

SOUČASNÝ POHLED NA ÚČINNOU A BEZPEČNOU LÉČBU NESTEROIDNÍMI ANTIREVMATIKY

MUDr. Pavel Horák, CSc.

III. interní klinika FN a UP Olomouc

Nesteroidní antirevmatika představují jednu z nejčastěji používaných lékových skupin. Jejich podání je však v nezanedbatelném procentu nemocných spojeno s projevy gastrointestinálních vedlejších účinků, které mohou v některých případech ohrozit i život. Článek podává přehled skupiny takzvaných COX2 selektivních antirevmatik, která oproti tradičním mají lepší profil gastrointestinální snášenlivosti. Jsou diskutovány i další možnosti zabránění gastropatie stejně jako některé aspekty účelné farmakoterapie nesteroidními antirevmatiky.

Klíčová slova: nesteroidní antirevmatika, NSA gastropatie, COX2 selektivita.

CURRENT VIEW ON THE EFFICIENT AND SAFE THERAPY WITH NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Nonsteroidal anti-inflammatories represent one of the most frequently prescribed group of drugs. Their administration is, however, associated in quite large number of patients with signs of gastrointestinal side effects, that can sometimes threaten even a patient's life. The article delivers a review of a group of COX2 selective antirheumatics, which possess a better profile of gastrointestinal tolerance compared to conventional NSAIDs. Other possibilities how to avoid gastropathy and some aspects of reasonable NSAIDs therapy are discussed as well.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID gastropathy, COX2 selectivity.

Úvod

Minulé století lze s velkou dávkou nadsázky označit také jako století nesteroidních antirevmatik (NSA). Na jeho počátku byla na trh uvedena acetylsalicylová kyselina pod názvem Aspirin, který se stal jedním z nejrozšířenějších léků vůbec a který si ponechává své četné léčebné indikace dodnes. V roce 1949 byl poprvé léčebně použit kortizon a od té doby se traduje termín nesteroidní antirevmatika, který má pomoci odlišit skupinu léků s protizánětlivým, antipyretickým a analgetickým efektem od kortikosteroidů, které si záhy vydobýly rovněž pevné postavení v léčbě mnoha chorob. V letech 1950–1970 byla popsána a na trh uvedena řada NSA. Vzhledem k jejich širokému léčebnému použití je překvapující, že účinek NSA byl uspokojivě vysvětlen až Johnem Vanem v roce 1971. Nesteroidní antirevmatika účinkují prostřednictvím blokády enzymu cyklooxygenázy, který hraje klíčovou roli v metabolismu kyseliny arachidonové (či arašídové) uvolňované z fosfolipidů buněčných membrán. Cyklooxygenáza zodpovídá za syntézu širokého spektra unikátních molekul – prostaglandinů, které hrají v organismu řadu fyziologických rolí. Dobře je prozkoumána rovněž role prostaglandinů ve zprostředkování zánětu. Hlavní prozánětlivě působící prostaglandin E₂ (PGE₂) se nachází ve vysoké koncentraci v synoviální tekutině kloubů při artritidě. Vedle něj se patogeneze zánětu účastní rovněž prostacyklin (PGI₂). Prostaglandiny PGE₂ a PGI₂ zodpovídají za vznik horečky a zánětlivé bolesti. Obě látky, PGE₂ i PGI₂, mají také řadu fyziologických funkcí, redukují sekreci kyseliny solné v žaludku, způsobují vazodilataci v žaludeční sliznici a stimulují produkci viskózního žaludečního hlenu, který poskytuje fyziologickou bariéru sliznici. PGE₂ stimuluje také sekreci bikarbonátu.

Počátkem devadesátých let dochází k dalšímu pokroku v historii NSA objevem dvou, svou funkcí velmi rozdílných, izoform cyklooxygenázy, konstitutivní COX1 a zánětem

indukované COX2. Zjednodušeně řečeno, inhibice COX2 zprostředkovává pozitivní účinek nesteroidních antirevmatik, zatímco inhibice COX1 nese s sebou riziko poškození zejména horní části zažívacího traktu. Ve výzkumu nových látek blokujících selektivně COX2 sehráli velkou roli dva vynikající vědci, Tony Ford Hutchinson a Phil Needleman. Oba se svými vědeckými týmy soutěžili o prvenství v syntéze COX2 selektivního inhibitoru. Výsledkem jejich soutěžení jsou léky rofecoxib (Vioxx®) a celecoxib (Celebrex®). Mezitím se ukázalo, že některé dříve objevené léky, etodolac, nimesulid a meloxicam, tou dobou již na trhu rozšířené, vykazují rovněž různý stupeň COX2 selektivity.

