

# Koksyby. Postęp w leczeniu bólu i zapalenia w chorobie zwyrodnieniowej stawów (osteoartrozie)

Coxibs.  
Progress in the treatment of pain  
and inflammation in osteoarthritis

Anna Filipowicz-Sosnowska

Klinika Reumatologii  
Instytutu Reumatologicznego w Warszawie

**Słowa kluczowe:** reumatyzm kostno-stawowy, inhibitory cyklooksygenazy, choroba zwyrodnieniowa stawów  
[Acta Clinica 2001 1:23-27]

**Key words:** osteoarthritis, cyclooxygenase inhibitors  
[Acta Clinica 2001 1:23-27]

## Wprowadzenie

Choroba zwyrodnieniowa stawów (osteoartroza) jest najczęstszą chorobą stawów, której następstwem jest ból, niepełnosprawność oraz kalectwo. Ogólnie uważa się, że dotyczy ona około 70% populacji po 65 roku życia. Jest stanem destabilizacji procesów syntezy i degradacji chrząstki stawowej oraz warstwy podchrzęstnej kości. W badaniu przedmiotowym stwierdza się ból przy ruchu, czasami również dotyku, trzeszczenia przy wykonywaniu ruchów, ograniczenie ruchomości stawowej oraz poszerzenie rozmiarów kości tworzących staw.

Przyczyny choroby zwyrodnieniowej stawów nie są w pełni poznane, wiadomo jednak, że w jej patogenezie istotną rolę

odgrywają naprężenia biomechaniczne działające na chrząstkę stawową oraz podchrzęstną kość, zmiany biochemiczne w chrząstce stawowej i błonie maziowej oraz czynniki genetyczne.

Powszechnie podzielany jest pogląd, że chondrocyt jest celem czynników biomechanicznych, biochemicznych i genetycznych w patogenezie choroby zwyrodnieniowej stawów. Osteoartroza uważana była poprzednio za niezapalną chorobę stawów, jednak w wyniku ostatnich badań morfologicznych, biochemicznych i immunologicznych pogląd ten został zachwiany. Objawy przewlekłego zapalenia błony maziowej (synovitis), zmiany w strukturze chrząstki stawowej obecne są we wszystkich typach osteoartrozy. W płynie stawowym stwierdza się podwyższony poziom

cytokin prozapalnych: IL1, TNF-alfa, IL17 i IL18. Cytokiny te indukują uwalnianie cyklooksygenazy 2 (COX 2), kolagenaz MMPs i NO (9).

### **Niesteroidowe leki przeciwzapalne w leczeniu osteoartrozy**

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są szeroko stosowane w leczeniu osteoartrozy. Skutecznie kontrolują ból i miejscowy stan zapalny, poprawiają funkcję stawu i jakości życia chorych. Według dostępnych danych około 60% chorych po 65 roku życia stale bądź okresowo przyjmuje NLPZ z powodu osteoartrozy.

Podstawowy mechanizm działania NLPZ polega na hamowaniu aktywności cyklooksygenazy (COX), enzymu który bierze udział w syntezie prostaglandyn (PGs), COX 1 jest enzymem konstytutywnym, który odgrywa kluczową rolę w syntezie prostaglandyn w błonie śluzowej żołądka, płytkach krwi i nerkach. Sprawia to, że ich stosowanie związane jest ze wzrostem ryzyka powikłań z przewodu pokarmowego jak: nadżerki, owrzodzenia, krwawienia, perforacje jelita i związane z tym zgony.

Badania populacyjne uzyskane dzięki systemowi ARAMIS (Arthritis Rheumatism and Aging Medical Information System) pozwoliły ocenić, że ponad 100.000 hospitalizacji rocznie w Stanach Zjednoczonych spowodowanych jest groźnymi powikłaniami związanymi ze stosowaniem NLPZ. Rocznie w wyniku stosowania tych leków umiera około 16.500 chorych na osteoartrozę i reumatoidalne zapalenie stawów. Jest to związane między innymi z wysokim odsetkiem śmiertelności w wyniku krwotoku wywołanego NLPZ, wynoszącego około 5–10%. Wskaźnik procentowy śmiertelności dla wszystkich chorych przyjmujących NLPZ, wyliczony w systemie ARAMIS, wynosi 0,22% na rok.

