

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 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 reumatologa

Jerzy Świerkot

1

CELEKOKSYB – PUNKT WIDZENIA REUMATOLOGA

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są jednymi z najczęściej stosowanych leków. Dzięki działaniu przeciwzapalnemu, przeciwbólowemu i przeciwgorączkowemu oraz tendencji do gromadzenia się w miejscach zapalenia NLPZ znajdują zastosowanie w leczeniu wielu schorzeń reumatologicznych. O skali wykorzystania NLPZ świadczy ich stosowanie u ok. 60% osób po 65. roku życia w leczeniu choroby zwyrodnieniowej i u 20% z powodu bólu kręgosłupa. Obecnie coraz większą wagę przykłada się do personalizacji terapii. Nie ma jednak konkretnych NLPZ przypisanych do leczenia poszczególnych chorób reumatycznych. Istotne jest przestrzeganie wskazań i przeciwwskazań dla konkretnego preparatu z uwzględnieniem zalecanych dawek. Jednym z NLPZ mającym szerokie zastosowanie w leczeniach chorób reumatycznych jest celekoksyb.

WSTĘP

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są jednymi z najczęściej stosowanych leków. Szacuje się, że na świecie rocznie wypisuje się 500 mln recept na NLPZ, ponadto coraz więcej z nich jest dostępnych bez recepty. Są one grupą leków o bardzo różnorodnej budowie chemicznej. Głównym mechanizmem działania NLPZ jest zmniejszenie syntezy prostaglandyn, tromboksanu A2 i prostacyklin z kwasu arachidonowego poprzez hamowanie cyklooksygenazy (COX). Cyklooksygenaza jest enzymem występującym w dwóch głównych izoformach: cyklooksygenaza 1 (COX-1) oraz cyklooksygenaza 2 (COX-2). COX-1 (konstytutywna) jest stale obecna w wielu komórkach i tkankach. W warunkach fizjologicznych ma działanie ochronne na błonę śluzową żołądka i jelit, wpływa na wydalanie sodu i wody przez nerki. Występuje ponadto w płytkach krwi oraz naczyniach krwionośnych i wpływa na proces krzepnięcia. COX-2 jest enzymem wytwarzanym głównie w sytuacji uszkodzenia tkanek, zapalenia, gorączki lub reakcji bólowej. Ponadto COX-2 jest niezbędna w procesach fizjologicznych, takich jak gojenie się ran i owrzodzeń czy zagnieżdżanie się jaja płodowego w jamie macicy [1, 2]. Biorąc pod uwagę selektywność hamowania obu form COX przez poszczególne leki, NLPZ dzieli się na cztery grupy [3]:

- selektywne inhibitory COX-1 (małe dawki kwasu acetylosalicylowego),
- nieselektywne NLPZ – powinowactwo do COX-1 jest większe niż do COX-2 (m.in. ibuprofen, naproksen, ketoprofen, piroksydam, indometacyna),
- preferencyjne inhibitory COX-2 (m.in. meloksydam, nimesulid, nabumeton),
- wysoce selektywne inhibitory COX-2 – koksycyby (celekoksyb, etorykoksyb).

W leczeniu schorzeń reumatycznych wykorzystywane są także inne mechanizmy działania NLPZ: hamujący wpływ na produkty lipooksygenazy, hamowanie powstawania nadtlenu, agregacji neutrofilii, adhezji, wytwarzania cytokin oraz rozpadu proteoglikanów w chrząstce.

ZASTOSOWANIE NIESTEROIDOWYCH LEKÓW PRZECIWPALNYCH W LECZENIU CHOROBY REUMATYCZNYCH

Dzięki działaniu przeciwzapalnemu, przeciwbólowemu i przeciwgorączkowemu oraz tendencji do gromadzenia się w miejscach zapalenia NLPZ znajdują zastosowanie w leczeniu, głównie objawowym, wielu schorzeń reumatycznych:

- choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZ),
- reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS),
- spondyloartropatii zapalnych: zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS), reaktywnego zapalenia stawów,
- krystalopatii: dny moczanowej, chondrokalcykozy,
- reumatyzmu tkanek miękkich: m.in. zapalenia ścięgien, kaletek stawowych,
- odczynowych zapaleń stawów.