Účelná léčba nesteroidními antirevmatiky

Základní indikační oblastí nesteroidních antirevmatik je léčba akutní či chronické, zánětlivé i nezápětlivé bolesti. NSA jsou nasazována u akutní pooperační bolesti, u primární dysmenorhey či v terapii akutního dnavého záchvatu. U akutního dnavého záchvatu je nutno podávat NSA ve vysokých dávkách s postupným snižováním dávky při ústupu akutní bolesti. V terapii chronické bolesti se uplatňují NSA zejména v léčbě bolesti u osteoartrózy, spondylózy, zánětlivých kloubních chorob, jako je revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida či psoriatická artritida. V případě osteoartrózy se jedná o čistě symptomaticky působící léčbu, která má na vlastní chorobný proces spíše negativní vliv. Nejvýraznější negativní vliv na metabolismus chrupavky vykazují diklofenac a thioprofenová kyselina. Nesteroidní antirevmatika jsou indikována zejména při zánětlivé iritaci osteoartrózy a měla by být striktně podávána na principu aktuální potřeby – „on demand“ a s upozorněním nemocného na maximální denní dávku a s vybídnutím, aby pokud možno, této dávky nedosahoval často. Je na místě rovněž připomenout doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu osteoartrózy, vycházející z mezinárodních konsenzů, které do-

poručují vyzkoušet nejprve analgetický efekt paracetamolu a dále doporučují náhradu NSA tramadolem tam, kde není v popředí potíží nemocného zánětlivá iritace artriticky změněných kloubů (15). Rovněž lze někdy úspěšně vyzkoušet lokální formu podání NSA (masti, gely).

Také v případě revmatoidní artritidy (RA) a dalších chronických kloubních zánětlivých chorob přinášejí nesteroidní antirevmatika pouze symptomatickou úlevu. NSA by měla být podávána jako doplněk k terapii DMARDs (chorobu modifikujícími léky). Také u těchto chorob je třeba přizpůsobit dávku NSA aktuálnímu stavu nemoci. Rovněž je třeba si uvědomit fakt, že kombinace NSA s kortikosteroidy výrazně zvyšuje ulcerogenitu obou přípravků. Lokální formy NSA jsou většinou u RA neúčinné.

Nežádoucí účinky nesteroidních antirevmatik

Nesteroidní antirevmatika jsou všeobecně relativně dobře tolerována. Nicméně vzhledem k velkému množství lidí, kteří nesteroidní antirevmatika užívají, nabývá jejich případná toxicita na významu. Nejzávažnějším vedlejším účinkem NSA je poškození horní části zažívacího traktu, na kterém se podílí zejména inhibice izoenzymu COX1. Udává se, že 10–20 % nemocných užívajících NSA trpí dyspepsií. Dle studie ARAMIS má 13 z 1 000 nemocných s RA a 7 z 1 000 nemocných s OA užívajících NSA závažné gastrointestinální komplikace během 1 roku (10). Mortalita nemocných s RA hospitalizovaných pro krvácení do horní části GIT je 5–10 %. Toxicita NSA pro GIT je považována za nejčastější vedlejší lékový účinek vůbec. V USA gastrointestinální morbidita vyvolaná NSA vede k nejméně 100 000 hospitalizacím a k 15 000 úmrtí každý rok (21). Navíc dlouhodobí uživatelé NSA mají 1–4 % roční incidenci gastroduodenálních perforací, vředů a krvácení (tzv. PUB - perforations, ulcers, bleeding). Nebezpečí poškození horní části GIT narůstá při kumulaci dalších rizikových faktorů, mezi které patří zejména současné používání kortikosteroidů, kumarinových derivátů či kombinování více NSA dohromady, anamnéza vředové choroby v minulosti, vyšší věk (nad 65 let), přidružené choroby, nikotinismus a alkoholismus. Rozhoduje také typ NSA, všeobecně rozšířený ibuprofen a diklofenac patří z hlediska gastrotoxicity mezi ta bezpečnější.

