

# Koxiby – stále aktuální téma?

**MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.,  
 Ústavy farmakologie  
 2. a 3. LF UK, Praha**

Zatímco cyklooxygenáza 1 (COX-1) byla poměrně dlouho označována jako konstitutivní (dnes je známo, že exprese tohoto enzymu se může zvyšovat u pooperační či např. neuropatické bolesti) a její inhibice je spojena s řadou nežádoucích účinků (zejména zažívací potíže), COX-2 je formou inducibilní a její inhibice je spojena především s tlumením projevů zánětu včetně bolesti. V evoluci lékové skupiny nesteroidních antiflogistik (NSA) sehrála tudíž velmi významnou úlohu snaha o vyvinutí takové látky, která bude co možná neúčinněji tlumit aktivitu COX-2 (COX-1 byla, jak známo, dávána pouze do souvislosti s tvorbou fyziologicky tvořených prostaglandinů). Postupně tak do klinického užívání vstoupily látky selektivně blokující COX-2 (nimesulid či meloxicam) a tzv. koxiby, nebo-li specifické inhibitory COX-2.

Do koxibů byly vkládány velké naděje, ovšem po zveřejnění výsledků klinických studií APPROVE, VIGOR či CLASS, ukazujících na vyšší výskyt infarktu myokardu a cévních mozkových příhod při léčbě rofekoxibem, byly nejenom koxiby, ale prakticky veškerá NSA podrobena detailnějšímu rozboru jejich bezpečnosti.

Současným závěrem je konstatování, že při dlouhodobém užívání prakticky všechna NSA poněkud zvyšují kardiovaskulární riziko – jednoznačně však je třeba zdůraznit převažující přínos jejich užití nad potenciálním rizikem. Velmi důležité výsledky charakterizované praktickou absencí rozdílu v kardiovaskulární bezpečnosti mezi etorikoxibem (specifický COX-2 inhibitor) a diklofenakem (neselektivní NSA) u pacientů s revmatoidní artritidou či osteoartrózou (n = 23 504) přinesla v loňském roce publikovaná rozsáhlá studie MEDAL.<sup>1</sup>

Nyní jsou v České republice registrovány tři koxiby – celecoxib, etorikoxib a parekoxib. Právě celecoxib, nejenom že je v běžné praxi nejdéle užívaným koxibem, má i svoji selektivitou nejbližší k selektivním COX-2 inhibitorům. I přesto je však jeho specifita pro COX-2 natolik vysoká, že nepůsobí negativně na žaludeční sliznici. Poměr jeho inhibičních koncentrací (IC<sub>50</sub>) pro COX-2 vs COX-1 odpovídá přibližně hodnotě 0,003.<sup>2</sup> V porovnání s ostatními koxiby je celecoxib přibližně 10–15x méně selektivní s ohledem na poměr COX-2/COX-1<sup>3</sup>, což pravděpodobně může být vysvětlením pro jeho výrazně vyšší kardiovaskulární bezpečnost v porovnání s dříve užívaným valdekokoxibem či rofekoxibem.

Aktuálně je celecoxib (Celebrex) v České republice schválen k symptomatické léčbě osteoartrózy, revmatoidní artritidy či ankylozující spondylitidy. Jeho terapeutický potenciál je však bohatě studován, a to mnohdy i v dosud neschválených indikacích.

V populaci je velmi častá bolest zad, která se řadí na jedno z předních míst v příčinách návštěvy praktického lékaře. Z konzervativní farmakoterapie se zde jednoznačně nejčastěji uplatňují NSA. Jelikož bolest však může mít

i neuropatickou složku, je pak zcela namísto využití koanalgetik. K těm nejmodernějším dnes nepochybně patří antikonvulzivum pregabalin. Právě účinnost kombinace pregabalínu a celecoxibu byla předmětem 4týdenní randomizované komparativní studie s osobami trpícími lumbosakrální bolestí. Celecoxib i pregabalin podané v monoterapii sice vedly k úlevě od symptomů, ovšem jejich kombinace byla provázena mnohem větším terapeutickým účinkem, kdy intenzita bolesti se v průměru významně snížila o 12,4% u celecoxibu, o 10,4% u pregabalínu a o 38,2% u kombinace. Využitím kombinace bylo navíc možné snížit dávky obou látek – zatímco v monoterapii byla průměrná dávka celecoxibu 4,12 ± 0,93 mg/kg/den a pregabalínu 2,12 ± 0,69 mg/kg/den, při jejich kombinaci se jednalo o 3,75 ± 0,86 a 1,78 ± 0,64 mg/kg/den. Léčba přitom byla nemocnými velmi dobře snášena.<sup>4</sup>

