

# Celekoksyb i inne niesterydowe leki przeciwzapalne w codziennej praktyce klinicznej

## Celecoxib and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in everyday clinical practice

OLGA BRZEZIŃSKA, JOANNA MAKOWSKA

Klinika Reumatologii z pododdziałem Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### Streszczenie

Niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są szeroko stosowaną w klinice grupą leków. Ich łatwa dostępność oraz działanie na częste, dokuczliwe i nieswoiste dolegliwości jakimi są ból oraz gorączka powoduje ich szerokie zastosowanie zarówno w leczeniu objawowym jak i ze względu na działanie przeciwzapalne - celowanym. Podobnie, jak inne środki lecznicze NLPZ nie są jednak pozbawione działań niepożądanych takich jak powikłania ze strony przewodu pokarmowego, układu sercowo-naczyniowego, a także nerek. Ich stosowanie wiąże się również z ryzykiem wystąpienia nieprzewidywalnych reakcji nadwrażliwości. Niniejsza praca ma na celu szerokie spojrzenie na przydatność NLPZ w codziennej praktyce klinicznej oraz rozważenie możliwych działań niepożądanych w aspekcie optymalnego doboru terapii.

**Słowa kluczowe:** NLPZ, niesterydowe leki przeciwzapalne, celekoksyb, nadwrażliwość, działania niepożądane, koksyby

### Summary

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in clinical practice. Their easy availability and usefulness in the treatment of frequent, troublesome and non-specific ailments such as pain and fever causes their wide application both in symptomatic treatment and the targeted one due to their anti-inflammatory effect. Like other drugs, NSAIDs are not free from their side effects such as gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. Their use also involves the risk of unpredictable hypersensitivity reactions. This work aims at looking broadly at the usefulness of NSAIDs in everyday clinical practice and at considering possible side effects in the aspect of optimal therapy selection.

**Keywords:** NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, celecoxib, hypersensitivity, side effects, coxib

© *Alergia Astma Immunologia* 2020, 25 (4): 192-197  
www.alergia-astma-immunologia.pl



### Adres do korespondencji / Address for correspondence

Olga Brzezińska-Pawłowska  
Klinika Reumatologii z pododdziałem Chorób Wewnętrznych,  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
ul. Pomorska 251,  
92-213 Łódź  
tel. 42 6757309, fax 42 6782292;  
e-mail: olgabrzezinska@op.pl

### Wprowadzenie

Niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stanowią różnorodną i szeroką grupę preparatów o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym. Obecnie są one jednymi z najczęściej obok antybiotyków przepisywanymi lekami w warunkach poradni podstawowej opieki medycznej [1,2]. Podwaliny pod rozwój tej niezwyklej grupy leków można odnaleźć już w starożytnych zapiskach, gdzie 400 lat p.n.e. Hipokrates zalecał wykorzystanie wywaru z kory i liści wierzby do obniżenia gorączki. Jednak historia współczesnych NLPZ to zdecydowanie XX wiek, a poznanie mechanizmu ich działania przypada dopiero na wczesne lata 70-te gdy zespół brytyjskiego farmakologa prof. Johna Vane'a opisał ich hamujące działanie na cyklooksygenazę prostaglandynową (COX), za co w 1982 roku przyznano mu Nagrodę Nobla [3]. Cyklooksygenaza jest enzymem uczestniczącym w jednym z podstawowych szlaków przemiany kwasu arachidonowego, którego produktami końcowymi są tromboksany, prostaglandyny i prostacykliny [4], odgrywające istotną rolę zarówno

w ochronie błony śluzowej przewodu pokarmowego, procesach krzepnięcia krwi, gojeniu ran, regulacji funkcji nerek, jak i rozwoju procesu zapalnego oraz przekąźnictwie bodźców bólowych. Obecnie wyróżniane są dwie izoformy cyklooksygenazy: COX-1 (konstytutywna), której obecność stwierdza się stale w wielu komórkach oraz COX-2 (indukowana). Ekspresja cyklooksygenazy 2 wzrasta głównie pod wpływem cytokin prozapalnych a jej największe stężenie odnotowuje się w monocytach, komórkach endotelium oraz komórkach nowotworowych, odgrywa ona jednak również istotną rolę w procesach fizjologicznych takich jak gojenie się ran czy zagnieżdzenie jaja płodowego w macicy [4,5]. Ze względu na pierwotne przekonanie o udziale COX-2 głównie w procesach patologicznych oraz próbę uniknięcia powikłań ze strony przewodu pokarmowego logiczną konsekwencją wydawało się dążenie do uzyskania preparatu o jak najbardziej wybiórczym działaniu w stosunku do tej izoformy. W konsekwencji współcześnie wyróżniamy 3 grupy NLPZ – Tab. I

