



Celekoksyb - punkt widzenia kardiologa

Filip M. Szymański

eReumatologiaNews
PISMO PORTALU eReumatologia.pl

WYDAWCA

Termedia sp. z o.o.
Wydawnictwo Medyczne

**PREZES ZARZĄDU
REDAKTOR NACZELNY
WYDAWNICTWA**

Janusz Michalak

DYREKTOR WYDAWNICTWA

Andrzej Kordas

REDAKTOR PROWADZĄCY

Mariusz Bryl

ADRES WYDAWNICTWA

Termedia sp. z o.o.
ul. Kleberga 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 eReumatologia News
jest członkiem



Za treść reklam umieszczonych
w eReumatologia News
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

Celekoksyb – punkt widzenia kardiologa

Filip M. Szymański

1

CELEKOKSYB – PUNKT WIDZENIA KARDIOLOGA

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) to bardzo heterogenna grupa substancji, która stosowana jest bardzo szeroko w wielu grupach pacjentów z różnymi schorzeniami. Wybierając odpowiedni lek z grupy NLPZ, należy kierować się różnymi aspektami stanu zdrowia pacjenta, w tym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Najbezpieczniejszymi NLPZ dla układu pokarmowego, a więc zalecanymi między innymi u pacjentów z chorobą wrzodową, są koksyby, a wśród nich celekoksyb. Celekoksyb na tle innych koksyków cechuje się także bezpieczeństwem w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego. Z punktu widzenia kardiologa celekoksyb to NLPZ bezpieczny dla większości pacjentów, który przede wszystkim polecany jest u chorych z niskim i wysokim ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego. W kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego celekoksyb cechuje się lepszym profilem bezpieczeństwa niż np. szeroko stosowany diklofenak.

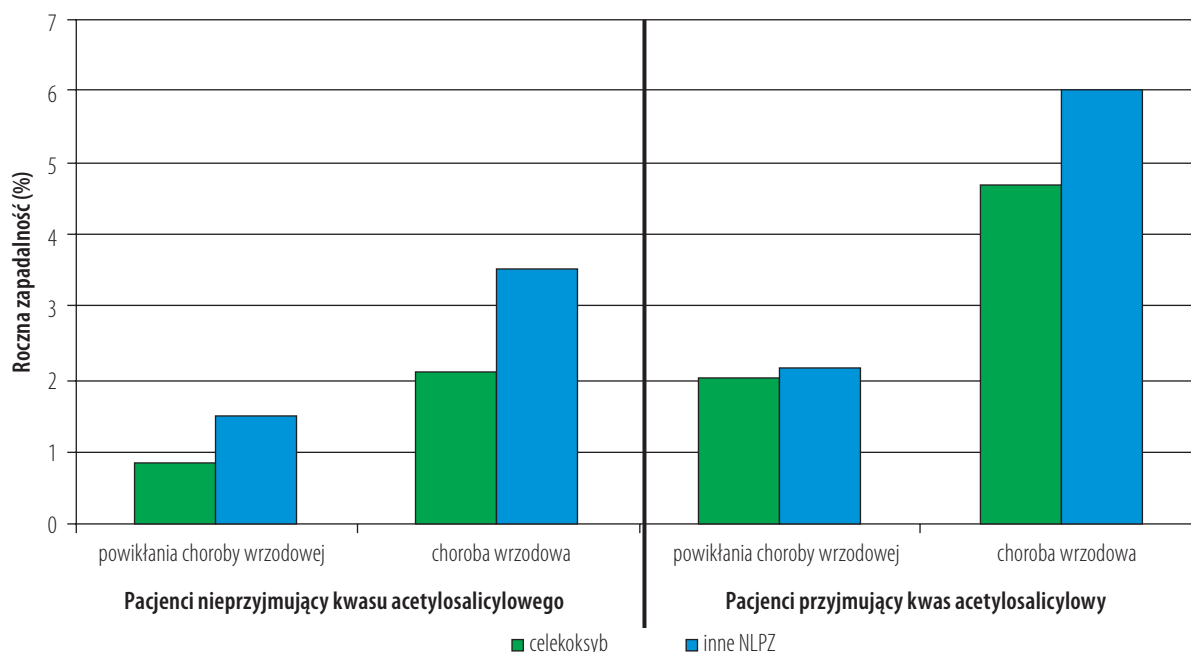
Słowa kluczowe: NLPZ, koksyby, celekoksyb.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są jedną z najczęściej stosowanych grup środków farmaceutycznych na świecie. Wynika to przede wszystkim z wielu wskazań klinicznych, w których znajdują one zastosowanie. Częste stosowanie w leczeniu bólu, gorączki czy stanu zapalnego sprawia, że po NLPZ sięgają osoby w różnym wieku, ale także obciążone różnymi chorobami współistniejącymi. Szeroka dostępność NLPZ zarówno w formie preparatów dostępnych bez recepty (*over the counter* – OTC), jak i wydawanych z przepisu lekarza sprawia, że pacjenci są przeświadczeni o ich bezpieczeństwie [1]. Rzeczywiście, leczenie NLPZ jest bezpieczne, pod warunkiem że prowadzone jest w sposób świadomy, z uwzględnieniem potencjalnych zagrożeń oraz przy zastosowaniu substancji najbardziej odpowiedniej dla konkretnego pacjenta.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne to grupa bardzo heterogenna, co wynika przede wszystkim z nieco odmiennego mechanizmu działania poszczególnych substancji. Działanie wszystkich NLPZ polega na hamowaniu aktywności cyklooksigenazy – enzymu odpowiedzialnego za powstawanie mediatorów reakcji zapalnej. W organizmie człowieka występują dwie izoforny tego enzymu uczestniczące w syntezie nieco innych związków, a przez to wykazujące odmienne działanie biologiczne. Cyklooksigenaza typu 1 (COX-1) jest enzymem biorącym udział w produkcji prostaglandyn, prostacyklin i tromboksanu. Działanie tych związków łączy się z procesami aktywno-