O skali wykorzystania NLPZ świadczy ich stosowanie u ok. 60% osób po 65. roku życia w leczeniu ChZ i u 20% z powodu bólu kręgosłupa.

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest najczęstszym schorzeniem dotyczącym układu ruchu. Dotyczy ponad połowy osób po 40. roku życia, a u 10–20% powoduje istotne ograniczenie sprawności [4]. W terapii ważne są metody nefarmakologiczne (rehabilitacja, redukcja masy ciała), a leczenie przeciwbólowe powinno być rozpoczynane od paracetamolu. W przypadku nieskuteczności, przeciwwskazań, działań niepożądanych po paracetamolu należy zastosować NLPZ lub tramadol. Można stosować preparaty nieselektywne i selektywne do COX-2, uwzględniając choroby współistniejące i czynniki ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Terapię rozpoczyna się od małych dawek NLPZ, a następnie stopniowo się je zwiększa do najmniejszej skutecznej dawki. Leczenie prowadzone jest doraźnie, nie zaleca się ciągłego, przewlekłego stosowania NLPZ, szczególnie że ChZ najczęściej dotyczy osób starszych. Jedynie u niektórych chorych, głównie z częstymi zaostrzeniami, bez istotnych czynników ryzyka powikłań z przewodu pokarmowego i układu krążenia, można rozważyć celowość ich dłuż-

szego podawania po uwzględnieniu stosunku korzyści do ryzyka działań niepożądanych [2, 5].

Wykazano, że stosując przewlekle celekoksyb w dawce 200 mg, uzyskano większe zmniejszenie bólów, lepszą poprawę w skali WOMAC i mniej zaostrzeń w przebiegu ChZ stawu biodrowego lub kolanowego, niż gdy był on stosowany tylko doraźnie. W tym badaniu, które trwało 22 tygodnie, nie stwierdzono zwiększenia częstości działań niepożądanych w grupie leczonej przewlekle [5].

Spondyloartropatie zapalne są kolejną grupą chorób, w których duże zastosowanie mają NLPZ. W trakcie diagnostyki NLPZ często są wykorzystywane jako test terapeutyczny – u większości chorych na spondyloartropatie po 48 godzinach stosowania następuje wyraźne zmniejszenie nasilenia objawów. Niesteroidowe leki przeciwzapalne są nadal podstawowymi lekami w spondyloartropatiach osiowych. Mimo że od kilku lat w leczeniu ZZSK stosowane są także inhibitory TNF- α , to leczenie rozpoczyna się od NLPZ w dawkach maksymalnych (jeżeli nie ma przeciwwskazań i działań niepożądanych) lub najwyższych tolerowanych. Obecnie nadal trwają dyskusje, u których chorych na spondyloartropatie osiowe należy stosować NLPZ w sposób ciągły, a u których wystarczy ich podawanie doraźne w razie nasilenia bólu. Z uwagi na możliwość spowolnienia progresji zmian radiologicznych u osób z aktywną postacią choroby należy rozważyć podawanie przewlekle NLPZ, uwzględniając potencjalne działania niepożądane [6]. U chorych na zapalenia stawów w przebiegu przewlekłych zapaleń jelit NLPZ są przeciwwskazane w aktywnej fazie zapalenia jelit. W okresie stabilnym można rozważyć stosowanie koksycybów w niskich dawkach przez krótki okres [7].

Leczenie RZS uległo istotnym modyfikacjom w ostatnich 25 latach. Głównym celem jest uzyskanie remisji choroby lub co najmniej jej niskiej aktywności, a podstawowymi lekami są leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh). Niesteroidowe leki przeciwzapalne, mimo że nie hamują bezpośrednio rozwoju RZS i nie są zaliczane do LMPCh, to ze względu na działanie przeciwbólo-

we i przeciwzapalne stanowią istotną składową leczenia kompleksowego. Zaleca się stosowanie ich tylko doraźnie, w okresie zaostrzeń choroby, celem zmniejszenia bólów i obrzęków stawów. Niesteroidowe leki przeciwzapalne są także powszechnie stosowane jako składowa kompleksowego leczenia w innych układowych chorobach tkanki łącznej. Należy pamiętać, że uczulenie na salicylany obserwuje się u 10–20% pacjentów z toczniem układowym.