Mimo postižení horní části GIT nesteroidní antirevmatika také přispívají k dalším nežádoucím příhodám v zažívacím traktu, jako jsou enterotoxicita, ulcerace tenkého střeva, striktury tenkého i tlustého střeva, tvorba divertiklů tlustého střeva, esofagitida či exacerbace chronických střevních zánětů.

Rovněž mimo GIT se mohou projevit některé nežádoucí účinky NSA, ačkoliv vzhledem k celkové morbiditě a mortalitě způsobené NSA hrají vedle gastropatie či enteropatie jen menší roli. Patří mezi ně postižení ledvin, které bylo výraznější u starších typů NSA, ovlivnění koagulace prostřednictvím inhibice prokoagulační funkce trombocytů, alergie (aspirinové astma), ovlivnění CNS. Podávání nesteroidních antirevmatik je kontraindikováno také v posledních týdnech gravidity, protože se má zato, že přispívá k předčasnému uzavření Botallovy dučejce. Mechanismy těchto vedlejších účin-

ků NSA však nejsou závislé pouze na inhibici COX1, a proto se většinou vyskytují i u selektivních NSA. Data z klinických studií ukazují, že selektivní inhibice COX2 může mít na renální funkci podobný vliv jako neselektivní inhibice tradičními NSA. Je nepravděpodobné, že by COX2 selektivní inhibitory z hlediska renálních funkcí mohly nabídnout významný benefit oproti klasickým NSA.

Cesty ke zlepšení bezpečnostního profilu nesteroidních antirevmatik

Jedním z nejsnadnějších a nejlevnějších opatření k potlačení gastrotoxicity z NSA je omezení jejich použití. Nicméně u celé řady stavů se podávání NSA vyhnout nelze.

Mezi další možnosti příznivého ovlivnění gastrotoxicity patří podávání enterosolventních tablet, dále tzv. „pro-drug“ systémy podávání, kdy se účinná látka aktivuje až po pasáži játry či mnohé formy lokálního podávání. Diskutované je také podání dalších léků. Pozitivní protektivní efekt sucralfatu nebyl v této souvislosti potvrzen. Problematické se jeví také podávání H₂ blokátorů, které sice snižuje symptomatické projevy gastrotoxicity, na druhou stranu může ale zamaskovat závažnou komplikaci.

Klinickým zkoušením byl prokázán dobrý efekt současně podávaného omeprazolu či prostaglandinu Misoprostolu (Cytotec®, Artrotec kombinovaný přípravek obsahující Misoprostol + Diklofenac), které prokazatelně snižuje množství nežádoucích gastrointestinálních příhod (18). Možnosti širšího uplatnění Misoprostolu jsou ovlivněny negativně jednak jeho cenou a jednak ne vždy dobrou tolerancí. Aby bylo vylučování kyseliny solné dostatečně sníženo, misoprostol musí inhibovat cAMP (cyklický adenosinmonofosfát) v žaludečních parietálních buňkách. Ale dávky, které potlačí cAMP v buňkách žaludeční sliznice, stimulují cAMP ve sliznici tenkého střeva. To způsobí zvýšené vylučování tekutiny buňkami sliznice a snížení její absorpce: důsledkem je průjem, nejčastější důvod k přerušení léčby misoprostolem.