Tab. I. Wykaz dostępnych grup NLPZ i ich charakterystyk

Generacja	Opis	Przykładowe substancje	Siła wiązania COX-1/COX-2
<b>I generacji (klasyczne)</b>	wykazują istotnie wyższe powinowactwo do COX-1	Diclofenac* Ibuprofen Naproxen	0,5-3
<b>II generacji (preferencyjne COX-2 inhibitory)</b>	z nieco większym powinowactwem wiążą COX-2	Meloksykam Nimesulid Nabumeton	10-20
<b>III generacja (selektywne COX-2 - koksyby)</b>	wykazujące wysoką selektywność w stosunku do COX-2	Celekoksyb, Etorykoksyb, Waldekoksyb Rofekoksyb**	>200

\* mimo iż jest zaliczany do NLPZ klasycznych blokuje COX 2 blisko 20 razy silniej niż COX 1

\*\*Leki wycofany z obrotu

COX 1 – cyklooksigenaza typu 1; COX 2 – cyklooksigenaza typu 2

Celekoksyb należy do najszerszej rozpowszechnionych i najstarszych koksybów. Obecnie doświadczenia kliniczne z celekoksybem sięgają 20 lat i jest on jednym z najlepiej zbadanych preparatów tej grupy. Jego powinowactwo do COX-2 jest około 375 razy większe niż do COX-1, co w konsekwencji niweluje jego wpływ na czynność płytek krwi oraz znacznie redukuje ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Nie jest on jednak pozbawiony niekorzystnego działania na układ sercowo-naczyniowy. Powyższe aspekty działania celekoksybu zostaną szczegółowo omówione w dalszej części niniejszego opracowania.

## Wskazania

Niesterydowe leki przeciwbólne stanowią grupę szeroko stosowanych preparatów leczniczych przede wszystkim w leczeniu schorzeń reumatologicznych i ortopedycznych. W przypadku obu specjalności zwykle pierwszym objawem choroby, który skłania pacjenta do szukania pomocy lekarskiej lub samodzielnego rozwiązania problemu, jest ból, w istotny sposób obniżający jakość życia oraz możliwość codziennego funkcjonowania pacjenta. Oczywiście wydaje się więc, że to właśnie preparat o działaniu przeciwbólowym zostanie wybrany przez chorego lub też lekarza podstawowej opieki zdrowotnej jako pierwszy, a leczenie nim zostanie rozpoczęte nierzadko na długo przed postawieniem ostatecznej diagnozy i podjęciem decyzji o włączeniu terapii celowanej. Niemniej NLPZ nie są jedynie lekami o działaniu objawowym, niebagatelna pozostaje ich rola w leczeniu licznych schorzeń o podłożu zapalnym, gdzie wykorzystywana jest ich zdolność modyfikacji przebiegu choroby. Niesterydowe leki przeciwzapalne stanowią pierwszą linię terapii w:

- seronegatywnych spondyloartropatiach:
  - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK),
  - osiowa postać łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS),
  - reaktywne zapalenie stawów;

- ostrym napadzie dny moczanowej lub chondrokalcykozy jako równorzędna alternatywa lub leczenie równoległe z kolchicyną i/lub lekiem sterydowym,
- reumatyzmie tkanek miękkich,
- odczynowym zapaleniu stawów,
- chorobie Still'a u dorosłych choć rzadko jest to postępowanie wystarczające do uzyskania remisji choroby.

Istotną rolę odgrywają również w terapii wspomagającej reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), obwodowej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) oraz chorobie zwyrodnieniowej stawów (ChZS), choć tu głównie wykorzystywane jest ich działanie przeciwbólne, a komponent przeciwzapalny jedynie wspomaga leczenie zasadnicze.