Przy wieloletnim stosowaniu NLPZ ryzyko powikłań wzrasta z czasem. Jak wykazują przeprowadzone badania 81% chorych u których wystąpiły groźne powikłania nie miało wcześniejszych objawów, które mogłyby stanowić ostrzeżenie. Amerykańskie FDA szacuje, że groźne powikłania zdarzają się 1–2% chorych po 3 miesięcznym stosowaniu NLPZ i u 2–5% chorych po stosowaniu przez rok. Do istotnych czynników ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego przy stosowaniu NLPZ należy zaznaczyć: przebytą chorobę wrzodową, jednoczesne stosowanie więcej niż jednego NLPZ, wiek powyżej 60 rż., jednoczesna terapia antykoagulantami, płeć męska, jednoczesna kokrtykoterapia, nadużywanie alkoholu i palenie tytoniu.

Istotnymi powikłaniami, poza przewodem pokarmowym są objawy niepożądane ze strony nerek. Najczęściej dochodzi do retencji sodu i wody rzadziej do hiperkalierumii. PGs nie wpływają w istotny sposób na redukcję przepływu krwi i przesączania kłębkowego w warunkach prawidłowych. Ich znaczenie rośnie, kiedy dochodzi do przewlekłej niewydolności nerek lub hipowolemii. Podawanie wówczas NLPZ może zahamować PGs i doprowadzić do rozwoju ostrej niewydolności nerek. Ponadto może rozwinąć się śródmiąższowe zapalenie nerek, prawdopodobnie jako reakcja na metabolizmy kwasu archidonowego. Rzadko dochodzi do martwicy brodawek nerkowych.

W latach 1989–90 wykryto drugą izoformę enzymu cyklooksygenazy – COX 2, która jest enzymem indukowanym i w większości tkanek występuje zazwyczaj w bardzo małym stężeniu lub jest całkowicie niewykrywalna. Jej ekspresja wzrasta podczas reakcji zapalnej lub w odpowiedzi na czynnik mitogenny w modelach eksperymentalnych (endotoksyna, czynniki wzrostu, ester forbolu, IL1). Promotor genu kodującego COX 2, zawiera kilka wzmacniaczy NFκB, co zapewnia podtrzy-

mywanie jej ekspresji w różnych stanach zapalnych w tym również w chorobie zwyrodnieniowej stawów. Ekspresja COX 2 jest hamowana przez glikokortykosteroidy. Udowodniono, że COX 2 ulega wzbudzeniu w błonie maziowej, zarówno w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów jak i choroby zwyrodnieniowej stawów. Wykazano ponadto, że wzbudzenie to jest związane z obecnością cytokin, takich jak: IL1 i TNF-alfa (2, 5, 8).

Tradycyjne NLPZ są skutecznymi lekami przeciwzapalnymi, ponieważ hamują zarówno COX 1 jak i COX 2, jakkolwiek większość ich działań niepożądanych związana jest z hamowaniem COX 1. Leki hamujące wybiórczo COX 2 są równie skuteczne jak dotychczasowe NLPZ w leczeniu objawów zapalenia, ale w przeciwieństwie do nich nie powodują działań niepożądanych wynikających z hamowania COX 1 (2). Wybiórczo hamujące COX 2 NLPZ otrzymały nazwę koksybów. Obecnie dostępne są dwa leki z tej grupy: celekoksib i rofekoksyb.

### **Rofekoksyb w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów**

Rofekoksyb (VIOXX) jest silnie działającym wybiórczym inhibitorem COX 2, czynnym po podaniu doustnym, bez wpływu na COX 1 nawet w dawkach osiemdziesięciokrotnie większych od dawek zalecanych. Rofekoksyb nie wywiera wpływu na COX 1 zarówno w dawkach stosowanych w klinice, jak i w większych, co wykazano w badaniach *ex vivo*, takich jak test na pełnej krwi wg C. Patrono (3,7,5), oznaczanie generacji prostaglandyn w bioptatach śluzówki żołądka oraz określenie prostanoidów i/lub ich metabolitów w osoczu krwi oraz w moczu w trakcie stosowanego leczenia. W dawkach terapeutycznych stosowany jest 12,5 mg i 25 mg raz na dobę.