Jelikož výrazné omezení spotřeby NSA není vždy možné a ani lékové kombinace nepřinesly očekávané výsledky, největší pozornost byla a je věnována syntéze bezpečnějších nesteroidních antirevmatik. I zde existuje několik směrů. Patří mezi ně použití nekyselin (přípravek nabumeton) s omezenou přímou slizniční toxicitou či koncept „host-guest chemistry“, což je kombinace účinného NSA s beta-cyklohexanem, který výrazně zlepšuje jeho rozpustnost a tím snižuje toxicitu. Také na našem trhu je k dispozici preparát piroxacem + beta-cyklohexan (Flamexin®). Další perspektivy se otvírají kombinací NSA a oxidu dusnatého (například flurbiprofen-NO) či duální inhibicí cyklooxygenázy a lipooxygenázy (ML-3000). V současnosti je však největší pozornost věnována syntéze a klinickému ověření látek, které selektivně blokují COX2. Existuje několik způsobů jak definovat COX2 selektivitu. Biochemická definice měří schopnost látky inhibovat in vitro purifikované rekombinantní enzymy COX1 a COX2. Biologicky či farmakologicky je COX2 selektivita určována na zvířecích modelech zánětu. Konečně pro praktické použití je nejrelevantnější potvrzení selektivity předpokládané z modelů in vitro a in vivo rovněž v kon-

textu klinické studie – klinická definice selektivity. Různé léky vykazují různý stupeň COX2 selektivity, což vedlo k pojmenování některých léků COX2 preferenční (nimesulid, meloxicam, etodolac) a některých COX2 selektivní (rofecoxib, celecoxib).

Přípravky vykazující COX2 selektivitu

Nimesulid (*Aulin*®, *Mesulid*®) je účinné nesteroidní antirevmatikum, které je na trhu v Itálii již od roku 1985. V roce 1999 dosáhl nimesulid pozoruhodného úspěchu, když se stal pátým nejprodávanějším nesteroidním antirevmatikem na světě, přičemž není registrovaný k použití na dvou velkých lékových trzích, v USA a Japonsku. Úvodní studie s nimesulidem předcházely objevu COX2 a z toho vyplývá rozdíl v dokumentování biologické, farmakologické a klinické COX2 selektivity nimesulidu a novějších COX2 selektivních přípravků. V pozdější době řada studií prokázala, že nimesulid blokuje výrazně COX2 s podstatně menším efektem na COX1. Na jeho lepším profilu gastrotoxicity se podílí mimo této skutečnosti také fakt, že se jedná jen o velmi slabou kyselinu.

Nimesulid prokázal svoji protizánětlivou, analgetickou a antipyretickou aktivitu v široké paletě stavů, jako jsou artritida, muskuloskeletární zánětlivá onemocnění, bolesti hlavy, gynekologické a urologické problémy, postoperační i nádorová bolest, vaskulární choroby, choroby v oblasti ORL a při zánětech dýchacích cest. Je charakterizován rychlým nástupem účinku, malým počtem lékových interakcí a relativní bezpečností u nemocných s alergickým astmatem.

V řadě studií byla pozorována nízká incidence poškození zažívacího traktu srovnatelná buď s placebem, eventuálně statisticky signifikantně lepší než u srovnávaných nesteroidních antirevmatik (3).

Bohužel nimesulid v porovnání s dalšími představiteli této lékové skupiny postrádá rozsáhlé klinické studie, které by mohly konkurovat extenzivním klinickým zkouškám provedeným zejména v případech nových „coxibů“.

Rovněž zákaz podávání nimesulidu ve Finsku a dalších skandinávských zemích z letošního roku pro množství se zprávy o jeho hepatotoxicitě zřejmě ovlivní jeho použití.

Etodolac byl vyvinut jako NSA s lepším profilem účinku (bezpečnosti) také v době, která těsně předcházela objevu COX2 izoenzymu, jehož objev pomohl zpětně vysvětlit lepší bezpečnostní profil tohoto přípravku právě jeho COX2 selektivitou. Etodolac prokázal COX2 selektivitu v řadě in vitro a ex vivo studiích a uznávaný řadou institucionálních autorit jako COX2 selektivní lék. V České republice není registrován (2).

Meloxicam (*Movalis*®) je potentní protizánětlivý přípravek, který své působení prokázal v řadě standardních modelů zánětu. Při svém silném protizánětlivém působení má jen velmi slabou ulcerogenitu v krysích modelech. Chemicky se jedná o enolcarboxamid, jehož COX2 selektivita oproti COX1 byla popsána v četných pracích in vitro, stejně jako in vivo u laboratorních zvířat i lidí. Díky svému dlouhému biologickému poločasu (20 hodin) je možné meloxicam podávat pouze v jedné denní dávce. Jeho biologická dostupnost se pohy-

buje mezi 89-93 %, z 99 % je vázán na plazmatické bílkoviny. Hlavní metabolity meloxicamu jsou farmakologicky inaktivní a jsou vylučovány stejnou měrou ledvinami a stolicí.