Dzięki właściwościom przeciwbólowym i przeciwzapalnym NLPZ są wykorzystywane także w leczeniu schorzeń tkanek miękkich, w leczeniu zmian pourazowych, przeciążeniowych oraz dolegliwościach spowodowanych bólami korzeniowymi (m.in. zapaleniach kaletek, zapaleniach ścięgien, entezopatiach).

Dotychczas nie wykazano, biorąc pod uwagę poszczególne NLPZ w dawkach równoważnych, aby któryś z nich miał istotną statystycznie przewagę, jeśli chodzi o działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe. Istnieje natomiast osobnicza wrażliwość na poszczególne NLPZ u konkretnych chorych [8, 9]. Zamiana jednego NLPZ na inny z powodu braku skuteczności powinna być dokonywana po stosowaniu go przez ok. 2 tygodnie.

Celekoksyb ma szerokie zastosowanie w leczeniu chorób reumatycznych. W wielu badaniach klinicznych z randomizacją celekoksyb w dawkach 200 mg/dobę i 400 mg/dobę był skuteczniejszy niż placebo w leczeniu ChZS, RZS i ZZSK. W leczeniu ChZ celekoksyb w dawce 200 mg/dobę był co najmniej tak samo skuteczny jak paracetamol w dawce 4 g/dobę (badania PACES, VACT). W badaniach obejmujących wiele tysięcy chorych celekoksyb (200 mg/dobę lub 400 mg/dobę) wykazywał się podobną skutecznością w leczeniu ChZ jak inne NLPZ: diklofenak, naproksen, ketoprofen, deksibuprofen, nimesulid i naproksen (m.in. badania SUCCESS, CONDOR, GAIT). W pięciu badaniach klinicznych z randomizacją w leczeniu chorych na RZS wykazano podobną skuteczność celekoksybu w dawce 200–400 mg/dobę jak naproksenu, diklofenaku, nabumetonu i meloksikamu. U chorych na ZZSK w czterech badaniach klinicznych z randomizacją wykazano podobną skuteczność celekoksybu w dawce 200–400 mg/dobę jak naproksenu, diklofenaku i ketoprofenu [10]. Ekwivalentne dawki NLPZ przedstawiono w tabeli 1.

W leczeniu ChZ zalecana dawka wynosi 200 mg/dobę w jednej lub dwóch dawkach podzielonych. Jeżeli nie uzyskuje się poprawy, u niektórych chorych można rozważyć stosowanie dawki 200 mg dwa razy na dobę. W leczeniu RZS i spondyloartropatii stosuje się dawki 200–400 mg/dobę w jednej lub w dwóch dawkach podzielonych. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 400 mg we wszystkich wskazaniach. Podobnie jak wszystkie NLPZ zaleca się stosować celekoksyb w najniższej skutecznej dawce i przez najkrótszy możliwy okres. Szczególną ostrożność należy zachować u osób starszych (> 65. roku życia) oraz z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek [11].

Tabela 1. Ekwivalentne dawki dzienne niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych w chorobach reumatycznych

Lek	Dawkowanie	Maksymalna dawka dobową
celekoksyb	1–2 × 200 mg	400 mg
diklofenak	1–2 × 75 mg	150 mg
ibuprofen	3 × 400–800 mg	2400 mg
indometacyna	2 × 75 mg	150 mg
ketoprofen	2 × 100 mg	200 mg
meloksikam	1 × 7,5–15 mg	15 mg
nabumeton	2 × 500–1000 mg	2000 mg
naproksen	2 × 250–500 mg	1000 mg
piroksykam	1 × 10–20 mg	20 mg

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE I SPOSOBY ICH MINIMALIZACJI

Skuteczność NLPZ w wielu dolegliwościach i ich powszechna dostępność, często także bez recepty oraz bez zgody i wiedzy lekarza, powodują, że są to leki często stosowane, ale jednocześnie nadużywane. Zapomina się o ich potencjalnych działaniach niepożądanych, z których najczęstsze dotyczą: przewodu pokarmowego, układu sercowo-naczyniowego, nerek, wątroby, ośrodkowego układu nerwowego, układu krwiotwórczego i reakcji nadwrażliwości.