Przydatnym wydaje się również zastosowanie NLPZ w terapii uzupełniającej u chorych cierpiących na rodzinną polipowatość gruczołakowatą (FAP), wdrożenie leczenia farmakologicznego zmniejsza ryzyko rozwoju polipów odbytnicy, nie wpływa jednak na częstość występowania nowotworu, więc nie zwalnia z konieczności ścisłego monitorowania chorego oraz profilaktycznej kolektomii. Zastosowanie celekoksybu jako leku preferowanego niezmienne wzbudza kontrowersje ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego. Nie ma jednak aktualnie jednoznacznych wytycznych określających wskazania do farmakoterapii FAP oraz preferowany preparat [6].

We współczesnej literaturze uwagę zwracają również liczne prace wykazujące potencjalnie korzystny wpływ NLPZ na profilaktykę i leczenie chorób nowotworowych [7, 8, 9]. W trakcie badań na zwierzętach nadmierna ekspresja COX wiązana jest ze zwiększoną podatnością zdrowej tkanki na transformację nowotworową, a następnie z jej szybszą proliferacją i większą inwazyjnością [9]. U ludzi w wielu nowotworach nabłonkowych opisywana jest nadmierna ekspresja COX oraz kumulacja prostaglanzyn E2, F2 $\alpha$  oraz I2. Nadmierna ekspresja COX-1 dotyczy przede wszystkim raka szyjki macicy, jajnika oraz woreczka żółciowego, na-

tomiast COX-2 ulega znacznej nadekspresji w raku jelita grubego, płuca, prostaty, szyjki macicy, jajnika, żołądka, piersi i trzustki [9]. Sugeruje się, że zwiększonej produkcji prostaglandyn, zwłaszcza PGE<sub>2</sub>, towarzyszy szybsza proliferacja komórek nowotworowych, zahamowanie ich apoptozy, zwiększona neoangiogenza w tkance guza, immunosupresja układu odpornościowego (głównie odpowiedzi Th1, komórek NK i makrofagów) oraz większa inwazyjność nowotworu. Ze względu na obiecujące wyniki badań na zwierzętach oraz *in vitro*, przeprowadzone zostały również liczne badania interwencyjne u ludzi. Najbardziej obiecujące wydawały się wyniki badań prowadzonych w grupie chorych z rakiem jelita grubego, gdzie wykazywano istotny, korzystny wpływ przyjmowania aspiryny zarówno na redukcję ryzyka zachorowania jak i zmniejszenie ryzyka zgonu w przebiegu choroby [10]. Podobnie korzystne efekty wykazywano u chorych z polipowatością gruczolakowatą (FAP), u których systematyczne przyjmowanie celekoksybu lub rofekoksybu w porównaniu do placebo obniżało ryzyko powstawania nowych gruczolaków oraz zmniejszało poziom ich zaawansowania [10, 12]. Niestety, obok badań klinicznych wykazujących korzystne efekty uzupełnienia klasycznej terapii onkologicznej o dodatkowe, codzienne stosowanie NLPZ, również często prezentowane są wyniki poddające w wątpliwość zasadność takiego działania [13]. Jakkolwiek istotna deregulacja COX w komórkach nowotworowych wydaje się być dobrze udokumentowana, a jego nadmierna ekspresja wiąże się z niekorzystnym rokowaniem, to biologiczne skutki metabolizmu kwasu arachidonowego są wysoce różnorodne i często przeciwstawne. Powoduje to, że „ślepe” ograniczanie aktywności zarówno COX-1 jak i COX-2 może przynosić zróżnicowany efekt kliniczny, nie zawsze korzystny dla chorego. Brak zgody co do korzyści płynących z uzupełnienia terapii onkologicznej o NLPZty oraz związane z ich przewlekłym stosowaniem zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego oraz wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych powoduje, że nie znalazły one swojego miejsca w aktualnie obowiązujących zaleceniach towarzystwa onkologicznego i przyjętych schematach terapeutycznych zarówno w Polsce jak i na świecie. Niemniej wykorzystywane jest ich działanie w leczeniu bólu nowotworowego o niewielkim i średnim nasileniu.