ści płytek krwi, ukrwienia mięszu nerek oraz ochroną śluzówki żołądka przed wpływem kwasu solnego. Z kolei cyklooksigenaza typu 2 (COX-2) związana jest z procesami produkcji prostanoidów – substancji będących mediatorami procesu zapalnego. Poszczególne NLPZ wykazują różny stopień wybiórczości względem poszczególnych izoenzymów cyklooksigenazy. Stało się to nawet podstawą podziału NLPZ na: kwas acetylosalicylowy (NLPZ wysoce wybiórczy w stosunku do COX-1, obecnie stosowany w nieco innych wskazaniach niż reszta przedstawicieli grupy), niewybiórcze NLPZ (szeroka grupa substancji, które w różnym stopniu hamują obie izoforny enzymu) oraz koksyby (najmłodsza grupa leków z tej rodziny, o wybiórczym działaniu względem COX-2) [2].

Wydaje się naturalne, że leki niewybiórcze w stosunku do izoenzymów cyklooksigenazy będą wykazywać działania niepożądane związane z hamowaniem aktywności obu enzymów. Niewybiórczy NLPZ, na przykład ibuprofen czy diklofenak, zażywany w celu ograniczenia aktywności zapalnej będzie oddziaływał niekorzystnie na naturalne procesy obronne mające chronić śluzówkę żołądka, a przez to zwiększał ryzyko powstawania wrzodów czy krwawień. Dlatego też logiczne wydają się działania mające na celu dostosowanie siły hamowania COX-1 i COX-2 do odpowiednich sytuacji klinicznych. W przypadku chorób związanych z występowaniem bólu lub o podłożu zapalnym zasadnicze znaczenie ma zahamowanie aktywności COX-2, podczas gdy druga izoforna



Rycina 1. Związek zastosowanego niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ) z ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego – wyniki badania CLASS [3]