U 5–50% chorych obserwuje się działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, najczęściej dolegliwości dyspeptyczne, nudności, zgagę, bóle brzucha, rzadziej biegunkę [12]. Mechanizm uszkadzającego wpływu na błonę śluzową przewodu pokarmowego wynika nie tylko z działania miejscowego, lecz także ogólnego NLPZ [13]. Szacuje się, że działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego są powodem 100 000 hospitalizacji i 10 000 zgonów rocznie w Stanach Zjednoczonych [3]. Groźne powikłania, do których należą perforacja, wrzód i krwotok (*perforations, ulcers or bleeds* – PUBs), stwierdzone są: u 1–2% pacjentów po 3 miesiącach, u 2–5% po 1 roku. Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia krwawienia z górnej części przewodu pokarmowego u pacjentów z chorobą wrzodową w związku ze stosowaniem NLPZ przedstawiono w tabeli 2 [7]. U pacjentów mających co najmniej 2 czynniki ryzyka, u których konieczne jest leczenie NLPZ, zaleca się stosowanie selektywnego inhibitora COX-2 lub nieselektywnego NLPZ łącznie z inhibitorem pompy protonowej (PPI). W badaniach CLASS i PROBE wykazano istotne statystycznie zmniejszenie częstości powikłań z przewodu pokarmowego u chorych stosujących kokszyby w porównaniu z nieselektywnymi NLPZ [14]. Częstość występowania owrzodzeń w górnym odcinku przewodu pokarmowego zmniejszyła się o 50%. Potwierdziły to także obserwacje z codziennej praktyki klinicznej w badaniu przeprowadzonym u ponad 8000 chorych leczonych NLPZ. Wykazano istotnie statystycznie mniej działań niepożądanych o charakterze nudności, zgagi, dolegliwości dyspeptycznych [12]. Często zastanawiamy się, czy stosować kokszyby czy nieselektywne NLPZ z PPI. Część badań oceniających powikłania z górnego odcinka przewodu pokarmowego wykazała podobne bezpieczeństwo obu sposobów terapii [15]. Należy także pamiętać o potencjalnych działaniach niepożądanych z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, którym nie zapobiega podawanie PPI. Stosowanie kokszybów zmniejsza częstość tych powikłań, co zostało wykazane w badaniu CONDOR [16]. Analizowano w nim powikłania dotyczące całego przewodu pokarmowego u ponad 4000 chorych na ChZ lub RZS ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Celekokszyb był porównywany z diklofenakiem stosowanym łącznie z omeprazolem. Stwierdzono czterokrotnie mniej działań niepożądanych dotyczących całego przewodu pokarmowego w grupie leczonej celekoksybem. Podobne wyniki uzyskano w innych badaniach [17].

Tabela 2. Ryzyko wystąpienia krwawienia z górnej części przewodu pokarmowego związane ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) [26]

Czynnik ryzyka	Ryzyko względne
zakażenie <i>Helicobacter pylori</i>	3,5
wiek > 70 lat	6
przebyte uprzednio niepowikłane owrzodzenie	6
przebyte uprzednio powikłane owrzodzenie	13
stosowanie leków przeciwzakrzepowych	6
wysokie dawki nieselektywnych NLPZ	7
liczne NLPZ stosowane jednocześnie	9
glikokortykosteroidy	2
palenie papierosów, nadużywanie alkoholu	3
inne przewlekłe choroby: reumatoidalne zapalenie stawów, przewlekła obturacyjna choroba płuc, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca	

Należy także pamiętać o przeciwwskazaniach lub działaniach niepożądanych PPI. Mając do dyspozycji dwie opcje terapeutyczne, należy wybrać optymalną dla konkretnego chorego.