Účinnost meloxicamu v dávce 7,5–15 mg denně byla prokázána jak u osteoartrózy, tak u ankylozující spondylitidy a revmatoidní artritidy. Meloxicam se liší od tradičních nesteroidních antirevmatik (NSA) sníženým rizikem gastrointestinálních vedlejších účinků jak to bylo prokázáno v randomizovaných klinických zkouškách, metaanalýzách jejich výsledků, stejně jako v kontrolovaných postmarketingových studiích. V dvou rozsáhlých klinických studiích MELISSA (Meloxicam Large Scale International Study Safety Assessment) a SELECT (Safety and Efficacy Large Scale Evaluation on COX inhibiting Therapies) bylo pozorováno u pacientů léčených 7,5 mg meloxicamu oproti diklofenaku 100 mg a piroxicamu 20 mg méně PUB (perforation, ulceration, bleeding). V meloxicamové skupině nebyly popsány komplikace vředů a byl popsán statisticky signifikantně menší počet dní hospitalizace pro gastrointestinální nežádoucí příhody vzhledem k referenčnímu NSA (5 vs. 121 dní při srovnání meloxicamu a diklofenaku a 56 dní vs. 121 dní při srovnání s piroxicamem) (7, 10).

Významnou postmarketingovou studií provedenou v letech 1998–2000 je studie IMPROVE (Impact of Meloxicam on Prescription Regimens in Osteoarthritis vs. Everyday care). Jedná se o multicentrickou, randomizovanou, otevřenou studii srovnávací efekt, využitelnost, bezpečnost meloxicamu versus běžně podávané nesteroidní antirevmatika v léčbě nemocných s osteoartrózou (OA) kyčle, kolene, ruky či páteře. Svým celkovým uspořádáním se jedná o tzv. real world studii, která se snaží co nejvíce napodobit skutečné podmínky podávání léku v každodenní praxi. Studie srovnávala procento léčebných úspěchů či neúspěchů v každé skupině. Meloxicamová skupina vykázala ve všech primárních i sekundárních cílech lepší výsledky než skupina s běžnou péčí. Ve výsledcích, které hodnotily proskripci NSA, meloxicamová skupina měla větší poměr úspěchu léčby, delší dobu setrvání nemocného na prvním NSA a menší množství typů NSA ve srovnání se skupinou běžně léčenou. Meloxicamová skupina dále vykázala lepší výsledky v hodnocení klinické účinnosti (pacientovo hodnocení bolesti, utility index, WOMAC index, průměrná doba na 1. NSA, investigátorovo celkové hodnocení aktivity choroby a index disability). Rovněž meloxicamová skupina měla lepší výsledky v hodnocení percepce nemocného (spokojenost s péčí, spokojenost s terapií). Všeobecně lze říci, že lepší efekt se vyskytoval kolem tří nesteroidních antirevmatik - meloxicam, rofecoxib a celecoxib. Ve skupině léčené meloxicamem bylo méně všech vedlejších účinků a gastrointestinálních vedlejších účinků než ve skupině léčené běžnou terapií.

Meloxicam je registrovaný od roku 1995 ve více než 100 zemích, jeho efekt i bezpečnost byly ověřeny ve studiích s cca 35 000 nemocných a byl a je užíván více než 30 miliony nemocnými po celém světě. Klinicky meloxicam nabízí srovnatelný efekt k dalším nesteroidním analgetikům, jako jsou diklofenac, piroxicam, naproxen. Jeho

užívání je spojeno s menším množstvím nežádoucích účinků v GIT traktu a ve velkém klinických studiích je užívání meloxicamu spojeno s menším množstvím gastrointestinálních PUB a jejich komplikací než terapie standardními NSA.

Plazmatické hladiny *rofecoxibu* dosahují maxima za tři hodiny po podání a látka je pevně vázána na transportní bílkoviny. Podobně jako celecoxib je také rofecoxib transformován zejména v játrech na neúčinné metabolity. Cytochrom P 450 hraje ale v jeho metabolismu zřejmě jen minoritní roli. Plazmatický poločas je 17 hodin, což umožňuje výhodné dávkování přípravku jedenkrát denně.