Skuteczność i bezpieczeństwo rofekoksybu w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów zostały zbadane w kilku randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych trzeciej fazy z podwójnie ślepą próbą, trwających od 6 do 86 tygodni. W badaniach udział wzięło łącznie 4000 pacjentów. Rofekoksyb podawany był raz na dobę w dawkach 12,5 mg i 25 mg. Jedno z tych badań miało na celu dobór dawki. Pozostałe porównywały rofekoksyb z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi: diklofenakiem, ibuprofenem lub nabumetonem (4, 7, 16). Do badań włączeni byli chorzy spełniający kliniczne i radiologiczne kryteria diagnostyczne choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego lub kolanowego. W badaniach oceniane były następujące kryteria skuteczności: ból podczas chodzenia po płaskiej powierzchni (wg kwestionariusza oceny choroby zwyrodnieniowej stawów: Western Ontario and Mc Master Universities, WOMAC) określany w wizualnej analogowej skali (VAS) od 0 do 100 mm, ogólna ocena skuteczności leczenia dokonana przez pacjenta (wg 5 punktowej skali Likerta), ogólna ocena stanu chorobowego według badacza (wg 5 punktowej skali Likerta).

Wyniki przeprowadzonych badań jednoznacznie wykazały, że u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego lub biodrowego rofekoksyb podawany raz na dobę w dawce 12,5 mg lub 25 mg wykazywał efekt przeciwbólowy oraz poprawiał stan kliniczny chorych porównywalnie z wysokimi dawkami ibuprofenu oraz diklofenaku. Efekt ten znamienne przewyższał działanie placebo.

Wykonane zostały szeroko zakrojone badania kliniczne oceniające wpływ rofekoksybu na przewod pokarmowy. Ocenie poddano wpływ rofekoksybu na:

1) syntezę prostaglandyn ocenianą w bioptatach śluzówki przewodu pokarmowego,

2) utratę krwinek czerwonych ze stolcem,

3) przepuszczalność błony śluzowej jelit,

4) liczbę nadżerek i owrzodzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego (badania endoskopowe)

5) występowanie poważnych powikłań ze strony przewodu pokarmowego oraz owrzodzeń tj. ogólnej sumarycznej częstości powstawania perforacji, wrzodów lub krwawień (PUBs-perforations, ulcers, bleeds).

Celem sprawdzania, czy rofekoksyb działa hamująco na syntezę prostaglandyn w błonie śluzowej żołądka, przeprowadzono badanie z dwoma równoległymi skrzyżowanymi grupami. Ochotnikom wykonywano endoskopowo biopsję śluzówki żołądka przed leczeniem oraz po 4 dniach doustnego przyjmowania rofekoksylu w dawce 25 mg raz na dobę vs placebo, lub naproksenu w dawce 500 mg dwa razy na dobę vs placebo. W pobranych próbkach śluzówki żołądka oznaczano *ex vivo* syntezę prostaglandyn (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2a</sub>), jako miernik aktywności COX 1. Naproksen hamował znamienne syntezę PGE<sub>2</sub> w biopatach śluzówki żołądka ( $p < 0,001$ ) natomiast, rofekoksyb w przeciwieństwie do naproksenu nie hamował wytwarzania PGE<sub>2</sub>, za generację której w śluzówce żołądka odpowiedzialna jest COX 1 (6).

Badanie utraty krwinek czerwonych ze stolcem przeprowadzono przy użyciu znakowanych <sup>51</sup>Cr krwinek czerwonych, oznaczając poziom radioaktywności w stolcu. Badanie przeprowadzono u 67 zdrowych ochotników, którzy byli losowo przydzieleni do grup otrzymujących przez 4 tygodnie rofekoksyl w dawce 25 mg lub 50 mg raz na dobę, ibuprofen w dawce 800 mg trzy razy na dobę lub placebo. Badania wykazały, że rofekoksyl w dawkach 2–4 krotnie większych od dawek stosowanych w lecze-

niu choroby zwyrodnieniowej powodował porównywalną do placebo utratę krwinek czerwonych ze stolcem i istotnie mniejszą ( $p < 0,001$ ) w porównaniu z grupą chorych otrzymujących 2400 mg ibuprofenu (11).

W randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby skrzyżowanej oceniano przepuszczalność błony śluzowej jelit u 39 zdrowych ochotników, mierząc wydalanie z moczem znakowanego izotopem <sup>51</sup>Cr kwasu wersenowego i L-ramnozy przez 5 godzin po trwającym 7 dni doustnym podawaniu rofekoksylu w dawce 25 mg lub 50 mg na dobę, indometacyny 50 mg trzy razy na dobę i placebo. Badania wykazały, że u osób przyjmujących rofekoksyl przepuszczalność błony śluzowej jelita była porównywalna z grupą osób przyjmujących placebo.

Natomiast w grupie otrzymującej indometacynę obserwowano znamienne większą przepuszczalność jelit w porównaniu z grupą osób przyjmujących rofekoksyl lub placebo (10).