Istnieje wiele metod minimalizacji działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego: stosowanie kokszybów, preferencyjnych NLPZ, form dojelitowych leków, proleków, NLPZ uwalniających tlenek azotu oraz profilaktyczne stosowanie PPI lub podawanie leków złożonych, w których składzie są NLPZ i PPI, np. naproksen + esomeprazol, ibuprofen + famotydyna. Żadna z tych metod nie jest jednak idealna i nie redukuje w pełni ryzyka działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego. Stosując kokszyby, ograniczamy działania niepożądane w górnej i dolnej części przewodu pokarmowego. Są one w związku z tym preferowane szczególnie u chorych z czynnikami ryzyka powikłań z przewodu pokarmowego. Musimy także pamiętać, że stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego zwiększa 2–4-krotnie ryzyko powikłań z przewodu pokarmowego. Planowanie dłuższej terapii NLPZ jest wskazaniem do eradykacji zakażenia *Helicobacter pylori* [7].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mają różnicowane właściwości antyagregacyjne wskutek zahamowania COX-1 lub COX-2. Jako jedyny lek kardioprotekcyjny zalecany jest kwas acetylosalicylowy, który w małych dawkach (75–100 mg/dobę) hamuje syntezę tromboksanu w płytkach krwi i działa przez to antyagregacyjnie. Badania kliniczne, obserwacyjne i metaanalizy wskazują, że wszystkie inne leki z grupy NLPZ zwiększają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, choć w różnym i ogólnie niewielkim stopniu [7]. Selektywne inhibitory COX-2 blokują produkcję prostacykliny o aktywności antykrzepowej w komórkach śródbłonnków naczyniowych, a nie hamują produkcji tromboksanu o aktywności pro-

zakrzepowej w płytkach krwi. Może się to przyczyniać do przesunięcia stanu równowagi hemostatycznej w kierunku nadkrzepliwości. Dane dotyczące celekoksylu są niejednoznaczne. W niektórych badaniach wykazano zwiększone ryzyko zawałów serca czy udarów mózgu, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania, natomiast w innych było ono porównywalne jak w przypadku klasycznych NLPZ [7, 18–22].

Większe dawki NLPZ wiążą się z większym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Selektywne inhibitory COX-2 nie wykazują działania przeciwplatekowego i dlatego nie należy przerywać leczenia przeciwplatekowego, jeżeli jest ono wskazane. Z zasady nie należy stosować NLPZ u chorych przyjmujących leczenie przeciwkrzepliwie (wyjątek stanowią małe dawki kwasu acetylosalicylowego). Jeżeli jest to niezbędne, to lekami z wyboru są wówczas koksylu [23]. Analiza *post hoc* porównująca wyniki różnych badań wskazuje, że ryzyko stosowania NLPZ z kwasem acetylosalicylowym jest prawdopodobnie większe niż ryzyko związane z przyjmowaniem koksylu i kwasu acetylosalicylowego [24].

Wśród chorób reumatycznych jest wiele takich, które zwiększają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Obecnie główną przyczyną zgonów wśród chorych na RZS, toczeń układowy, ŁZS i in. są powikłania dotyczące układu krążenia. W ostatnich latach zwraca się szczególną uwagę na profilaktykę powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na zapalne i autoimmunologiczne choroby reumatyczne. Zmniejszenie aktywnego procesu zapalnego pozwala na ograniczenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, spowolnienie rozwoju miażdżycy i zmniejszenie ryzyka zgonu. Dlatego analiza ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych wśród osób z zapalnymi chorobami reumatycznymi stosujących NLPZ jest jeszcze bardziej skomplikowana. Powinno się bowiem uwzględnić także działanie przeciwzapalne tych leków. W ostatnio opublikowanej metaanalizie 34 badań u chorych na RZS i ŁZS wykazano, że metotreksat i inhibitory TNF zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowe (RR odpowiednio: 0,7 i 0,72), a zwiększają je NLPZ i glikokortykosteroidy (RR odpowiednio: 1,18 i 1,47). Ryzyko było bardziej zwiększone u chorych stosujących koksylu niż nieselektywne NLPZ (RR odpowiednio: 1,36 i 1,08). W pracy tej uwzględniano jednak także wyniki dla rofekoksylu, który został wycofany z rynku. Analizując osobno dane dla rofekoksylu, wykazano, że zwiększał on ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych (RR = 1,58), natomiast celekoksyl nie (RR = 1,03) [25].

