

# Selektivní nesteroidní antirevmatika v léčbě revmatických onemocnění

Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.,  
 Revmatologický ústav, Praha  
 MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.,  
 Edukafarm, Praha

*Nesteroidní antirevmatika (NSA) představují chemicky heterogenní skupinu léčiv s protizánětlivým, analgetickým a antipyretickým účinkem, některá z nich mají ještě další prospěšné účinky. Jsou užívána jako antiflogistika u zánětů různého původu a analgetika u akutních i chronických bolestivých stavů, nejčastějšími indikacemi jsou muskuloskeletální choroby zánětlivého a degenerativního původu.*

## Mechanismus účinku NSA

Mechanismem účinku NSA je inhibice cyklooxygenázy (COX), která má za následek snížení syntézy prostaglandinů. COX má dva isoenzymy: COX-1 zasahuje do tvorby prostaglandinů, které mají fyziologické funkce, např. v ochraně žaludeční sliznice, COX-2 se zapojuje do syntézy prozánětlivých prostaglandinů, které hrají roli při rozvoji lokální zánětlivé reakce. (Funkce nedávno objeveného isoenzymu COX-3, který je kódovaný genem COX-1, je v současnosti předmětem výzkumu, uvažuje se o jeho úloze při antiagregačním účinku některých NSA.)

Neselektivní NSA ovlivňují jak prozánětlivě působící isoenzym COX-2, tak fyziologicky působící COX-1, což vede k nežádoucím projevům, např. gastrotoxicitě, která může způsobit závažné komplikace, např. krvácení do zažívacího traktu. Tzv. preferenční inhibitory COX-2 inhibují COX-2 ve vyšší míře nežli COX-1. Selektivní inhibitory COX-2 (tzv. koxiby) díky tomu, že snižují selektivně syntézu prozánětlivých prostaglandinů, aniž by významněji ovlivňovaly aktivitu COX-1, mají výrazně nižší riziko vzniku gastrointestinálních nežádoucích účinků. Při jejich protizánětlivém účinku se uplatňují i další mechanismy, např. inhibice tvorby volných kyslíkových radikálů, podpora jejich odstraňování z místa zánětu, potlačení lyzosomální aktivity neutrofilů.

## Koxiby – selektivní NSA

Ze skupiny koxibů jsou v ČR registrovány přípravky s obsahem celekoxibu (Celebrex), parekoxibu (Dynastat) a etorikoxibu (Arcoxia). Klinická účinnost koxibů je u osteoartrózy a revmatoidní artritidy srovnatelná s tradičními NSA, a to při významně lepší snášenlivosti a bezpečnosti - riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků je u koxibů významně nižší. Vzhledem k nepřítomnosti antiagregačního účinku mo-

hou však některé látky z této skupiny zvyšovat riziko kardiovaskulárních příhod, což je předmětem klinických studií (např. studie Precision).



V roce 2004 byl stažen z těchto důvodů z trhu rofekoxib (výrazně vyšší výskyt tromboembolických příhod ve srovnání s klasickými NSA). Obdobný osud postihl valdekoxib, který byl především z důvodů nedostatečné kardiovaskulární bezpečnosti stažen z trhu v roce 2005.

Dosavadní studie ukázaly, že každé z léčiv ze skupiny koxibů má specifické vlastnosti, pokud jde o jejich bezpečnost, nejde tedy u kardiovaskulárního rizika o „class effect“ celé skupiny koxibů. Například u celekoxibu (studie CLASS) nebyla ve srovnání s naproxenem pozorována zvýšená incidence tromboembolických příhod. Pacienti v této studii směli užívat malé dávky kyseliny acetylsalicylové. Analýza dat studie neprokázala rozdíl v incidenci závažných kardiovaskulárních příhod u podskupin s kyselinou acetylsalicylovou a bez ní. Nejnovější epidemiologické studie ukázaly zvýšené kardiovaskulární

riziko i u neselektivních NSA. Nicméně stále platí upozornění EMEA na kardiovaskulární riziko koxibů u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo jejími rizikovými faktory. V souvislosti s terapií revmatických onemocnění NSA bývá také často diskutována otázka jejich nežádoucího vlivu na metabolismus a s

drocýtů. U koxibů nebylo pozorováno negativní působení na kloubní chrupavku.