Velmi povzbudivé výsledky se týkají syndromu chronické pelvické bolesti (CPPS) s chronickou prostatitidou. Zde celecoxib v denní dávce 200 mg podávaný po dobu šesti týdnů výrazně snižoval index symptomů (NIH-CPSI) z původní hodnoty 23,91 ± 5,27 na 15,88 ± 2,51, což bylo výrazně více (p < 0,015), než-li v placebovém rameni studie (pokles z 24,25 ± 5,09 na 19,50 ± 2,50). Statisticky významné rozdíly ve prospěch celecoxibu byly zaznamenány i při hodnocení bolesti (p < 0,006) či kvality života (p < 0,032).<sup>5</sup>

Nejsou to však pouze stavy spojené s bolestí, kde je celecoxib studován. Celecoxib např. omezil závažnost prekancerotických změn na žaludeční sliznici, jestliže byl aplikován po eradikační léčbě *H. pylori*.<sup>6</sup> V jiné studii u 40 osob s mírnou kognitivní dysfunkcí vedlo užívání celecoxibu v denní dávce 200 či 400 mg ve srovnání s placebem k výraznému zlepšení exekutivních funkcí (p=0,03) a ke zlepšení sémantické paměti (p=0,02). Na současně prováděných PET skenech bylo přitom možné pozorovat bilaterální nárůst metabolické aktivity v prefrontálním kortexu (Brodmannovy arey 9 a 10).<sup>7</sup>

Zajímavých výsledků nejenom s celecoxibem, ale i dalšími koxiby bylo za poslední dva roky publikováno spousta, mj. i v oblasti onkologie, zejména pak u nádorů s předpokládanou zánětlivou složkou.<sup>8-11</sup> Závěrem je však třeba zdůraznit rozhodně potřebu dalších studií pro jejich jednoznačnou verifikaci.

## Literatura

1. Combe B, Swergold G, McLay J et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:425-432.
2. Lipsky PE, Isakson PC. Outcome of specific COX-2 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol. Suppl* 1997; 49:9-14.
3. FitzGerald GA. COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat.Rev.Drug Discov.* 2003; 2:879-890.
4. Romano CL, Romano D, Bonora C, Minneo G. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J Orthop.Traumatol.* 2009; 10:185-191.
5. Zhao WP, Zhang ZG, Li XD et al. Celecoxib reduces symptoms in men with difficult chronic pelvic pain syndrome (Category IIIA). *Braz.J Med Biol.Res.* 2009; 42:963-967.
6. Zhang LJ, Wang SY, Huo XH et al. Anti-Helicobacter pylori therapy followed by celecoxib on progression of gastric precancerous lesions. *World J Gastroenterol.* 2009; 15:2731-2738.
7. Small GW, Siddarth P, Silverman DH et al. Cognitive and cerebral metabolic effects of celecoxib versus placebo in people with age-related memory loss: randomized controlled study. *Am J Geriatr.Psychiatry.* 2008; 16:999-1009.
8. Yan M, Myung SJ, Fink SP et al. 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase inactivation as a mechanism of resistance to celecoxib chemoprevention of colon tumors. *Proc. Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 2009; 106:9409-9413.
9. Mutter R, Lu B, Carbone DP et al. A phase II study of celecoxib in combination with paclitaxel, carboplatin, and radiotherapy for patients with inoperable stage IIIA/B non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2009; 15:2158-2165.
10. Jackson NA, Barrueco J, Soufi-Mahjoubi R et al. Comparing safety and efficacy of first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations in elderly versus nonelderly patients with metastatic colorectal cancer: findings from the bolus, infusional, or capecitabine with camptostar-celecoxib study. *Cancer.* 2009; 115:2617-2629.
11. Auman JT, Church R, Lee SY, Watson MA, Fleshman JW, McLeod HL. Celecoxib pretreatment in human colorectal adenocarcinoma patients is associated with gene expression alterations suggestive of diminished cellular proliferation. *Eur J Cancer.* 2008; 44:1754-1760.