Istnieją sposoby minimalizacji działań niepożądanych ze strony układu krążenia:

- u wszystkich chorych przyjmujących NLPZ należy ocenić ryzyko sercowo-naczyniowe,
- ocena ryzyka sercowo-naczyniowego powinna być wykonywana systematycznie co najmniej raz w roku,
- u chorych ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych należy stosować NLPZ tylko wtedy, gdy nie ma leczenia alternatywnego, w najmniejszych skutecznych dawkach i najkrócej, jak to możliwe,

- nie należy stosować NLPZ do 6 miesięcy po zawale serca (wyjątek stanowi kwas acetylosalicylowy),
- małe dawki kwasu acetylosalicylowego należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed nieselektywnymi NLPZ, gdyż NLPZ przyjmowane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym lub wcześniej mogą osłabić lub zniżyć jego kardioprotekcyjne działanie (w interakcję z kwasem salicylowym nie wchodzi celekoksyl),
- nie należy stosować NLPZ o przedłużonym uwalnianiu,
- należy kontrolować wartości ciśnienia tętniczego, zwracać uwagę na nasilenie niewydolności serca i występowanie obrzęków podudzi [5].

Wszystkie NLPZ (oprócz małych dawek kwasu acetylosalicylowego) powinny być stosowane z rozważą u pacjentów z chorobami układu krążenia lub nerek. U osób z przewlekłymi chorobami reumatycznymi otrzymujących NLPZ czynność nerek powinna być oceniana co najmniej raz w roku, z uwzględnieniem filtracji kłębuszkowej [7]. U chorych na przewlekłą chorobę nerek w stadium 4. lub 5. stosowanie NLPZ jest przeciwwskazane, natomiast w stadium 3. może być rozważane tylko w szczególnych sytuacjach i przy ścisłej kontroli klinicznej.

U 5–15% chorych stosujących NLPZ stwierdza się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, ale poważne objawy uboczne i znaczne uszkodzenia wątroby są rzadkie. Po zmniejszeniu dawki NLPZ lub odstawieniu leku aktywność enzymów wątrobowych wraca najczęściej do normy. Funkcję wątroby należy szczególnie wnikliwie monitorować, gdy stosuje się jednocześnie LMPCh, zwłaszcza metotreksat, oraz u chorych z już istniejącym uszkodzeniem wątroby.

PERSONALIZACJA TERAPII

Obecnie coraz większą rolę przypisuje się personalizacji terapii. Przy wyborze leku bierzemy pod uwagę właściwości leku (skuteczność, tolerancję, bezpieczeństwo, rodzaj preparatu, wygodę dawkowania, koszty) oraz konkretnego chorego (zmiennosc osobniczą, chorobę, którą leczymy, wiek, choroby współistniejące, inne stosowane leki). Nie ma jednak określonych NLPZ przypisanych do leczenia poszczególnych chorób reumatycznych. Istotne jest przestrzeganie wskazań i przeciwwskazań dla konkretnego preparatu z uwzględnieniem zalecanych dawek. O wyborze leku czasami decydują współistniejące choroby i możliwe interakcje pomiędzy lekami [3, 26]. W metaanalizie 21 badań klinicznych obejmującej prawie 9500 chorych powyżej 65. roku życia leczonych z powodu ChZ, RZS lub ZZSK stwierdzono istotnie statystycznie mniej działań niepożądanych wśród stosujących celekoksylu niż naproksen, ibuprofen albo diklofenak [27].

PODSUMOWANIE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są lekami powszechnie dostępnymi i skutecznymi w leczeniu objawowym, co powoduje ich częste nadużywanie. Nie ma jednego idealnego NLPZ. Wybór leku powinien być uwarunkowany wskazaniami do jego stosowania, schorze-

Tabela 3. Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w zależności od ryzyka działań niepożądanych z przewodu pokarmowego i ryzyka sercowo-naczyniowego

