



Celekoksyb - punkt widzenia gastroenterologa

prof. dr hab. med. Barbara Skrzydło-Radomańska

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. 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 GASTROENTEROLOGA**

prof. dr hab. med. Barbara Skrzydło-Radomańska

1

CELEKOKSYB – PUNKT WIDZENIA GASTROENTEROLOGA

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Streszczenie

Częstość stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) stale rośnie, zarówno w Polsce, jak i na świecie. Ich działania niepożądane stanowią jednak przyczynę 25% wszystkich powikłań polekowych. Na pierwszym miejscu pod względem częstości występowania znajdują się powikłania ze strony przewodu pokarmowego, dotyczące – co należy podkreślić – jego górnego i dolnego odcinka. Najbardziej niebezpieczne są krwawienia i krwotoki, perforacje i niedrożność, szczególnie w grupie podwyższonego ryzyka (przebyta lub istniejąca choroba wrzodowa, wiek powyżej 60 lat, jednoczesne stosowanie leków przeciwplatek i przeciwkrzepliwych oraz steroidów nadnerczowych). W efekcie poszukiwań bezpiecznego rozwiązania terapeutycznego powstały koksycyby – leki wybiórczo blokujące izoenzym cyklooksygenazę 2 (COX-2), z celekoksybem na czele. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem powikłań gastroenterologicznych w pierwszej kolejności należy rozważyć podanie koksycybu, który jest skutecznym i bezpiecznym lekiem, na ogół niewymagającym dodania inhibitora pompy protonowej (PPI). Alternatywę stanowi zastosowanie najmniej toksycznego NLPZ z dodatkiem PPI. W przypadku najwyższego ryzyka rozwiązaniem jest podanie celekoksycybu łącznie z PPI.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są bardzo powszechnie używane, a ich zastosowanie w Polsce i na świecie stale rośnie. Szerokie wskazania, skuteczność w działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym czy przeciwgorączkowym i powszechna dostępność niektórych preparatów nabywanych bez konieczności posiadania recepty lekarskiej powodują, że zużycie NLPZ zwiększa się trzykrotnie co dziesięć lat. Równocześnie ich działania niepożądane stanowią niezmiernie istotny problem i obciąża się je odpowiedzialnością za 25% wszystkich powikłań polekowych. Na pierwsze miejsce pod względem częstości występowania wysuwają się powikłania ze strony przewodu pokarmowego, ale nie można zapominać o działaniu hepatotoksycznym, ryzyku sercowo-naczyniowym czy właściwościach nefrotoksycznych [1].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne stanowią niejednorodną grupę, różniącą się mechanizmem działania w zależności od izoformy blokowanego enzymu – cyklooksygenazy typu I (COX-1), obecnej „konstytucyjnie” w organizmie, lub jej formy indukowanej procesem zapalnym – izoenzymu typu II (COX-2). Większość NLPZ z podobną siłą blokuje aktywność COX-1 i COX-2, ale COX-1 jest zlokalizowana między innymi w komórkach błony śluzowej przewodu pokarmowego i hamuje przekształcanie kwasu arachidonowego w kaskadzie jego przemian w prostaglandyny. Stanowią one wprawdzie mediatory stanu zapalnego i reakcji bólowej, drażniąc receptory czuciowe zakończeń nerwowych, ale w przewodzie pokarmowym wywierają udowodniony wpływ ochronny na

błonę śluzową, zwiększając śluzówkowy przepływ krwi, produkcję ochronnego śluzu w żołądku oraz wodorowęglanów w dwunastnicy, sprzyjając restytucji komórek nabłonkowych jako wyraz działania troficznego, natomiast zmniejszając działanie czynników agresywnych poprzez hamowanie podstawowej i stymulowanej sekrecji kwasu solnego. Dlatego zahamowanie aktywności COX-1 i produkcji prostaglandyn powoduje bardzo częste i groźne powikłania ze strony przewodu pokarmowego, tym bardziej niebezpieczne, że początkowo rozwijają się one bezobjawowo lub tylko w postaci różnie wyrażonych objawów dyspeptycznych. Pod ich maską może się jednak rozwijać nadżerkowe zapalenie błony śluzowej, owrzodzenie trawienne pojedyncze lub mnogie, krwotok lub perforacja ściany przewodu pokarmowego. Należy podkreślić, że śmiertelność w przebiegu krwotoków spowodowanych działaniem NLPZ jest zaskakująco wysoka, a samo krwawienie może być pierwszym objawem w przebiegu leczenia z ich zastosowaniem. O ile mamy świadomość istnienia powikłań z powodu stosowania NLPZ w górnym odcinku przewodu pokarmowego oraz poznany został dobrze mechanizm powstawania uszkodzeń, o tyle dopiero badania z użyciem kapsułki endoskopowej lub enteroskopii wykazały, że działanie tych leków nawet w małych dawkach często wywołuje również nadżerki i owrzodzenia w jelicie cienkim, z możliwością takich powikłań, jak jawne czy utajone krwawienia i trudna do zdiagnozowania niedokrwistość [2]. Nie należy również zapominać o niebezpieczeństwie, jakie niesie stosowanie

NLPZ u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodzące zapalenie jelita grubego), u których ich użycie może stanowić czynnik ryzyka wystąpienia ostrego rzutu choroby.