### Działania niepożądane

Ze względu na łatwą dostępność oraz szerokie zastosowanie NLPZ stanowią grupę leków niezwykle często używanych przez pacjentów. Ponieważ działają na jedną z najbardziej dokuczliwych dolegliwości jaką jest ból, a niektóre z nich można kupić bez recepty, ocenia się, że są również często nadużywane. Według badania przeprowadzonego przez Wilcoxa i współpracowników nawet 44% pacjentów może przyjmować NLPZ w dawkach wyższych niż zalecane [13]. Wszystko to pociąga za sobą wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, najczęstszymi z nich są powikłania ze strony przewodu pokarmowego (GI) (poczynając od nudności i zgagi poprzez owrzodzenia, aż po możliwe krwawienia i perforacje), układu sercowo-naczyniowego (CV) (udar, zawał serca, niewydolność krążenia), jak również pogorszenie funkcji nerek. Grupą szczególnie obciążoną ryzykiem powikłań są osoby starsze (>65 r.ż.), które jednocześnie, ze względu na wysoką częstość występowania choroby zwyrodnieniowej stawów w tej populacji stanowią również grupę najliczniejszych

konsumentów NLPZ. Dodatkowo osoby te obciążone są często licznymi chorobami przewlekłymi takimi jak przewlekła choroba nerek, nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca, które same w sobie zmieniają metabolizm NLPZ, a stosowane w ich terapii leki takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny czy diuretyki, mogą wchodzić z nimi w istotne interakcje, zwiększając ryzyko działań niepożądanych. Według kryteriów Beersa Amerykańskiego Towarzystwa Geriatrycznego NLPZ I i II generacji znalazły się w I grupie leków, czyli tych które w populacji geriatrycznej nie powinny być stosowane jako istotny czynnik powikłań ze strony GI [14]. Hamowanie COX-1 powoduje bowiem zmniejszenie produkcji prostaglandyny E<sub>2</sub>, a tym samym prowadzi do ograniczenia podśluzówkowego przepływu krwi oraz zmniejszonej produkcji śluzu oraz wodorowęglanów przez błonę śluzową żołądka. Prowadzi to do zmniejszenia objętości soku żołądkowego, obniżenia jego pH, hamowania angiogenezy i proliferacji komórek przy jednoczesnym zwiększeniu cytotoksyczności *Helicobacter pylori* i ograniczeniu możliwości gojenia powstałych uszkodzeń [15].

Alternatywą dla NLPZ, blokujących COX-1, pozostają wybiórcze inhibitory COX-2, minimalizujące prawdopodobieństwo powikłań ze strony przewodu pokarmowego [14]. Zarówno w porównaniu do etorykoksybu, rofekoksybu jak i tradycyjnych NLPZ, celekoksyb charakteryzuje się najlepszym profilem działania w zakresie zarówno ryzyka ze strony górnego, jak i dolnego odcinka przewodu pokarmowego, wykazując jedynie niewielkie działanie niekorzystne w zakresie uszkodzenia błony śluzowej żołądka, zwłaszcza w przypadku łączenia z kardioprotekcyjnymi dawkami aspiryny oraz uszkodzenia błony śluzowej jelit. Nie wykazuje natomiast potencjału prozapalnego, zwiększającego przepuszczalność błon śluzowych oraz tendencji do uszkodzeń w obrębie okrężnicy [15, 16]. Dotychczas nie uzyskano jednak konsensusu, co do istotnej przewagi wyboru wybiórczego inhibitora COX-2 nad łącznym stosowaniem tradycyjnych NLPZ z inhibitorami pompy protonowej (IPP) [1, 17, 18]. Wydaje się jednak, że korzystnym dla chorego jest minimalizowanie liczby przyjmowanych leków, a tym samym polipragmazji oraz zachowanie niskiego pH soku żołądkowego, co wpływa zarówno na prawidłowe trawienie jak i wchłanianie przyjmowanych leków oraz stanowi istotną barierę ochronną przed drobnoustrojami. Wyraźne zalecenia natomiast znaleźć można w przypadku chorych obciążonych bardzo wysokim ryzykiem powikłań GI i CV, u których w przeszłości wystąpiło krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, wymagających stałego leczenia przeciwplatekowego, w tym przypadku preferowanym jest połączenie celekoksybu z IPP i unikanie naproksenu mimo jego dużego bezpieczeństwa CV [1, 17] (Tab. II).