Ryzyko sercowo-naczyniowe	Bez ryzyka lub niewielkie ryzyko działań niepożądanych z przewodu pokarmowego + stosowanie NLPZ	Ryzyko działań niepożądanych z przewodu pokarmowego + stosowanie NLPZ
bez ryzyka sercowo-naczyniowego (bez kwasu acetylosalicylowego)	dowolny NLPZ	1) selektywne COX-2 2) nieselektywne NLPZ + PPI 3) selektywne COX-2 + PPI, gdy w wywiadzie krwawienie z przewodu pokarmowego
ryzyko sercowo-naczyniowe (stosowanie kwasu acetylosalicylowego)	naproksen; + PPI, gdy istnieje ryzyko działań niepożądanych z przewodu pokarmowego, przy kombinacji kwas acetylosalicylowy/NLPZ	1) inna terapia, PPI niezależnie od NLPZ 2) naproksen, gdy ryzyko sercowe wyższe niż ryzyko działań niepożądanych z przewodu pokarmowego 3) selektywne COX-2 + PPI, gdy w wywiadzie krwawienie z przewodu pokarmowego

PPI – inhibitor pompy protonowej

niami współistniejącymi, stanem ogólnym chorego oraz możliwymi działaniami niepożądanymi. U pacjenta z dużym ryzykiem powikłań gastrologicznych bezpieczniejsze będą selektywne inhibitory COX-2 niż nieselektywne NLPZ. Natomiast u chorego z dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych lepszym lekiem może się okazać kwas acetylosalicylowy lub naproksen. Proponowany schemat stosowania leków w zależności od ryzyka wy-

stępowania działań niepożądanych z przewodu pokarmowego lub układu krążenia przedstawiono w tabeli 3. Celekoksyb jako selektywny inhibitor COX-2 znajduje szerokie zastosowanie w leczeniu chorób reumatycznych dzięki silnemu działaniu przeciwzapalnemu i przeciwbólowemu. Powinien być lekiem z wyboru szczególnie u chorych z ryzykiem działań niepożądanych z przewodu pokarmowego.

PIŚMIENNICTWO

- Kostowski W, Herman ZS. Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. PZWL 2010.
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, et al. Farmakologia i toksykologia. Podręcznik. Wydanie II polskie, poprawione i uzupełnione. Redakcja naukowa Buczek W. MedPharm Polska 2010.
- West SG. Rheumatology Secrets. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Elsevier Mosby 2015; 601-611.
- Orzechowska-Juzwenko K. Podstawy farmakologii klinicznej. Volumed 1997.
- Strand V, Simon LS, Dougados M, et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. J Rheumatol 2011; 38: 2625-2634.
- Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1616-1622.
- Lanas A, Benito P, Alonso J, et al. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). Reumatol Clin 2014; 10: 68-84.
- Emery P. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised, double-blind comparison. Lancet 1999; 354: 2106-2111.
- McKenna F. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. Scand J Rheumatol 2001; 30: 11-18.
- McCormack P. Celecoxib: a review of its use for symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Drugs 2011; 71: 2457-2489.
- Celekoksyb – Charakterystyka produktu leczniczego.
- Thiefina G, Schaeferbeke T, Barthélémy P, et al. Upper gastrointestinal symptoms in patients treated with NSAIDs: prevalence and impact – the COMPLAINS study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22: 81-87.
- Brunton LL, Laza JS, Parkera KL (red.). Farmakologia Goodmana & Gilmana. Redakcja naukowa wydania polskiego: Krzemiński TF, Buczek W, Czuczwar SJ. Czelej 2007.
- Cryer B, Li C, Simon LS, et al. GI-REASONS: a novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) trial. Am J Gastroenterol 2013; 108: 392-400.
- Wang X, Tian HJ, Yang HK, et al. Meta-analysis: cyclooxygenase-2 inhibitors are no better than nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs with proton pump inhibitors in regard to gastrointestinal adverse events in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011; 23: 876-880.
- Chan FK, Lanas A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR). Lancet 2010; 376: 173-179.
- Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 1211-1222.
- Kearney P, Baigent, Goodwin J, et al. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Metaanalysis of randomised trials. Brit Med J 2006; 332: 1302-1305.
- Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011; 20: 1225-1236.
- 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.
- Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007; 16: 762-772.
- 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.
- 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.
- Rostom A, Muir K, Dube C, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 818-828.
- 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.
- Orzechowska-Juzwenko K. Farmakologia kliniczna. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2006.
- Mallen S. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. Curr Med Res Opin 2011; 27: 1359-1366.