Badania endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego wykonano u 170 zdrowych ochotników. Uczestnicy tego badania otrzymywali: rofekoksyl w dawce 250 mg raz na dobę (dawka 10–20-krotnie wyższa od stosowanej w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów), ibuprofen w dawce 800 mg trzy razy na dobę, kwas acetylosalicylowy w dawce 650 mg cztery razy na dobę lub placebo. Badania endoskopowe wykonane zostały przed rozpoczęciem przyjmowania leków oraz po 7 dniach stosowanego leczenia. Prawdopodobieństwo powstawania owrzodzeń przewodu pokarmowego było znamienne mniejsze po zastosowaniu rofekoksylu, niż po leczeniu ibuprofenem ( $p < 0,001$ ) lub kwasem acetylosalicylowym ( $p < 0,001$ ). Nie wykazano istotnej różnicy w badaniach endoskopowych przewodu pokarmowego w grupie chorych otrzymujących rofekoksyl i placebo (14).

Wpływ rofekoksybu na błonę śluzową górnego odcinka przewodu pokarmowego badany był w grupie 1516 chorych na chorobę zwyrodnieniową stawów. Chorzy randomizowani byli do grup otrzymujących rofekoksyb w dawkach 25 mg i 50 mg na dobę, ibuprofen w dawce 800 mg trzy razy na dobę lub placebo.

Badania gastroskopowe wykonywane były przed rozpoczęciem leczenia, po 6, 12 i 24 tygodniach przyjmowania leków. W badaniach oceniano liczbę stwierdzonych endoskopowo wrzodów 3 mm. Po 12 tygodniach leczenia częstość owrzodzeń w grupie chorych przyjmujących rofekoksyb w dawce 25 mg i 50 mg na dobę wynosiła odpowiednio 4,7% oraz 8,1% zaś w grupie przyjmującej ibuprofen 28,5% a w grupie przyjmującej placebo 7,3%. Częstość stwierdzanych endoskopowo owrzodzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego była statystycznie istotnie niższa w grupie chorych na chorobę zwyrodnieniową stawów leczonych rofekoksybem w porównaniu z grupą chorych leczonych ibuprofenem ( $p < 0,001$ ). W próbie tej, nie obserwowano zależności między współistniejącym zakażeniem *H. pylori*, a częstością występowania owrzodzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego (12).

Celem określenia częstości występowania groźnych powikłań ze strony przewodu pokarmowego (PUBs – perforacje, wrzody, krwawienia) po leczeniu rofekoksybem, przeprowadzona została prospektywna, szczegółowa analiza 8 podwójnie ślepych, randomizowanych badań klinicznych fazy IIb / III z udziałem 5435 chorych na chorobę zwyrodnieniową stawów (13). Oceniano częstość występowania perforacji, wrzodów i krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów przyjmujących rofekoksyb w dawce 12,5 mg, 25 mg lub 50 mg na dobę, ibuprofen 800 mg trzy razy na dobę lub nabumeton w dawce 1500 mg raz na dobę.

Wyniki tych badań wykazały, że łączna częstość występowania powikłań w grupie chorych leczonych rofekoksybem w porównaniu z grupą chorych leczonych innymi NLPZ w czasie 12 miesięcy była istotnie niższa (1,3% vs 1,8%;  $p = 0,046$ ).

Częstość występowania perforacji, wrzodów lub krwawień przeliczona na 100 pacjento – lat, wynosiła odpowiednio dla rofekoksybu i grupy chorych leczonych innymi NLPZ 1,33 vs 2,60; ryzyko względne 0,51 (95% CI: 0,26 – 1,00).

Z powodu działań niepożądanych z przewodu pokarmowego z badania wycofało się mniej chorych z grupy leczonej rofekoksybem niż z grupy leczonych innymi NLPZ (3,5% vs 4,8%). Różnica ta była statystycznie istotna ( $p = 0,02$ ). W okresie pierwszych 6 miesięcy łączna częstość występowania objawów dyspeptycznych była istotnie mniejsza w grupie leczonych rofekoksybem w porównaniu z chorymi otrzymującymi inne NLPZ (23,5% vs 25,5%;  $p = 0,02$ ).

Zgromadzone dotychczas dane wskazują, że wybiórcze inhibitory COX 2 spełniają oczekiwania w aspekcie mechanizmu działania COX 1 i COX 2 w tkankach.

Wykazano ponadto, że celekoksyb (17) i rofekoksyb są porównywalnie skuteczne w leczeniu dolegliwości bólowych u chorych na chorobę zwyrodnieniową stawów jak inne powszechnie stosowane NLPZ. Pod względem bezpieczeństwa, w świetle badań endoskopowych, wybiórcze inhibitory COX 2 są zdecydowanie bezpieczniejsze niż tradycyjne NLPZ. Są one bezpieczniejsze w kontekście wywoływania groźnych powikłań ze strony przewodu pokarmowego jak perforacje, wrzody, krwawienia.