Účinek rofecoxibu byl hodnocen v řadě modelů akutní bolesti, jako jsou bolesti zubů po extrakci, dysmenorea či bolest po ortopedických operacích. V těchto studiích prokázal rofecoxib v dávce 25 a 50 mg podobný efekt co se týče nástupu a vrcholu analgetického účinku jako komparativní NSA. Rofecoxib vykazoval průměrně delší trvání analgetického efektu než srovnávaná NSA.

Již pilotní studie s placebem prokázala u nemocných s OA kolene, že rofecoxib (25 a 125 mg) je vhodným lékem pro OA. Následovaly studie k určení dávkovacího schématu, dávky 12,5 a 25 mg při šesti týdenním podávání byly identifikovány jako optimální.

Dvě šestitýdenní studie porovnávaly efekt rofecoxibu u OA s ibuprofenem, šestiměsíční studie hodnotila jeho účinnost oproti placebu u nemocných s OA nad 80 let věku. Výsledky všech tří studií prokázaly, že rofecoxib má lepší profil než placebo ve všech sledovaných ukazatelích, který je zcela srovnatelný s ibuprofenem (8).

V dalších studiích byl rofecoxib porovnáván také s diklofenacem (150 mg denně) a ibuprofenem (2400 mg denně) po dobu 1 roku u nemocných vyžadujících setrvalou chronickou léčbu OA. Efekt rofecoxibu byl setrvalý, identický s diklofenacem a ibuprofenem po celou dobu studií (6, 12).

Šestitýdenní studie porovnávající placebo a rofecoxib (5, 25 a 50 mg) u RA prokázala statisticky signifikantní efekt dávky 25 a 50 mg při hodnocení kritéria ACR 20. Dávka 5 mg se nelišila od placeba a je tudíž pro léčbu RA nevhodná (5). Studie VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Study) porovnávala rofecoxib s naproxenem u nemocných s RA, a ačkoliv její primární cíle byly zaměřeny na gastrointestinální bezpečnost, prokázala rovněž zcela srovnatelný účinek rofecoxibu se srovnávaným NSA (19).

Výhodný gastrointestinální bezpečnostní profil přípravku byl potvrzen také v klinických studiích jak u osteoartrózy, tak u revmatoidní artritidy.

Dvě endoskopické studie srovnávaly incidenci žaludečních a duodenálních ulcerací po dobu šesti měsíců u cílové populace nemocných s OA vyžadujících chronickou léčbu. Nemocní byli léčeni rofecoxibem (25 či 50 mg), ibuprofenem (2400 mg) či placebem. V obou studiích měli nemocní užívající rofecoxib signifikantně nižší incidenci gastroduodenálních ulcerací 12. a 24. týden léčby, kdy byla provedena endoskopie, oproti těm, kteří užívali ibuprofen (11, 13).

PUB jsou relativně vzácné příhody a je tudíž velmi obtížné navrhnout klinickou studii tak, aby rozdíly mezi sku-

pinami měly dostatečnou statistickou sílu. Z tohoto důvodu byla provedena zaslepená metaanalýza výsledků osmi velkých klinických studií s rofecoxibem a srovnávaným tradičním NSA, ve které byla hodnocena vstupní data 5435 nemocných. Dvanáctiměsíční kumulativní incidence PUB potvrzená nezávislou hodnotící komisí byla signifikantně nižší ve skupině léčené rofecoxibem oproti tradičním NSA s relativním rizikem 0,45 ($p < 0,01$).

V již zmiňované studii VIGOR bylo 8000 nemocných s RA slepě randomizováno k užívání rofecoxibu 50 mg denně či naproxenu 500 mg dvakrát denně. Primární analýza výsledků hodnotila počet vedlejších účinků v horním GIT (perforace, vředy, krvácení a obstrukce) a komplikovaných vedlejších účinků (perforace, obstrukce, závažné krvácení). Výsledky demonstrovaly signifikantní redukci rizika vedlejších účinků v horním GIT (snížení rizika o 54%), komplikovaných vedlejších účinků v horním GIT (57 % redukce) a gastrointestinálního krvácení (-62 % v porovnání s naproxenem) (19).