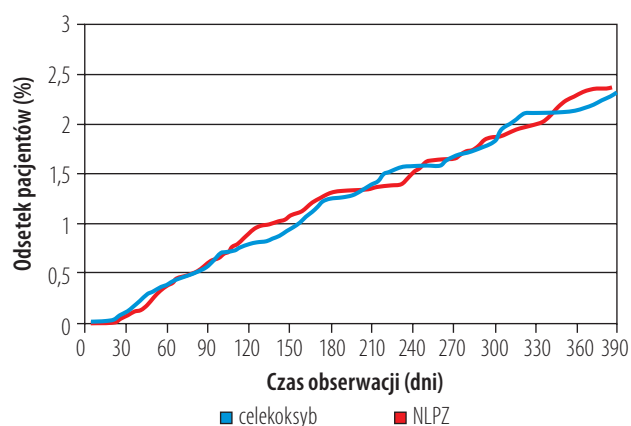
enzymu ma znaczenie marginalne. W tym celu do leczenia wprowadzono koksyby. Początek ich stosowania w leczeniu datowany jest na koniec XX wieku. Koksyby szybko zyskały sobie przychylną opinię zarówno lekarzy, jak i pacjentów, między innymi dzięki ogłoszeniu wyników badania CLASS [3], w którym porównywano wpływ celekoksybu, ibuprofenu i diklofenaku na występowanie choroby wrzodowej lub jej powikłań, takich jak krwawienie, perforacja czy niedrożność przewodu pokarmowego, u pacjentów leczonych przewlekłe z powodu chorób reumatycznych. Wykazano, że stosowanie celekoksybu w istotny sposób łączyło się z redukcją ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego (ryc. 1).

Korzystne działanie tej grupy leków, ich skuteczność przeciwbólową i przeciwzapalną oraz bezpieczeństwo potwierdzały wyniki kolejnych badań oraz metaanaliz [4, 5]. Koksyby szybko zyskały wielu zwolenników, a częstość ich stosowania zaczęła lawinowo rosnąć. Działo się tak aż do momentu ogłoszenia wyników badania APPROVe dotyczącego rofekoksybu [6]. Badanie pokazało, że rofekoksyb w porównaniu z placebo zwiększa ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Stało się to przyczyną wycofania tej substancji z rynku i rozpoczęcia skrupulatnej oceny bezpieczeństwa stosowania innych, która prawdopodobnie nigdy nie została przeprowadzona w stosunku do niewybiórczych NLPZ, takich jak na przykład diklofenak. Zaowocowało to wycofaniem części koksymbów z rynku, a jednocześnie bezstronnym potwierdzeniem bezpieczeństwa innych substancji z tej grupy, na przykład celekoksybu [3]. Zła prasa dotycząca całej grupy koksymbów rzuciła negatywne światło również na substancje zupełnie bezpieczne. Bezpieczeństwo celekoksybu zostało poddane analizie w badaniu SUCCESS-1 (*SUccessive Celecoxib Efficacy*

and Safety Study), do którego włączono ponad 13 tysięcy pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów, randomizowanych do stosowania celekoksybu lub nieselektywnych NLPZ (diklofenaku lub naproksenu). Wykazano, że przy podobnej skuteczności działania celekoksyb cechuje się znacznie większym bezpieczeństwem niż niewybiórcze NLPZ. U pacjentów leczonych celekoksybem około 7-krotnie rzadziej obserwowano powikłania choroby wrzodowej (*odds ratio* 7,02; 95% CI 1,46–33,8), nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem zakrzepowo-zatorowych incydentów sercowo-naczyniowych [7]. Ostateczne potwierdzenie danych zebranych w badaniach naukowych uzyskujemy zazwyczaj w metaanalizach. W przypadku celekoksybu za jedną z ważniejszych metaanaliz można uznać pracę McGettigan i wsp., w której porównano większość stosowanych NLPZ (w tym celekoksyb) w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego. Okazało się, że celekoksyb cechuje się znacznie lepszym profilem bezpieczeństwa niż na przykład chętnie stosowany i uznawany za bezpieczny diklofenak [8]. Obecnie możemy być pewni, że celekoksyb jest substancją pozbawioną negatywnego wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe, jakie wykazywał rofekoksyb. Amerykańska Agencja Żywności i Leków (*Food and Drug Administration – FDA*) opublikowała raport porównujący bezpieczeństwo celekoksybu i innych NLPZ, w którym również udowodniono, że celekoksyb jest substancją bezpieczną [9] (ryc. 2).

