potencjalnej skuteczności różnych preparatów przed rozpoczęciem leczenia [14, 15]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, zamiana jednego NLPZ na inny z powodu braku skuteczności powinna być dokonywana po stosowaniu go przez mniej więcej 2 tygodnie.

U znacznej części chorych ortopedycznych stosowane są heparyny drobnocząsteczkowe lub doustne leki przeciwzakrzepowe jako profilaktyka żylną choroby zakrzepowo-zatorowej. Jest to grupa chorych z podwyższonym ryzykiem krwawień do światła przewodu pokarmowego. Ryzyko to wzrasta wraz ze stosowaniem leków upośledzających czynność płytek krwi, np. NLPZ. Wykazano jednak, że celekoksyb podawany w dawkach leczniczych, jak również w dawkach znacznie przekraczających zalecane dawki maksymalne, nie zaburza mechanizmów agregacji i hemostazy płytek krwi. Wynika to z braku blokowania COX-1. Brakuje jednak bezpośrednich badań porównujących bezpieczeństwo stosowania celekoksybu w grupie chorych otrzymujących heparyny drobnocząsteczkowe, dlatego zalecane jest jego stosowanie przez możliwie najkrótszy czas.

Stosowanie celekoksybu, w tym również przewlekłe, nie jest przeciwwskazaniem do wykonania znieczulenia regionalnego, np. podpajęczynówkowego lub nadoponowego. Przyjmowanie tego leku nie stwarza zagrożeń przy równoczesnym stosowaniu leków przeciwbólowych, w tym leków z grupy opioidów. Należy unikać łączenia celekoksybu z innymi NLPZ, gdyż może to zwiększać częstość występowania powikłań krwotocznych z przewodu pokarmowego.

W piśmiennictwie znajdują się sprzeczne doniesienia o bezpieczeństwie stosowania koksybów u chorych z chorobami naczyń [16–18]. Koksyby zmniejszają produkcję prostacykliny w naczyniach i mogą zakłócać mechanizmy homeostatyczne zmniejszające aktywację płytek krwi, co miałyby prowadzić do zwiększonego ryzyka zatorowości tętniczej [19]. Odpowiedzi na pytania związane z możliwym efektem protrombotycznym koksybów powinno udzielić wciąż trwające badanie PRECISION. Jego wyniki mają być opublikowane w marcu 2016 r.

PODSUMOWANIE

Dane z badań klinicznych nad celekoksybem są zachęcające. Jest to użyteczny lek w leczeniu bólu po zabiegach

ortopedycznych, w zapobieganiu występowaniu skostnień pozaszkieletowych po endoplastyce stawów biodrowych oraz w praktyce ambulatoryjnej. Nadal jednak zaleca się stosowanie celekoksylu w najniższej skutecznej dawce i przez najkrótszy możliwy czas – tak jak każdy NLPZ. Sprzeczne doniesienia na temat podwyższonego ryzyka zatorowości wymagają dalszych badań, by móc określić potencjał przewlekłego stosowania tego leku u osób z chorobą zwyrodnieniową.

PIŚMIENNICTWO

1. Wierusz-Kozłowska M, Markuszewski J. Choroba zwyrodnieniowa stawów. W: Wiktora Degi ortopedia i rehabilitacja. Marciniak W, Szulc A (red.). PZWL, Warszawa 2004.
2. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1459-1464.
3. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 173-179.
4. Pincus T, Koch G, Lei H, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 931-939.
5. Schnitzer TJ, Weaver AL, Polis AB, et al. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in patients with osteoarthritis of the knee. A combined analysis of the VACT studies. *J Rheumatol* 2005; 32: 1093-1105.
6. Strand V, Simon LS, Dougados M, et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol* 2011; 38: 2625-2634.
7. Derry S, Moore R. Single dose oral celecoxib for acute post-operative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD004233-CD004233.
8. Cheung R, Krishnaswami S, Kowalski K. Analgesic efficacy of celecoxib in postoperative oral surgery pain: a single-dose, two-center, randomized, double-blind, active-and placebo-controlled study. *Clin Ther* 2006; 29: 2498-2510.
9. Schroer WC, Diesfeld PJ, LeMarr AR, Reedy ME. Benefits of prolonged postoperative cyclooxygenase-2 inhibitor administration on total knee arthroplasty recovery: a double-blind, placebo-controlled study. *J Arthroplasty* 2011; 26 (6 Suppl): 2-7.
10. Reuben SS, Buvenandran A, Katz B, Kroin JS. A prospective randomized trial on the role of perioperative celecoxib administration for total knee arthroplasty: improving clinical outcomes. *Anesth Analg* 2008; 106: 1258-1264.
11. Huang YM, Wang CM, Wang CT, et al. Perioperative celecoxib administration for pain management after total knee arthroplasty – a randomized, controlled study. *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 9: 77.
12. Macfarlane RJ, Ng BH, Gamie Z, et al. Pharmacological treatment of heterotopic ossification following hip and acetabular surgery. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 767-786.
13. Sharma S. Upper gastrointestinal bleeding after hip and knee arthroplasty. *Orthopedics* 2006; 29: 255-257.
14. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1998; 354: 2106-2111.
15. McKenna F, Borenstein D, Wendt H, et al. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 2000; 30: 11-18.
16. 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-e1001098.
17. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al.; Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVE) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092-1102.
18. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769-779.
19. Mukherjee D. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and potential risk of cardiovascular events. *Biochem Pharmacol* 2002; 63: 817-821.