Ve studii VIGOR se vyskytly kardiovaskulární příhody častěji ve skupině léčené rofecoxibem oproti naproxenu (0,8 % vs. 0,4 %, $P < 0,05$). Rozdíl byl dán zejména rozdílnou incidencí infarktu myokardu (0,4 % nemocných na rofecoxibu oproti 0,1 % na naproxenu) (19).

Tyto výsledky si zasluhují ještě další pozornost a dořešení na základě analýzy klinických studií. Nicméně lze předpokládat, že suprese antitrombocytárního a vazokonstrikčního efektu prostacyklinu selektivními inhibitory COX2 s sebou nese potenciální nebezpečí zejména u nemocných se zvýšeným rizikem trombotických příhod. Ovšem je třeba si uvědomit, že popisované výsledky mohou být také důsledkem kardiovaskulárního benefitu naproxenu či zde může hrát roli i náhoda. Rovněž bylo prokázáno, že rofecoxib neinterferuje s antitrombocytárním účinkem nízko dávkované kyseliny acetylsalicylové, což představuje další možnou alternativu podávání rofecoxibu u nemocných s rizikem infarktu myokardu, která si však žádá vyhodnocení možných gastrointestinálních rizik.

Protože plasmatický poločas *celecoxibu* je 10–12 hodin, je třeba podávat tento medikament ve dvou denních dávkách. Je metabolizován zejména v játrech přes cytochrom P450. Celecoxib je vylučován stolicí a močí. Jelikož osteoartróza a revmatoidní artritida představují asi nejčastější indikaci léčby nesteroidními antirevmatiky, rovněž v případě celecoxibu spočívalo těžiště klinických zkoušek zejména u těchto dvou chorob. Randomizované, dvojité slepé studie srovnávaly dávku od 50 do 200 mg celecoxibu dvakrát denně s naproxenem, diklofenacem a ibuprofenem u nemocných s OA. Tyto studie prokázaly, že celecoxib je stejně efektivní jako plná dávka konvenčních nesteroidních antirevmatik a že maximálního efektu je dosaženo podáním 200 mg denně ve dvou dílčích dávkách (4).

U revmatoidní artritidy byl celecoxib úspěšně porovnáván s plnou dávkou naproxenu či diklofenaku. Také v těchto studiích prokázal celecoxib srovnatelný efekt s konvenčními nesteroidními antirevmatiky. Maximálně účinná dávka byla stanovena na 400 mg léku ve dvou dílčích dávkách (9).

Gastrointestinální bezpečnost přípravku u osteoartrózy i revmatoidní artritidy byla předmětem endoskopických studií, které prokázaly, že podávání celecoxibu je spojeno se signifikantně menším množstvím vředů než je tomu u konvenčních NSA použitých pro komparaci (naproxen + diklofenac). Prospektivní, randomizovaná studie CLASS (Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study) u 8 000 nemocných s revmatoidní artritidou i osteoartrózou, rozdělených do skupiny léčené celecoxibem, diclofenacem a ibuprofenem, prokázala gastrointestinální bezpečnosti přípravku oproti tradičním NSA. Do studie byli vzati i nemocní užívající aspirin z kardiologické indikace. Studie potvrdila jeho nezávislý ulcerogenní efekt. Analýza kardiovaskulárních vedlejších účinků ve studii CLASS nezjistila signifikantní zvýšení rizika infarktu myokardu či dalších kardiovaskulárních příhod u léčených celecoxibem oproti tradičním NSA (17).

Další možné indikace coxibů

Některé nádory, zejména karcinom plic a kolorektální adenokarcinom, vykazují vysoké hladiny prostaglandinů. Hladiny prostaglandinů jsou rovněž zvýšeny u benigní adenomatózy tlustého střeva v porovnání se zdravou sliznicí. Expres COX2 izoenzymu hraje důležitou roli zejména v patogenezi kolorektálního karcinomu. V současné době probíhají studie, které hodnotí efekt rofecoxibu a celecoxibu v prevenci pre-neoplastických lézí v tlustém střevě, zejména u familiární adenomatózy střev.