### Příklad selektivního NSA: celecoxib

Vzhledem k omezenému rozsahu článku jsme zvolili k podrobnější informaci zástupce celé skupiny - celecoxib. Jeho užití je indikováno u osteoartrózy (OA), revmatoidní artritidy (RA) a ankylozující spondylitidy. Účinnost celecoxibu byla prokázána v několika placebem kontrolovaných klinických studiích, např. 12měsíční studii v léčbě zánětu a bolesti při OA kolene a kyčle u přibližně 4200 pacientů, u pacientů s RA (přibližně 2100 nemocných, trvání až 24 týdnů), dále u pacientů s ankylozující spondylitidou (896 pacientů, trvání léčby až 12 týdnů). V těchto studiích celecoxib vykazoval při dávkách 200 mg a 400 mg denně významné zlepšení v oblasti bolesti, celkové aktivity onemocnění a funkce u ankylozující spondylitidy. Ve studii u pacientů s ankylozující spondylitidou prokázal celecoxib zpomalující efekt na strukturální progresi nemoci, jako jediný v současné době dostupný lék z řady NSA.

Pokud jde o kardiovaskulární bezpečnost, byly provedeny dvě studie zahrnující pacienty se sporadickými adenomatózními polypy - studie APC a PreSAP. Ve studii APC byl zjištěn na dávce závislý nárůst kombinovaného cílového parametru kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody s celecoxibem v porovnání s placebem během 3 let léčby. Studie PreSAP nevykázala statisticky významné zvýšení rizika pro stejný kombinovaný cílový parametr. Údaje ze třetí dlouhodobé studie ADAPT (Studie prevence Alzheimerovy choroby) neprokázala významně zvýšené kardiovaskulární riziko celecoxibu v dávce 400 mg denně v porovnání s placebem. Relativní riziko (RR) kombinovaného cílového parametru (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) bylo 1,14 u dávky celecoxibu 400 mg denně. Četnost výskytu infarktu myokardu byla 1,1% u celecoxibu v dávce 400 mg a 1,2% u placeba.

Pokud jde o gastrointestinální bezpečnost, bylo provedeno pět randomizovaných dvojitě zaslepených kontrolovaných studií s celecoxibem, s endoskopií horní části GIT na přibližně 4500 pacientech. Endoskopické studie o délce 12 týdnů ukázaly, že v porovnání s naproxenem a ibuprofenem je celecoxib spojen s významně nižším rizikem gastroduodenálních vředů. V rámci dvou z těchto studií se podíl pacientů s gastroduodenální ulcerací významně nelišil mezi skupinami s placebem a celecoxibem. Do výše zmí-

něné studie CLASS, sledující dlouhodobou bezpečnost celecoxibu, bylo zařazeno 5800 pacientů s OA a 2200 pacientů s RA. Pacienti užívali celecoxib, ibuprofen nebo diklofenak. 22 procent pacientů zahrnutých do studie současně užívalo nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Výskyt kombinovaného cílového parametru - komplikovaných a symptomatických vředů, byl ve skupině celecoxibu v porovnání se skupinou srovnávaných NSA (s výjimkou diklofenaku) významně nižší. Nejnověji byly publikovány výsledky studie CONDOR, do které byli zařazeni pacienti s OA nebo RA, kteří měli vysoké riziko gastrointestinálních komplikací. Pacienti byli léčeni celecoxibem nebo kombinací diklofenak SR/omeprazol. Studie CONDOR ukázala, že současné podávání inhibitoru protonové pumpy (PPI) s tradičním NSA nechrání tenké střevo před poškozením a krvácením do trávicí trubice, tak jako léčba celecoxibem. Riziko vzniku klinicky významné anemizace během půlroční léčby bylo v případě celecoxibu pětikrát menší v porovnání s doporučeným postupem - tj. kombinací neselektivního NSA s PPI.

### Závěr

Selektivní nesteroidní antirevmatika (koxiby) představují významný pokrok v nabídce léčiv pro terapii revmatických onemocnění, především svojí gastrointestinální bezpečností při srovnatelné účinnosti jako neselektivní nesteroidní antirevmatika. Pro léčbu koxiby by měli být indikováni především pacienti s vyšším stupněm gastrointestinálního rizika a nízkým stupněm rizika kardiovaskulárního.

### Literatura

Chan FKL, Lanos A, Sceiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:173-179.

Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *Br Med J* 2002;325:619.

Forejtová Š. Současný pohled na terapii koxiby. *Farmakoterapie* 2006;2:305-311.

Geba BP, Weaver AL, Polis AB, et al. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomised trial. *JAMA* 2002;287:64-71.

Kivitz AJ, Moskowitz RW, Woods E, et al. Comparative efficacy and safety of celecoxib and naproxen in the treatment of osteoarthritis of the hip. *J Int Med Res* 2001;29:467-79.

Pavelka K. *Farmakoterapie revmatických onemocnění*. Praha: Grada, 2005.

Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. 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;284:1247-55.

**Další literatura u autorů.**