Niemniej istotnym tematem przy wyborze optymalnego leczenia przeciwbólowego/przeciwzapalnego jest rozważenie możliwych powikłań sercowo-naczyniowych, co wymaga szczególnej ostrożności podczas stosowania III generacji NLPZ u chorych starszych, szczególnie obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka takimi jak palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, choroba niedokrwienna serca, POChP, cukrzyca czy RZS [14]. Również w tej grupie najbezpieczniejszym wyborem wydaje się być celekoksyb, wiążący się ze stosunkowo niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Według licznych badań klinicznych oraz metaanaliz ryzyko CV związane ze stosowaniem celekoksybu jest porównywalne lub niższe niż w przypadku osób przyjmujących ibuprofen, diklofenak czy rofekoksyb, w części

Tab. II. Schemat przewlekłego leczenia z zastosowaniem NLPZ u chorych obciążonych ryzykiem sercowo naczyniowym oraz ze strony przewodu pokarmowego [16]. Ryzyko CV – ryzyko sercowo-naczyniowe; ryzyko GI - powikłania ze strony przewodu pokarmowego; ASA – kwas acetylosalicylowy, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwwzapalne.

	Niskie ryzyko GI	Wysokie ryzyko GI
Niskie ryzyko CV	Dowolny NLPZ	Celekoksylb ± IPP
Wysokie ryzyko CV bez ASA	Naprosken lub Celekoksylb 200 mg/d	Unikaj NLPZ, jeśli to konieczne Naprosken + IPP lub Celekoksylb 200 mg/d + IPP
Wysokie ryzyko CV + ASA	Celekoksylb 200 mg/d Jeśli to konieczne inny NLPZ + IPP	Unikaj NLPZ, jeśli to konieczne Celekoksylb 200 mg/d + IPP

donesień korzystniej wypada jedynie naprosken [4, 18, 19]. W badaniu PRECISION, do którego włączono 24 081 pacjentów, przydzielanych losowo do grup leczonych celekoksylbem, naproskenem oraz ibuprofenem, wykazano, że celekoksylb istotnie rzadziej powoduje powikłania ze strony przewodu pokarmowego oraz nerek natomiast częstość wywoływanych powikłań sercowo-naczyniowych jest nieistotnie mniejsza [20]. Pamiętać należy jednak, że jedynie niskie dawki kwasu acetylosalicylowego posiadają działanie przeciwplatekcyjne natomiast pozostałe leki z grupy NLPZ obciążone są mniejszym lub większym potencjałem prozakrzepowym oraz mogą podnosić średnie ciśnienie tętnicze i pogarszać jego kontrolę [21]. W przypadku celekoksylbu działanie prozakrzepowe wynika głównie z hamowania produkcji prostacyklin w komórkach śródbłonna naczyń, co zmniejsza jego potencjał antyplatekcyjny przy jednoczesnym braku wpływu na generację tromboksanu w płytkach krwi [5], podwyższenie ciśnienia tętniczego natomiast związane jest ze zmniejszeniem wydalania z moczem metabolitów prostaglandyn, jak i uwalniania tlenu azotu w świetle naczyń [4, 5]. Dlatego mimo pojawiającego się niewielkiego ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego, wynikających z łączenia celekoksylbu z kardioprotekcyjnymi dawkami ASA, nie należy z niego rezygnować [15]. Zasadą ogólną zaś jest ograniczenie zastosowania NLPZ w populacji osób o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym oraz przyjmujących na stałe leki przeciwkrzepliwe. W przypadku obu rodzajów powikłań ich częstość wzrasta wraz z dawką leku, nie wykazano natomiast korelacji z czasem stosowania, dlatego w przypadku gdy leczenie przeciwbólowe jest jedynie terapią wspomagającą należy dążyć do minimalizowania dawki i jeśli to możliwe, również czasu narażenia chorego [22].

W przypadku chorób zapalnych stawów należy prowadzić skuteczne leczenie przeciwwzapalne za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby, dążąc do szybkiej i długotrwałej remisji natomiast w ChZS wdrożyć rehabilitację oraz leczenie ortopedyczne, jeśli są ku temu wskazania.