Potwierdzono to także w opracowaniach i zaleceniach towarzystw naukowych. Przygotowany przez Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (*American Heart Association – AHA*) schemat porządkujący NLPZ w zależności od ich wybiórczości względem cyklooksygenazy i pozycjonujący poszczególne substancje względem ry-

Ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych i zakrzepowozatorowych w badaniach CLASS, CAESAR, Alzheimer's disease study



Rycina 2. Porównanie bezpieczeństwa celekoksytu i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych na podstawie raportu FDA

zyka sercowo-naczyniowego i ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego pokazuje, że celekoksyb jest obecnie najbezpieczniejszą propozycją dla pacjentów zagrożonych działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego [10].

Jak widać na rycinie 2, ryzyko sercowo-naczyniowe związane ze stosowaniem celekoksytu jest niemal identyczne jak to, które łączy się z podaniem pacjentowi chętnie przepisywanego diklofenaku. Istotne różnice od-

Tabela 1. Sposób doboru niesteroidowego leku przeciwzapalnego

	Niskie ryzyko sercowo-naczyniowe	Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe
Niskie ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego	dowolny NLPZ (np. naproksen, celekoksyb)	naproksen
Wysokie ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego	celekoksyb	preferowane inne metody leczenia / indywidualne podejście w wyborze NLPZ

notowywane są natomiast w stosunku do ryzyka wystąpienia choroby wrzodowej i jej powikłań.

U jakich pacjentów korzystne będzie zatem zastosowanie celekoksytu? Przede wszystkim będą to pacjenci z podwyższonym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego, czyli na przykład z chorobą wrzodową czy dolegliwościami dyspeptycznymi, lub tacy, którzy przeżyli krwawienie z przewodu pokarmowego w przeszłości. Nieco zachowawczo zaleca się także, aby celekoksyb stosować raczej u pacjentów z niepodwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Przekłada się to na możliwość sformułowania uproszczonych zaleceń, które zaprezentowano w tabeli 1 [11].

PIŚMIENNICTWO

- Ornbjerg LM, Andersen HB, Kryger P, Cleal B, Hetland ML. What do patients in rheumatologic care know about the risks of NSAIDs? *J Clin Rheumatol* 2008; 14: 69-73.
- Marnett LJ, Kalgutkar AS. Cyclooxygenase 2 inhibitors: discovery, selectivity and the future. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 465-469.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. 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; 284: 1247-1255.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ; 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: 1520-1528.
- Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2013; 48: 830-838.
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanasa A, Konstam MA, Baron JA; 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.
- Singh G, Fort JG, Goldstein JL, Levy RA, Hanrahan PS, Bello AE, Andrade-Ortega L, Wallemark C, Agrawal NM, Eisen GM, Stenson WF, Triadafilopoulos G; SUCCESS-I Investigators. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med* 2006; 119: 255-266.
- 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.
- http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/04n0559/04N-0559_emc-000002-01.pdf
- Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA; American Heart Association. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115: 1634-1642.
- Kiersch TA, Halladay SC, Koschik M. A double-blind, randomized study of naproxen sodium, ibuprofen, and placebo in post-operative dental pain. *Clinical Therapeutics* 1993; 15: 845-854.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1 A, 02-097 Warszawa
tel. +48 22 599 19 58
fax +48 22 599 19 57
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl