

CELEKOKSYB – PUNKT WIDZENIA SPECJALISTY NEUROLOGA. PACJENT Z OSTRYM ZESPOŁEM BÓLOWO-KORZENIOWYM

Katedra Farmakologii, Zakład Farmakokinytyki i Terapii Monitorowanej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Pacjent, lat 74, zgłosił się do Poradni Neurologicznej z powodu nasilenia dolegliwości bólowych kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego, z promieniowaniem do prawej kończyny dolnej. Objawy zostały wywołane długotrwałą pozycją wymuszoną (jazda kilka godzin samochodem). Ból był początkowo opisywany jako palący, promieniujący po tylnej powierzchni uda do podudzia. Podobne objawy o mniejszym nasileniu występowały u pacjenta od 2 lat, z tego powodu okresowo stosował leki przeciwbólowe oraz zabiegi fizjoterapeutyczne ze zmiennym skutkiem. Obecnie objawy istotnie nasilały się podczas ruchu, kichania czy defekacji. Pacjent nie mógł samodzielnie wstać z łóżka, przy chodzeniu używał kuli łokciowej. Dodatkowo badany zgłaszał ból biodra po stronie prawej, istotnie narastający przy próbie rotacji zewnętrznej, oraz dolegliwości o charakterze mrowienia i cierpięcia zlokalizowane w dystalnych częściach kończyn dolnych, nasilające się w godzinach nocnych. W dniach poprzedzających badanie pacjent zdecydował się na stosowanie leków przeciwbólowych, „jakie były w domu”, oceniając natężenie bólu w skali numerycznej na 7–8.

W wywiadzie leczenie chirurgiczne z powodu dyskopatii z poziomu L5/S1 przed 14 laty. Od 20 lat nadciśnienie tętnicze, dobrze kontrolowane, od 5 lat cukrzyca typu 2.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono splotkę lordozę odcinka lędźwiowego kręgosłupa z transpozycją tułowia do boku, bliznę pooperacyjną na wysokości kręgosłupa L-S. Pacjent poruszał się ostrożnie, używając kuli łokciowej i unikając ruchów kręgosłupa lędźwiowego. Ponadto stwierdzono ograniczenie ruchomości kręgosłupa szyjnego (odstęp broda – mostek 4 cm) i lędźwiowego w teście Schobera, wzmożone napięcie mięśni przykręgosłupowych, z wybitnie dodatnim objawem Lasègue'a (30°) po stronie prawej. W skali numerycznej natężenie bólu zostało ocenione na 5 (po lekach), przed kolejną dawką leku na 8. Odruchy głębokie bardzo słabe, po stronie prawej nie udało się wywołać odruchu skokowego. Ponadto stwierdzono osłabienie czucia powierzchownego w dystalnych częściach kończyn dolnych, obrzęki podudzi oraz bólowe ograniczenie ruchomości w zakresie prawego stawu biodrowego. Do chwili badania z leków przeciwbólowych chory przyjmował diklofenak w dawce 150 mg/dobę, w ostatnich dniach sam zdecydował o zwiększeniu dawki do 2 razy 150 mg/dobę, ponadto w ciągu dnia zażywał okresowo meloksikam. Poza lekami przeciwbólowymi pacjent otrzymywał: perindopril (5 mg/dobę), nebiwolol (5 mg/dobę), lerkanidypinę (10 mg/dobę), indapamid (2,5 mg/dobę), rosuvastatynę

(10 mg/dobę), pantoprazol (20 mg/dobę), aspirynę (75 mg/dobę), metforminę (1,5 g/dobę). W zleconych badaniach dodatkowych stwierdzono obniżenie GFR (45 ml/min), zmniejszone stężenie witaminy B₁₂ (100 ng/l) oraz podwyższone wartości glukozy (120 mg/dl) i ciśnienia tętniczego (160/100 mm Hg). W badaniu USG jamy brzusznej i miednicy nie odnotowano nieprawidłowości, w badaniu RTG kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego i stawów biodrowych stwierdzono uogólnione zmiany zwyrodnieniowe, bez cech złamania oraz zaawansowane zmiany zwyrodnieniowe prawego stawu biodrowego. Na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego rozpoznano ostry zespół bólowo-korzeniowy w postaci zespołu korzeniowego prawostronnego z poziomu L5/S1, zespół bólowy stawu biodrowego prawego na tle zmian zwyrodnieniowych oraz podejrzenie polineuropatii cukrzycowej. Z uwagi na wielochorobowość i wielolekowość zmodyfikowano leczenie. Odstawiono diklofenak, zastępując go początkowo paracetamolem w połączeniu z tramadolem (37,5 mg/325 mg) 3 razy dziennie (pacjent mógł zwiększać dawkę jednorazową paracetamolu w przypadku dużego nasilenia bólu). Ponadto zastosowano diklofenak w systemie transdermalnym (plastry) na okolicę stawu biodrowego prawego oraz witaminy z grupy B (B₁, B₆, B₁₂). W trakcie kolejnej wizyty pacjent nadal skarżył się na utrzymujące się dolegliwości bólowe stawu biodrowego (6 w skali NRS) i kręgosłupa (6 w skali NRS) oraz zaburzenia czucia w dystalnych częściach kończyn dolnych, natomiast nastąpiła normalizacja wartości ciśnienia tętniczego i glikemii. Ponieważ natężenie bólu nadal utrzymywało się na poziomie bólu umiarkowanego, do leczenia wprowadzono celekoksyb w dawce 200 mg 2 razy na dobę, plaster z lidokainą w okolicę L5/S1, a przy tym zredukowano dawkę dzienną tramadolu z paracetamolem do 2 tabletek (godzina 8.00 i 16.00), z zachowaniem dawki 750 mg paracetamolu na noc. Podczas kolejnej wizyty pacjent podawał zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych zarówno stawu biodrowego (3–4 w skali NRS), jak i kręgosłupa (4 w skali NRS), ze zmniejszeniem promieniowania bólu do kończyny. Wartości ciśnienia tętniczego były prawidłowe. Wykonane badanie EMG wykazało cechy polineuropatii ruchowo-czuciowej. Z tego powodu wprowadzono duloksetynę w dawce 30 mg/dobę. Zalecono odstawienie tramadolu z paracetamolem i zmniejszenie dawki celekoksylu do 200 mg/dobę. Podczas kolejnych wizyt zanotowano redukcję natężenia bólu w zakresie kręgosłupa z okresowo występującymi bólami prawego stawu biodrowego, zmniejszenie objawów obwodowych (parestezje) oraz

przejściowy wzrost ciśnienia tętniczego (pierwsze dni po wprowadzeniu duloksetyny) i jego normalizację po tygodniu.

KOMENTARZ

Wiedza na temat rzeczywistej częstości występowania bólu w populacji osób starszych jest niepełna z uwagi na różnorodność stosowanych metod badawczych oraz brak kwalifikacji do badań pacjentów po ukończeniu 65. lub 70. roku życia. W zależności od rodzaju publikacji szacuje się, że ból towarzyszy od 0% do 93% pacjentów powyżej 65. roku życia [1, 2]. W celu uporządkowania głównych zasad terapii publikowane są rekomendacje, na przykład zalecenia brytyjskiego instytutu NICE (*National Institute of Health and Clinical Excellence*) i ACP (*American College of Physicians*) odnoszące się do leczenia ostrego i przewlekłego bólu krzyża [3–5]. Ból kręgosłupa w pierwszej kolejności powinien być leczony niefarmakologicznie, a następnie farmakologicznie z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). W przypadku opisywanego pacjenta mamy do czynienia ze złożonym problemem klinicznym. Starszy wiek, współwystępowanie bólu receptorowego i neuropatycznego, obecność chorób układu krążenia (nadciśnienie tętnicze) i cukrzyca oraz politerapia istotnie utrudniają wybór odpowiedniego leku gwarantującego zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo terapii.

WIEK

Trudności w leczeniu pacjentów powyżej 65. roku życia wynikają z odmiennych przemian farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków w przypadku organizmu osoby starszej oraz współistniejącej wielochorobowości i wielolekowości. Amerykańskie Towarzystwo Geriatryczne zajmuje się opracowywaniem zasad terapii chorych po 65. roku życia, publikując je w postaci kryteriów Beersa, *Medication Appropriateness* oraz STOPP/START (*Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*) [6]. W rekomendacjach Beersa leki zostały podzielone na trzy grupy, tzn. grupę I – leki niepolecane po 65. roku życia (unikamy ich stosowania), grupę II – leki, które nie powinny być stosowane u pacjentów po 65. roku życia w przypadku współistnienia niektórych schorzeń, oraz grupę III – leki, których użycie powinno być ograniczone po 65. roku życia (stosujemy ostrożnie). Nie-selektywne inhibitory cyklooksygenaz (np. ketoprofen, diklofenak, naproksen) znajdują się w grupie I, co wskazuje, że leki te nie powinny być stosowane u pacjentów powyżej 65. roku życia, głównie z powodu zwiększonego ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Zasada ograniczenia leczenia nie-selektywnymi inhibitorami COX jest szczególnie ważna w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia wymienionych powikłań, tj. powyżej 75. roku życia, leczonych glikokortykosteroidami, lekami przeciwzakrzepowymi i przeciwagregacyj-

ny. Celekoksyb, który należy do grupy selektywnych inhibitorów COX-2, może być brany pod uwagę w terapii bólu u starszych pacjentów, jakkolwiek ograniczenia jego użycia mogą wynikać z chorób współistniejących.

CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE

W ostatnich kilku latach różne towarzystwa naukowe próbują opracować rekomendacje i zalecenia odnoszące się do bezpieczeństwa terapii NLPZ, zwłaszcza u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony układu krążenia i układu pokarmowego. Rekomendacje opublikowane w 2015 r. przez Scarpignato i wsp. wskazują na celekoksyb jako lek charakteryzujący się najmniejszym ryzykiem wystąpienia powikłań z obu tych układów [7]. W przypadku pacjentów z niskim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych i powikłań ze strony przewodu pokarmowego w terapii może być stosowany każdy lek z grupy NLPZ. Chorzy z przeważającym ryzykiem incydentów sercowych i niskim z zakresu przewodu pokarmowego mogą być leczeni naproksenem, aczkolwiek to celekoksyb w dobowej jednorazowej dawce 200 mg uzyskał lepsze rekomendacje. W grupie chorych z wysokim ryzykiem choroby wrzodowej, krwotoków i niskim z zakresu układu krążenia proponuje się głównie celekoksyb w połączeniu z inhibitorami pompy protonowej. Wysokie ryzyko powikłań z obu układów jest przeciwskazaniem do stosowania NLPZ. Przedstawione rekomendacje były oparte na wynikach badań oceniających bezpieczeństwo stosowania różnych leków z grupy NLPZ.

PRZEWÓD POKARMOWY

Choroba wrzodowa żołądka i krwawienia z perforacją występują u 1% chorych leczonych NLPZ przez okres od 3 do 6 miesięcy oraz u 2–4% chorych w grupie, która powyższe leczenie otrzymuje w okresie dłuższym niż rok. Lekiem szczególnie niebezpiecznym w grupie NLPZ jest indometacyna [6]. Czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego poza wiekiem jest również cukrzyca [8, 9]. Badanie prowadzone przez Kim i wsp. w grupie starszych chorych z cukrzycą wykazało zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego w przypadku współwystępowania chorób wątroby, niewydolności nerek, jak również stosowania aspiryny w dawkach antyagregacyjnych oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) [10]. Ryzyko różniło się między preparatami, jakkolwiek nie miało związku z powinowactwem do COX. Wyniki badania CONDOR wykazały natomiast, że częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w przypadku celekoksybu była niższa w porównaniu z diklofenakiem i omeprazolem [11]. Pomimo tego należy pamiętać, że zarówno selektywność w zakresie COX-2, jak i włączenie inhibitorów pompy protonowej lub mioprostolu redukuje, ale nie eliminuje całkowicie ryzyka wystąpienia wymienionych powyżej powikłań, zwłaszcza u chorych w starszym wieku.

UKŁAD KRAŻENIA

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą wywoływać powikłania ze strony układu krążenia (ostry incydent wieńcowy, powikłania zakrzepowe) poprzez natychmiastowy efekt prostacyklinowy, w którym przewagę uzyskuje proces agregacji, oraz efekt nerkowy (wzrost ciśnienia tętniczego krwi) [12]. Metaanaliza, której wyniki opublikowali w 2017 r. Bally i wsp., wykazała, że wszystkie poddane ocenie leki z grupy NLPZ (naproksen, diklofenak, ibuprofen, celekoksyb) zwiększały ryzyko zawału mięśnia sercowego. Incydenty wieńcowe pojawiały się już w pierwszym tygodniu leczenia i w dużym stopniu korelowały z wyższymi dobowymi dawkami leków (celekoksyb > 200 mg/dobę, diklofenak > 100 mg/dobę, ibuprofen > 1200 mg/dobę, naproksen > 750 mg/dobę). Dłuższy czas terapii nie miał związku ze zwiększeniem ryzyka powikłań [12]. Co ciekawe, w badaniach Sondergaard i wsp. naproksen i celekoksyb obroniły swoje pozycje leków o niższym ryzyku wywołania powikłań ze strony układu krążenia w porównaniu z ibuprofenem i diklofenakiem [13]. Kolejne badanie – PRECISION-ABPM, będące kontynuacją badania PRECISION, porównywało wpływ ibuprofenu (600–800 mg x 3), naproksenu (375–500 mg x 2) z wpływem celekoksybu (100–200 mg x 2) na wartości ciśnienia tętniczego pacjentów z bólem receptorowym w przebiegu chorób układu kostno-stawowego [14]. Ocena 24-godzinna ciśnienia tętniczego po 4 miesiącach leczenia wykazała, że celekoksyb i naproksen – w przeciwieństwie do ibuprofenu – wywoływały nieznaczne obniżenie (celekoksyb) lub niewielkiego stopnia wzrost (naproksen) ciśnienia tętniczego, jak również były przyczyną niższego w porównaniu z ibuprofenem wskaźnika rozwoju nadciśnienia. Ze względu na to, że wzrost ciśnienia tętniczego może zwiększyć ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i uwzględniając wcześniejsze rekomendacje Scarpignato i wsp., można przyjąć, że celekoksyb w niższej dawce dobowej (200 mg) może być brany pod uwagę w leczeniu bólu receptorowego w grupie pacjentów zarówno z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jak i przewodu pokarmowego, również stosujących aspirynę [7, 15, 16]. Warto też wspomnieć, że skuteczność celekoksybu w dawce 200 mg/dobę była podobna do diklofenaku w dawce 150 mg/dobę w długotrwałej terapii reumatoidalnego zapalenia stawów oraz naproksenu w dawce 1000 mg/dobę u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych [7].

PODSUMOWANIE

W opisanym przypadku ograniczeniami w wyborze leku były wiek chorego oraz współwystępowanie chorób układu krążenia i cukrzycy, natomiast trudnością – mieszany charakter bólu i jego natężenie. Uwzględniając rekomendacje Beersa, w terapii bólu u chorego nie powinno się stosować nieselektywnych inhibitorów COX, z tego powodu odstawiono diklofenak. Pacjent nie był wcześniej leczony tramadolem – chcąc uniknąć ewentualnych działań niepożądanych, zalecono niższą dawkę dobową leku, z możliwością

dołączenia dodatkowo jednorazowej dawki (do maksymalnie 800 mg) paracetamolu. Połączenie tramadolu z paracetamolem nie przyniosło dostatecznej poprawy klinicznej, zwłaszcza w odniesieniu do bólu receptorowego, dlatego dołączono celekoksyb, początkowo w wyższej dawce dobowej przez krótki czas, którą następnie zredukowano do 200 mg/dobę. W świetle przedstawionych powyżej informacji w przypadku pacjenta ze współwystępowaniem nadciśnienia tętniczego i stosującego leczenie przeciwagregacyjne celekoksyb był lekiem o potencjalnie najniższym ryzyku wywołania działań niepożądanych i dobrej skuteczności. Z powodu wielochorobowości przewlekłe utrzymanie dawek maksymalnych, pomimo leczenia inhibitorem pompy protonowej, mogłoby spowodować wystąpienie działań niepożądanych. Do redukcji bólu neuropatycznego zapewne przyczyniło się również wyrównanie niedoborów witaminy B₁₂ oraz dołączenie duloksetyny.

PIŚMIENNICTWO

1. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173.
2. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807-819.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE guideline [NG50], November 2016; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59>.
4. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166: 514-530.
5. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2017; 166: 480-492.
6. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 2227-2246.
7. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, et al.; International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med* 2015; 13: 55.
8. Laine L, Curtis SP, Langman M, et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology* 2008; 135: 1517-1525.
9. Inoue TIH, Mukai A, Hayashi Y, et al. Evaluation of COX-2 selective inhibitor for the protection of intestinal mucosal damage in comparison to NSAIDs in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2011; 140: S388-389.
10. Kim J, Lee J, Shin CM, et al. Risk of gastrointestinal bleeding and cardiovascular events due to NSAIDs in the diabetic elderly population. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2015; 3: e000133.
11. 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.
12. Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017; 357: j1909.

13. Sondergaard KB, Weeke P, Wissenberg M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3: 100-107.
14. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, et al.; PRECISION-ABPM Investigators. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J* 2017; doi: 10.1093/eurheartj/ehx508.
15. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. 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.
16. Gladding PA, Webster MW, Farrell HB, et al. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1060-1063.

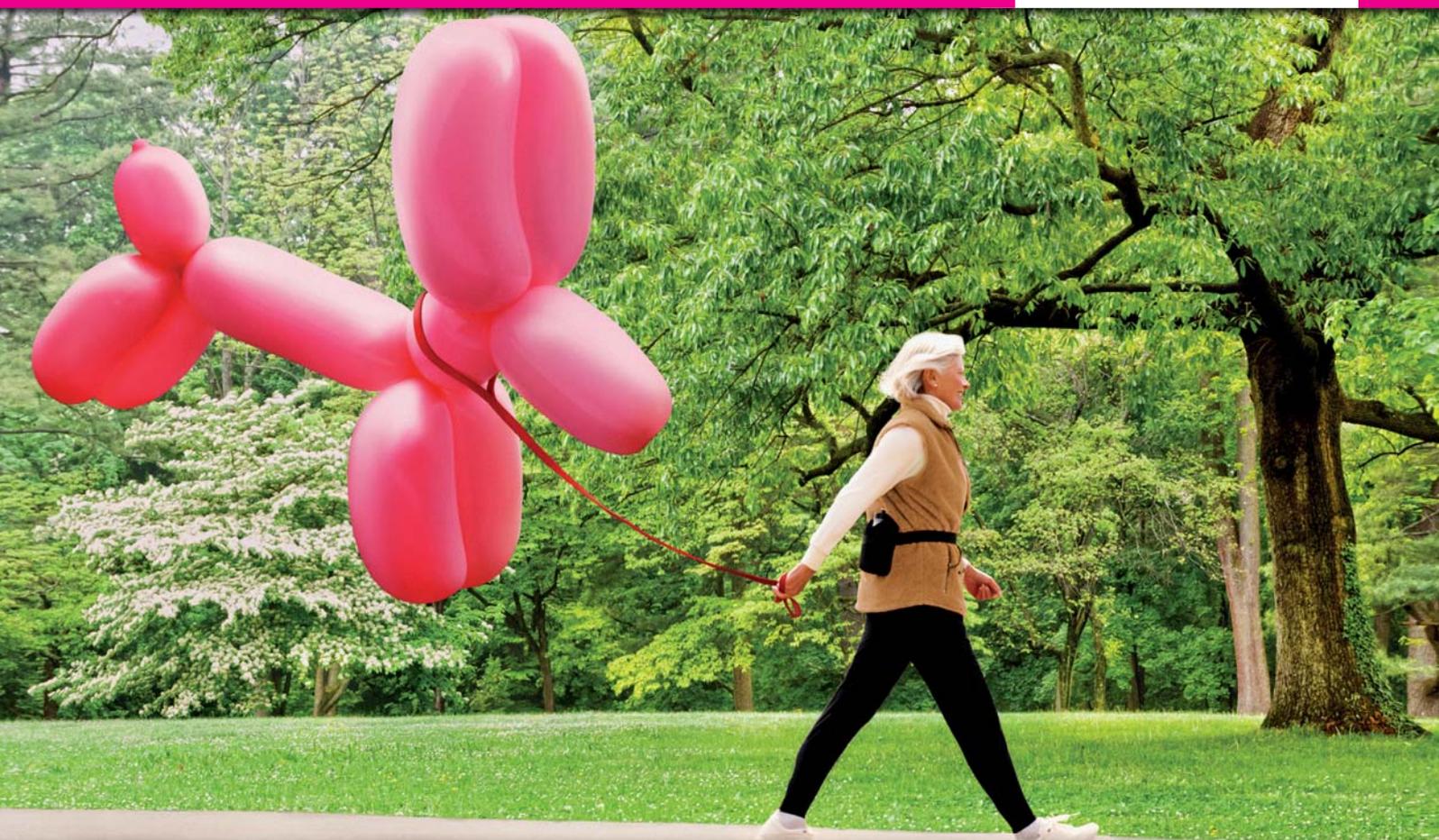
Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Monika Białecka, prof. nadzw.
Katedra Farmakologii, Zakład Farmakokinytyki
i Terapii Monitorowanej
Pomorski Uniwersytet Medyczny
ul. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin
tel: +48 91 466 15 89
faks: +48 91 466 16 00
e-mail: monika-bialecka@post.pl

Odpłatność 100%

aclexa[®]

celekoksyb
kapsułki 100 mg, 200 mg



Aclexa[®] – NLPZ nawet bez konieczności stosowania osłony^{*(1)}



10 kapsułek



30 kapsułek



60 kapsułek



10 kapsułek



30 kapsułek



60 kapsułek

^{*}bez konieczności stosowania inhibitora pompy protonowej u pacjentów z grupy niskiego/podwyższonego ryzyka gastrycznego i niskiego ryzyka kardiologicznego.
Literatura: 1, Maria Rell-Bakalarska, Krzysztof Rell, Celekoksyb – nowe spożycie, nowe korzyści, Terapia, reprint z nr 12 z. 2 (315), grudzień 2014.