W odniesieniu do uszkodzeń błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOPP) istnieje możliwość skutecznej profilaktyki za pomocą leków hamujących sekrecję żołądkową, czyli głównie inhibitorów pompy protonowej (*proton pump inhibitors* – PPIs), natomiast problemem okazała się profilaktyka i leczenie uszkodzeń jelita cienkiego [3]. Problem ten pogłębiają dowiedzione dane z literatury, że PPIs stosowane w profilaktyce uszkodzeń błony śluzowej GOPP mogą potęgować uszkodzenia o typie nadżerek i owrzodzeń w jelicie cienkim, nasilając dysbiozę wspólnie z NLPZ [2, 4–6].

Z obawy przed tymi częstymi i groźnymi następstwami leczenia przeciwzapalnego, niezbędnego w wielu przewlekłych stanach chorobowych, starano się otrzytać taką postać NLPZ, która wykazywałaby skuteczność przeciwzapalną i przeciwbólową przy jak najmniejszym działaniu na COX-1, z zachowaną aktywnością blokowania indukowanej COX-2 w celu uzyskania hamowania syntezy mediatorów zapalenia i utrzymania efektu przeciwbólowego. W ten sposób opracowano nową podgrupę NLPZ, zwanych wybiórczymi – czyli koksyby, zdecydowanie silniej działające na COX-2 niż na COX-1, wdrożone do postępowania terapeutycznego pod koniec ubiegłego stulecia. Pierwszym koksybem, wprowadzonym do leczenia w chorobach narządu ruchu w 1998 r., był celekoksyb. Wykazuje on trzydziestokrotnie silniejsze działanie na COX-2 niż na COX-1, co znacznie zmniejsza ryzyko rozwoju powikłań gastrologicznych, a ma zasadnicze znaczenie w przypadku chorób o podłożu zapalnym związanych z występowaniem bólu, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) czy choroba zwyrodnieniowa stawów [7].

Należy pamiętać, że szczególnej troski i uwagi w doborze leku przeciwzapalnego wymagają pacjenci z czynnikami zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań po stosowaniu NLPZ. Niektóre z tych czynników są ze sobą powiązane, dlatego nie ma zgodności w literaturze co do ich ważności. Najistotniejszym czynnikiem ryzyka są wywiady istniejącej lub przebytej choroby wrzodowej. Ryzyko rośnie w sposób liniowy wraz z wiekiem – dla osób po 65. roku życia z wywiadem wrzodowym odsetek powikłań gastrologicznych w przeliczeniu na 100 chorych leczonych przez rok wynosi 28,8%. Zwiększenie dawki niewybiórczego NLPZ z małej na średnią oraz ze średniej na dużą podnosi ryzyko dwukrotnie. Bardzo obciążające jest przebyte powikłanie wrzodu w wywiadzie, zwłaszcza krwawienie. Dodatkowy czynnik ryzyka stanowi jednoczesne stosowanie steroidów, choć w przeliczeniu na 100 leczonych przez rok ryzyko wynosi tylko 5,7%. Należy też mieć świadomość zwiększenia niebezpieczeństwa powikłań krwotocznych przy jednoczesnym leczeniu przeciwpyłtkowym i przeciwkrzepliwym [8]. Łaine wśród czynników ryzyka wymienia także stosowanie równocześnie z NLPZ leków hiposekrecyjnych blokujących re-

ceptor histaminowy typu 2 (H2-blokerów), co wymaga komentarza. Stosowanie tych leków zmniejsza lub likwiduje i tak początkowo skąpe objawy subiektywne przy słabym działaniu profilaktycznym, a zwiększa poczucie bezpieczeństwa przed powikłaniami zarówno u lekarza, jak i u pacjenta, powodując śmiałość w dawkowaniu i zmniejszając czujność wobec dolegliwości. Dlatego za właściwe postępowanie ochronne podczas stosowania klasycznych NLPZ uznawane są PPIs, co jednak może mieć niekorzystne następstwa – wymienione już powyżej, a także inne. Nie wspomniano bowiem dotychczas o możliwości innych niż dysbioza następstw ich przewlekłego (bo taka jest potrzeba w profilaktyce powikłań po NLPZ) stosowania, do których należy zwiększona podatność na infekcyjne choroby przewodu pokarmowego, włącznie z zakażeniem *Clostridium difficile*, czy istotne dla pacjentów ze schorzeniami narządu ruchu zaburzenia wchłaniania wapnia i witaminy B₁₂ [9].