Zalecenie stosowania wybiórczych inhibitorów COX 2 (koksybów) znalazło się na istotnym miejscu w raporcie Podkomisji Amerykańskiej Szkoły Reumatologicznej (ACR), dotyczącym farmakologicznego leczenia bólu i zapalenia w chorobie zwyrod-

nieniowej stawów biodrowych i kolano-  
wych (1).

### Piśmiennictwo

1. Altman R.D., Hochberg M.C., Moskowitz R.W.: Recommendations for the Medical Management of osteoarthritis of the hip and knee – 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis guidelines. *Arthritis, Rheum.* Vol. 43, 9, 2000, 1905 – 1915.
2. Bolten WW.: Scientific rationale for specific inhibition of COX 2. *Journal of Rheumatology, Supplement* 1998, 51, 2 – 7.
3. Bridean C., Kargman S., Lin S et al. A Human whole blood assay for clinical evaluation of biochemical efficacy of cyclooxygenase inhibitors. *Inflammation Research* 1996, 45, 68 – 74.
4. Cannon G., Caldwell J., Holt P. et al.: MK-0966 a specific COX 2 inhibitor, has clinical efficacy comparable to diclofenac in the treatment of knee and hip osteoarthritis (OA) in a 26-week controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1998, 41, suppl. S. 196.
5. Crofford L.J., Lipsky P.E., Brooks P., Abramson S.B., Simon L.S., van de Putte L.B.A. Basic biology and clinical application of cyclooxygenase-2. *Arthritis Rheum.* 2000, 43, 4 – 13.
6. Cryer B., Gottesdiener K., Gertz B et al. Effects of a novel cyclooxygenase (COX 2) – inhibitor on gastric mucosal prostaglandin (PG) synthesis in healthy humans (abstract). *Journal of Gastroenterology*, 1996, 91, 1907.
7. Day R., Luza A., Casteneda O et al. Rofecoxib, a COX 2 specific inhibitor (C-2 SI), had clinical efficacy comparable to ibuprofen in the treatment of knee and hip osteoarthritis (OA) in a 6-week controlled clinical trial Abstracts No 860 in XIV European League Against Rheumatism Congress: 1999 Jun. 6 – 11; Glasgow.
8. Dubois R.N., Abramson S.B., Corfford L., Gupta Ra., Simon L.S., van de Putte L.B., Lipsky P.E. Cyclooxygenase in biology and disease *FASEB J.* 1998, 12, 1063 – 1073.
9. Goldring M.B., The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis, Rheum.* vol. 43, 9, 200, 1916 – 1926.
10. 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. *Arthritis and Rheumatism* 2000, 43 (2), 370 – 371.
11. Hunt R., Bowen B., James C et al. COX 2 specific inhibition with MK-0966 25 or 50 mg QD over 4 weeks does not increase fecal blood loss (abstract). *American Journal of Gastroenterology* 1998, 93, 1671.
12. Laine L., Harper S., Simon T., et al. A randomised 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.
13. Langman M.J., Jensen D.M., Watson D.J. et al.: Adverse Upper Gastrointestinal Effects of Rofecoxib compared with NSAIDs, *JAMA* 1999, 282, 1929 – 1933.
14. Lanza F.L., Rack M.F., Simon T.J. et al. Specific inhibition of cyclooxygenase 2 with MK-0966 is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1999, 13, 761 – 767.
15. Patrignani P., Panara M.R., Greco A et al.: Biochemical and pharmacological characterisation of the cyclooxygenase activity of human blood prostaglandin endoperoxide synthases. *Journal of Pharmacology, Experimental Therapeutics*, 1994, 271, 1705 – 1712.
16. Saag K., Fisher G., McKay J. et al. MK-0966 a specific COX 2 inhibitor has clinical efficacy comparable to ibuprofen in the treatment of knee and hip osteoarthritis (OA) in 6 week controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1998, 41, suppl. S 196.
17. Silverstein F., Faich G., Goldstein J et al. Gastrointestinal toxicity with Celecoxib vs Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. The CLASS Study: *JAMA* 2000, 284 (10), 1247 – 1255.

**Adres do korespondencji / Address for correspondence:** Klinika Reumatologii Instytutu Reumatologicznego, Warszawa, ul. Spartańska 1.