### Nadwrażliwość

W codziennej praktyce klinicznej niezwykle często spotkać można pacjentów deklarujących „alergie na leki”, niezrędko bardzo liczne. W dużej mierze „alergią” określane są przewidywalne działania niepożądane wynikające z nietolerancji farmakologicznej, takie jak bóle brzucha po NLPZ czy biegunka związana z przyjęciem kolchicyny. Dolegliwo-

ści takie zwykle ściśle wiążące się z dawką i czasem przyjmowania leku, stanowiące przewidywalną konsekwencję wdrożonej terapii występującą u licznej grupy chorych, to tak zwany typ reakcji A. Nadwrażliwość z kolei jest reakcją niemożliwą do przewidzenia i należy do typu B [23]. Według rekomendacji World Allergy Organization (WAO) terminem „alergii na lek” powinna być określana jedynie reakcja o udokumentowanym mechanizmie immunologicznym IgE zależnym (typ I wg Gella i Coombsa) lub innym (typ II-IV); pozostałe reakcje winny być klasyfikowane jako nadwrażliwość niealergiczna [24, 25].

Rzeczywista częstość występowania nadwrażliwości na leki jest stosunkowo niska, najczęściej powodują ją antybiotyki (przede wszystkim z grupy beta-laktamów) oraz NLPZ, dla tych drugich nie przekraczając 0,6-5,7% populacji ogólnej [26]. Nadwrażliwość na NLPZ może mieć różnorodną symptomatologię, poczynając od łagodnych zmian skórnych poprzez objawy ze strony układu oddechowego (obrzęk krtani, obturacji oskrzeli), aż do ciężkiej reakcji pod postacią wstrząsu anafilaktycznego. W ramach wielośrodkowego badania GA<sup>2</sup>LEN obejmującego 15 europejskich krajów i 62737 badanych wykazano, że w Polsce częstość występowania objawów oddechowych związanych z leczeniem NLPZ jest najwyższa w Europie i sięga 4,4-4,9% w zależności od rejonu kraju [27]. W praktyce klinicznej wyróżniamy 5 rodzajów reakcji nadwrażliwości związanej z NLPZ [26, 28].

Pierwsze 3 typy (Tab. III) należą do nadwrażliwości niealergicznej, wynikającej w głównej mierze z blokowania szlaku enzymatycznego cyklooksigenazy 1 i wynikającej z tego zwiększonej generacji leukotrienów. Reakcje te dają tak zwaną odpowiedź krzyżową, co oznacza, że pacjent z dużym prawdopodobieństwem nie będzie tolerował prawidłowo żadnego z preparatów, których mechanizm działania zależy od blokowania COX-1 (tyczy to nawet 80% pacjentów), w tym przypadku logiczną konsekwencją kliniczną wydaje się zamiana NLPZ I lub II grupy na lek III generacji, działający wybiórczo na COX-2, rozważyć można również preparaty II grupy o słabym potencjale do blokowania COX-1 np. meloksylkam w małej dawce [26]. Takie postępowanie kliniczne z wysokim prawdopodobieństwem będzie dla chorego bezpieczne, nie zwalnia nas to jednak z obowiązku wykonania diagnostyki alergologicznej i zaopatrzenia pacjenta w listę leków bezpiecznych. Według danych Li i Laidlow będących podsumowaniem 753 prób prowokacyjnych z celekoksylbem, przeprowadzo-

Tab. III. Typy nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

	<b>Czas wystąpienia reakcji</b>	<b>symptomatologia</b>
<b>Choroba dróg oddechowych zaostrzana przez NLPZ</b>	ostra reakcja rozwijająca się w 30-180 min	Obturacja dróg oddechowych wyciek z nosa uczucie zatkania nosa
<b>Choroba skóry zaostrzana przez NLPZ</b>	ostra reakcja rozwijająca się w ciągu 30-360 min, sporadycznie może występować również po dłuższym czasie	Pokrzywka i obrzęk u jej podłoża leży przewlekła pokrzywka
<b>Pokrzywka lub obrzęk wywołane przez NLPZ</b>	ostra reakcja rozwijająca się w ciągu kilku minut do kilku godzin	Pokrzywka i obrzęk bez występujących wcześniej objawów pokrzywki
<b>Pokrzywka, obrzęk lub anafilaksja wywołane przez pojedynczy NLPZ</b>	reakcja ostra niekiedy natychmiastowa, zwykle <60min od przyjęcia leku	Pokrzywka, obrzęk lub anafilaksja istotnym czynnikiem ryzyka jest atopia, alergja pokarmowa lub udokumentowana wcześniej alergja na leki
<b>Reakcja typu opóźnionego wywołana przez pojedynczy NLPZ</b>	Reakcja rozwija się po >24h	Symptomatologia zmienna od reakcji fotoalergicznego i wysypki plamisto-grudkowej do zagrażającego życiu zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka

nych u chorych cierpiących na chorobę dróg oddechowych zaostrzaną przez NLPZ, jedynie u jednej próba ta przyniosła wynik niekorzystny [29], wydaje się to potwierdzać bezpieczeństwo proponowanego postępowania klinicznego.

Odpowiedź typu alergicznego (pkt. 4 i 5) jest zapoczątkowana przez swoiste rozpoznawanie cząsteczki leku i w przeciwieństwie do odpowiedzi niealergicznej może pojawić się po dowolnym preparacie, w tym również po wybiórczych inhibitorach COX-2. W literaturze opisywane są pojedyncze przypadki nadwrażliwości pod postacią zmian skórnych, duszności, jak również wstrząsu anafilaktycznego [30 - 32]. Celekoksyb wskazywany jest również jako jeden z najczęściej, obok diklofenaku i paracetamolu, preparatów wywołujących zespół Stevens-Johnsona/toksyczną nekrolizę naskórka [32, 33]. Ponadto ze względu na swoją budowę chemiczną – jest pirazolonem z dwiema grupami aryłowymi – może reagować również krzyżowo z innymi sulfonamidami nieaminoaryłowymi takimi jak furosemid lub tiazidy (dane z ChPL). Podstawą rozpoznania nadwrażliwości na NLPZ jest szczegółowo zebrany wywiad kliniczny, jednak kontrowersje wzbudza możliwość traktowania go jako wystarczające kryterium rozpoznania choroby. Koniecznym wydaje się być wykonanie testów skórnych i badania na obecność specyficznych IgE w przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości o podłożu alergicznym lub płatkowych testów skórnych i próby prowokacyjnej w diagnostyce reakcji niealergicznej oraz przygotowanie dla chorego indywidualnej listy leków bezpiecznych,

w tym celu niezbędne jest skierowanie pacjenta do wyspecjalizowanego ośrodka alergologicznego [34]. U pacjenta z potwierdzoną reakcją nadwrażliwości na NLPZ leki alternatywne powinny być wybierane po przeprowadzeniu testu tolerancji leku.

### Podsumowanie

Obecnie na rynku dostępna jest liczna reprezentacja niesteroidowych leków przeciwzapalnych i przeciwbólowych. Mimo wielu lat doświadczenia klinicznego i doskonalenia dostępnych preparatów niezmiennie łączą je zbliżone podstawowe właściwości farmakologiczne, podobny podstawowy mechanizm działania oraz powikłania. Mimo korzystnego profilu w zakresie uszkodzenia przewodu pokarmowego celekoksyb, podobnie jak pozostałe wybiórcze inhibitory COX-2, wymaga szczególnej ostrożności podczas stosowania u osób starszych, zwłaszcza obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i z upośledzoną funkcją nerek. Wydaje się być bezpieczną alternatywą u pacjentów z nadwrażliwością na tradycyjne NLPZ, pamiętać jednak należy, że podobnie jak inne preparaty lecznicze również ten może powodować reakcję, u podłożu której leży odpowiedź alergiczna. Nie można więc wykazać jednoznacznej wyższości zastosowania koksycybów nad tradycyjnymi NLPZ, co daje szerokie pole do popisu lekarzowi prowadzącemu terapię przeciwbólową i przeciwzapalną, pozostawiając do jego decyzji wybór optymalnego dla danego pacjenta schematu leczenia.