Rola infekcji *Helicobacter pylori* nie została do końca wyjaśniona. Uważa się, że jest ona współistniejącym i synergistycznie działającym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań, zwłaszcza krwotocznych, u osób leczonych NLPZ [10].

W profilaktyce powikłań i uszkodzeń przewodu pokarmowego na pierwszym miejscu powinno się rozważyć, czy jest możliwa rezygnacja ze stosowania NLPZ, a jeśli taka możliwość nie istnieje, uwzględnić dwie strategie: przyjmowanie wraz z klasycznym NLPZ leku o działaniu ochronnym (PPI) lub zastosowanie selektywnego inhibitora COX-2 (koksybu), jakim jest celekoksyb. Wyniki jednego z pierwszych badań – CLASS (*Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*), w którym porównywano wpływ celekoksybu, ibuprofenu i diklofenaku na powikłania ze strony przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych przewlekłe NLPZ z powodu chorób reumatycznych, wykazały, że stosowanie celekoksybu w istotny sposób łączyło się z redukcją ryzyka tych powikłań, a zwłaszcza krwawienia [11].

Bezpieczeństwo i skuteczność celekoksybu zostały poddane analizie w badaniu SUCCESS (*SUccesive Celecoxib Efficacy and Safety Study*), do którego włączono ponad 13 tysięcy pacjentów. Wykazano w nim, że przy podobnej skuteczności działania cechuje się on większym bezpieczeństwem niż niewybiórcze NLPZ: diklofenak i naproksen, a u stosujących go pacjentów ok. 7-krotnie rzadziej obserwowano powikłania gastrologiczne. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem występowania zakrzepowo-zatorowych incydentów sercowo-naczyniowych [12].

Szczególnie u pacjentów z podwyższonym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego ujawnia się przewaga leczenia celekoksybem w porównaniu z innymi NLPZ, nawet podawanymi jednocześnie z PPI. Potwierdziło to badanie CONDOR (*Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis*) opublikowane w 2010 r., przeprowadzone w dużej grupie pacjentów z chorobą zwyrodnieniową lub RZS z wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepo-

żądanych (wiek powyżej lat 60, choroba wrzodowa z powikłaniem krwotocznym w wywiadzie) otrzymujących przez 6 miesięcy celekoksyb lub diklofenak z omeprazolem. 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 [13].

Należy mieć świadomość, że zastosowanie PPIs zmniejsza co prawda ryzyko powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego, ale nie wpływa na ryzyko w dolnym odcinku przewodu pokarmowego, a łącznie z NLPZ może nawet powodować indukowanie enteropatii [2].

Zgodnie z zaproponowanym postępowaniem, jeśli u pacjenta wymagającego stosowania leków przeciwzapalnych występuje zwiększone ryzyko następstw gastroenterologicznych, należy w pierwszej kolejności rozważyć podawanie koksylu, z alternatywą w postaci klasycznego NLPZ łącznie z PPI, uwzględniając opisane powyżej zagrożenia [7, 14]. Celekoksyb jest skutecznym i bezpiecznym lekiem dla większości pacjentów bez konieczności dotychczas PPI. U pacjentów z najwyższym zagrożeniem powikłaniami gastroenterologicznymi w przypadku bezwzględnej konieczności podawania NLPZ należy rozważyć podawanie celekoksylu łącznie z PPI.

PIŚMIENNICTWO

- Reguła J, Kotowski B. Zapobieganie i leczenie powikłań ze strony przewodu pokarmowego wywołanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. *Gastroenterol Pol* 2004; 11: 163-170.
- Marlicz W, Łoniewski I. Enteropatia indukowana NLPZ i IPP – ważny i niedoceniany problem kliniczny. *Gastroenterol Klin* 2014; 1: 24-33.
- Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A i wsp. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule endoscopy. *Gastroenterology* 2005; 128: 1172-1178.
- Kuramoto T, Umegaki E, Nouda S i wsp. Preventive effect of irsogladine 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.
- 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.
- 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.
- Rell-Bakalarska M, Rell K i wsp. Celekoksyb – nowe spojrzenie, nowe korzyści. *Terapia* 2014; 12: 3-8.
- Laine L, Hawkey CJ, Bombardier C. Stratifying the risk of clinical upper GI events in NSAID users: result from a double-blind outcomes study. *Dig Dis Week* 2001; 552.
- Skrzydło-Radomańska B. Inhibitory pompy protonowej po 25 latach stosowania. *Terapia* 2008; 6: 23-26.
- Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic – ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14-22.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL i wsp. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS Study. *JAMA* 2000; 284: 1247-1255.
- 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.
- 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.
- Burmester G, Lanas A, Biasucci L i wsp. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 818-822.



terMedia