Literatura

1. Aisen PS. Inflammation and Alzheimer Disease. *Mol Chem Neuropathol* 1996; 28: 83–88.
2. Bacon PA. An overview of the efficacy of etodolac in arthritic disorders. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1990; 17: 5–18.
3. Bennet A, Berti F, Ferreira SH. Nimesulid: a multifactorial therapeutic approach to the inflammatory process? A 7-year clinical experience. *Drugs* 1993; 46 (Suppl. 1) 1–283.
4. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JJ. Treatment of osteoarthritis with celecoxib a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomised controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1095–1105.
5. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2000; 343: 1520–1528.
6. Cannon GW, Caldwell JR, Holt O, et al. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase-2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. Rofecoxib Phase III Protocol 035 Study Group. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 978–987.
7. Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor-meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 946–951.
8. Ehrlich EW, Schnitzer TJ, McIlwain H, et al. Effect of specific COX2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6 week double blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib. Rofecoxib Osteoarthritis Pilot Study Group. *J Rheumatol* 1999; 26: 2438–2447.
9. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999; 364: 2106–2111.
10. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fall. Comorbidity in arthritis. *Journal of Rheumatology* 1999; 26: 2475–2479.
11. Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 937–945.

Enzym COX2 hraje zásadní roli také ve vývoji nervového systému a jeho adaptaci. Zánětlivé mechanismy jsou aktivní v mozku nemocných s Alzheimerovou chorobou. Zdá se, že tvorba amyloidního plaku je spojena s aktivací prozánětlivých cytokinů, které indukují aktivitu COX2. V současnosti probíhá studie, která hodnotí efekt coxibů v léčbě mírného kognitivního postižení a možnosti prevence jeho konverze v Alzheimerovu chorobu. Další studie hodnotí efekt rofecoxibu na zpomalení progresu symptomů Alzheimerovy choroby (1). Mezi další zkoumané vlastnosti COX2 inhibitorů patří jejich vliv na zpomalení předčasného porodu, prevence či léčba malignit kůže či prsu, centrální a periferní analgie.

Závěr

K předpisu nesteroidních antirevmatik je třeba přistupovat dle konkrétní klinické situace a po zvážení individuálního zdravotního stavu nemocného. Lze předpokládat, že v preskripci bude narůstat podíl novějších generací nesteroidních antirevmatik, která vykazují lepší profil gastrointestinální bezpečnosti než tradiční NSA a že jejich indikační oblasti se budou rozšiřovat. Ve světle studií CLASS a VIGOR se jeví velmi naléhavá potřeba dalších informací, které by vyhodnotily kardiovaskulární riziko podávání COX2 selektivních přípravků a efekt současného podávání kyseliny acetylsalicylové. Pouze čas rozhodne o tom, jak dobré (a bezpečné) nově vyvinuté léky skutečně jsou.

12. Hawkey C, Laine L, Simon T, et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 370–307.
13. Laine L, Harper S, Simon T, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2 specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. *Gastroenterology* 1999; 117: 776–783.
14. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *J Am Med Assoc* 1999; 282: 1929–1933.
15. Lefkowitz JL, Wendt HL, Burr AM, et al. Efficacy of celecoxib, a COX2 specific inhibitor, in osteoarthritis of the hip. *Ann Rheum Dis* 1999; 42 (Suppl): 144.
16. Pavelka K, Sainerová A. Léčebné standardy. Osteoartróza váhonosných kloubů. *Čes Revmatol* 1999; 7 (Suppl. 1): 12–16.
17. Saag K, van der Heijde D, Fisher C, et al. Rofecoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a 6 week and 1-year trial in patients with osteoarthritis. *Arch Fam Med* 2000; 9: 1124–1134.
18. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs non steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study- a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247–1299.
19. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with arthritis receiving non-steroidal antiinflammatory drugs – a randomized double blind placebo controlled study. *Ann Int Med* 1995; 123: 241–249.
20. Schnitzer TJ, Truitt K, Fleischmann R. The safety profile, tolerability, and effective dose range of rofecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. Phase II Rofecoxib Rheumatoid Arthritis Study Group. *Clin Ther* 1999; 21: 1688–1702.
21. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888–1899.