## Piśmiennictwo

1. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C et al. International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis - an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med.* 2015 Mar 19;13:55.
2. Bigotte Vieira M, Neves JS, Baptista RB et al. Prescribing of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs to Patients with Diabetes Mellitus in Portugal. *Acta Med Port.* 2019 Feb 28;32(2):119-125.
3. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci.* 2008 Sep 20;11(2):81-110.
4. Krasselt M, Baerwald C. Celecoxib for the treatment of musculoskeletal arthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2019 Jul 24:1-14.
5. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J.* 2017 Nov 21;38(44):3282-3292.
6. Vasen HF, Möslein G, Alonso A et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut.* 2008 May;57(5):704-13.
7. Landre T, Guetz GD, Chouahnia K et al. Is There a Benefit of Addition Docetaxel, Abiraterone, Celecoxib, or Zoledronic Acid in Initial Treatments for Patients Older Than 70 Years With Hormone-sensitive Advanced Prostate Cancer? A Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2019 Aug;17(4):e806-e813.
8. Liu X, Wu Y, Zhou Z et al. Celecoxib inhibits the epithelial-to-mesenchymal transition in bladder cancer via the miRNA-145/TGFBR2/Smad3 axis. *Int J Mol Med.* 2019 Aug;44(2):683-693.
9. Allaj V, Guo C, Nie D. Non-steroid anti-inflammatory drugs, prostatic glandins, and cancer. *Cell Biosci.* 2013 Feb 6;3(1):8.
10. Kmiecik N, Welicka-Jaśkiewicz M, Jassem J. Niesterydowe leki przeciwzapalne w profilaktyce i leczeniu nowotworów jelita grubego. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2014; 64, 2: 175-179.
11. Arber N, Spicak J, Rác I i wsp. Five-year analysis of the prevention of colorectal sporadic adenomatous polyps trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1135-1146.
12. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS i wsp. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2006; 131: 1674-1682.
13. Wilcox CM, Cryer B, Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol.* 2005;32:2218-24.
14. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. Fick DM, Semla TP, Beizer J et al. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Nov;63(11):2227-46.
15. Scarpignato C, Blandizzi C. Letter: can the overall gastrointestinal safety of celecoxib be extended to all COX-2-selective agents? *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jul;48(1):108-110.
16. Martín Arias LH, Martín González A, Sanz Fadrique R et al. Gastrointestinal safety of coxibs: systematic review and meta-analysis of observational studies on selective inhibitors of cyclo-oxygenase 2. *Fundam Clin Pharmacol.* 2019 Apr;33(2):134-147.
17. Chan FKL, Ching JYL, Tse YK. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet.* 2017 Jun 17;389(10087):2375-2382.
18. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 173-179.
19. De Vecchis R1, Baldi C, Di Biase G et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib or etoricoxib: a meta-analysis of randomized controlled trials which adopted comparison with placebo or naproxen. *Minerva Cardioangiol.* 2014 Dec;62(6):437-48.
20. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH et al. PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* 2016 Dec 29;375(26):2519-29.
21. Cannon CP, Cannon PJ. Physiology. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *Science.* 2012 Jun 15;336(6087):1386-7.
22. Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017; 357: j1909.
23. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-9.
24. Johansson SG, Bieber T, Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
25. Coombs PR, Gell RR. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. (w) *Clinical Aspects of Immunology.* Gell RR (red.). Oxford University Press, Oxford 1968: 575-96.
26. M. L. Kowalski, R. Asero, S. Bavbek, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2013 Oct;68(10):1219-32.
27. Makowska JS, Burney P, Jarvis D et al. Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA2 LEN) survey. *Allergy.* 2016 Nov;71(11):1603-1611.
28. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2020 Mar;75(3):561-575. doi: 10.1111/all.14032. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31469167.
29. Li L., Laidlaw T. Cross-reactivity and tolerability of celecoxib in adult patients with NSAID hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 May 14. pii: S2213-2198(19)30448-9.
30. Regis AC, Germann CA, Crowell JG. Myocardial Infarction in the Setting of Anaphylaxis to Celecoxib: A Case of Kounis Syndrome. *J Emerg Med.* 2015 Aug;49(2):e39-43.
31. Chamberlin KW, Silverman AR. Celecoxib-associated anaphylaxis. *Ann Pharmacother.* 2009 Apr;43(4):777-81.
32. Ward KE, Archambault R, Mersfelder TL. Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a review of the literature. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:206 - 213.
33. La Grenade L, Lee L, Weaver J et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. *Drug Saf* 2005;28:917-924.
34. Blanca-Lopez N, Perez-Alzate D, Canto G, Blanca M. Practical approach to the treatment of NSAID hypersensitivity. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Nov;13(11):1017-1027