

Celekoksib – prvi selektivni inhibitor COX-2 u kliničkoj praksi

Celecoxib – the First Selective COX-2 Inhibitor in Clinical Practice

SIMEON GRAZIO

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju i Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Zagreb, Vinogradska 29

SAŽETAK Celekoksib je nesteroidni antireumatik (NSAR) i prvi selektivni inhibitor ciklooksigenaze 2 (COX-2) koji je uveden u kliničku praksu. Lijek je registriran u brojnim zemljama pa i u Hrvatskoj, za simptomatsko liječenje osteoartritisa, reumatoidnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa u odraslih. U randomiziranim kontroliranim ispitivanjima celekoksib je u preporučenim dozama od 200 i 400 mg na dan pokazao znatno bolju učinkovitost od placeba, jednako je učinkovit ili učinkovitiji od paracetamola, a ima usporedivu učinkovitost kao neselektivni ili drugi COX-2 selektivni NSAR. Celekoksib, općenito, ima dobru podnošljivost, s blagim do umjerenim tegobama gastrointestinalnog (GI) trakta, koje su ujedno i najčešće nuspojave. U velikim studijama i metaanalizama incidencija kompliciranih ulkusa gornjeg dijela GI trakta bila je uz primjenu celekoksiba, u preporučenim dozama, značajno niža nego ona neselektivnih NSAR. Iako su rezultati jednoga randomiziranog ispitivanja prevencije polipa pokazali povišeni kardiovaskularni rizik uz primjenu celekoksiba u dnevnoj dozi od 400 i 800 mg, to je bilo statistički značajno samo za bolesnike s prethodnom aterosklerotskom bolešću. Međutim, valja naglasiti da i većina neselektivnih NSAR povećava kardiovaskularni rizik. Da bi se on sveo na najmanju moguću mjeru, napose onaj kardiovaskularni, preporučuje se primijeniti sve NSAR (neselektivne i COX-2 selektivne) u najnižoj učinkovitoj dozi, i to nakon pažljive procjene rizika u pojedinog bolesnika.

KLJUČNE RIJEČI: celekoksib, liječenje, bol, gastrointestinalni, kardiovaskularni

SUMMARY Celecoxib is a non-steroidal antirheumatic (NSAR) and the first selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor in clinical practice. The product is registered in a number of countries, including Croatia, for symptomatic treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis in adults. In randomized controlled trials, the efficiency of celecoxib administered in recommended daily doses of 200 and 400 mg was significantly better than that of placebo, equal to or higher than that of paracetamol and comparable to that of non-selective or other selective COX-2 inhibitors. Generally, celecoxib is well tolerated, causing mild to moderate gastrointestinal disorders, which are also its most common side effects. In large studies and meta-analyses, the incidence of complicated upper GI ulcers during the administration of recommended celecoxib doses was significantly lower than during the administration of non-selective NSARs. Although the results of a randomized polyp prevention trial showed an increased cardiovascular risk when celecoxib was administered in daily doses of 400 and 800 mg, these results were statistically significant only for patients with previous atherosclerotic disease. It should be emphasized, however, that the majority of non-selective NSARs also increase cardiovascular risk. To minimise risks, particularly cardiovascular risks, all NSARs (non-selective and COX-2 selective) should be preferably administered in a minimum effective dose and following a careful risk assessment for each individual patient.

KEY WORDS: celecoxib, treatment, pain, gastrointestinal, cardiovascular



Uvod

Celekoksib je oralni, selektivni inhibitor ciklooksigenaze 2 (COX-2), koji spada u grupu nesteroidnih antireumatika (NSAR), a primjenjuje se u dozi od 200 do 400 mg na dan. Indiciran je za ublažavanje boli u odraslih osoba s osteoartritisom, reumatoidnim artritisom i ankilozantnim spondilitisom.

Nesteroidni antireumatici

Nesteroidni antireumatici (NSAR) rabe se u kliničkoj praksi već više od 50 godina kao klasa lijekova za liječenje bolnih stanja i stanja povezanih s upalom i vrućicom. To su lijekovi različitih kemijskih grupa koji djeluju mehanizmom smanjenja produkcije proupalnih prostaglandina povezanih s patofiziologijom boli. To se postiže inhibicijom enzima PGG/H-sin-

taze, koja se naziva ciklooksigenaza (COX). Radi se o enzimu odgovornom za pretvorbu arahidonske kiseline u prostaglandine, prostaciklin i tromboksane, a njegove dvije najvažnije izoforme jesu COX-1 i COX-2. COX-1 je eksprimiran u bazalnim uvjetima u različitim tkivima i smatra se konstitutivnim, dok je COX-2 inducibilan i javlja se u upali i drugim patološkim stanjima (1). Naime, COX-2 se smatra glavnim čimbenikom sinteze prostanoidnih medijatora boli, upale i vrućice. Ima ulogu i u ovulaciji, implantaciji i zatvaranju duktusa arteriozusa, regulaciji bubrežne funkcije i u nekim funkcijama središnjega živčanog sustava (indukcija vrućice, percepcija boli i kognitivne funkcije), a vjerojatno ima ulogu i u cijeljenju ulkusa (2). Neselektivni NSAR inhibiraju obje izoforme COX, a u posljednjih 15-ak godina na tržištu su prisutni i selektivni in-

hibitori COX-2, koji su razvijeni radi postizanja inhibicije COX-2, uz izbjegavanje inhibicije COX-1, povezane ponajprije s relativno čestim gastrointestinalnim (GI) nuspojavama.

Učinkovitost i primjena nesteroidnih antireumatika u bolesnika s osteoartritisom, reumatoidnim artritisom i ankilozantnim spondilitisom

Glavna indikacija NSAR je simptomatsko liječenje boli. Prema ljestvici liječenja boli Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), a i prema smjernicama stručnih društava promiče se trostupnja analgezija u kojoj je prvi lijek izbora za blagu do umjerenu bol paracetamol (3). Ta je ljestvica prvotno bila osmišljena za bolesnike s malignom boli, a poslije je prihvaćena i u drugim indikacijama. Međutim, istraživanja su pokazala da su NSAR nadmoćniji od paracetamola i bolesnici ih u tom smislu preferiraju. Tako je u zajedničkoj analizi pet studija u usporedbi s placebom paracetamol pokazao statistički značajno smanjenje jačine boli, ali je stupanj tog sniženja bio relativno malen (SMD -0,13; 95%-tni CI -0,22 do -0,04 ili 4 na ljestvici od 1 do 100) (4). Osim toga NSAR su se pokazali dvostruko učinkovitijima od paracetamola pa je tako u sustavnome preglednom članku liječenja bolesnika s osteoartritisom (OA) dokazana njihova superiornost (ES engl. *effect size* za superiornost NSAR 0,20; 95%-tni CI 0,10 do 0,30), utvrđen bolji klinički odgovor (RR 1,24; 95%-tni CI 0,10 do 1,41), a i broj pacijenata koji je preferirao NSAR bio je veći nego za paracetamol (RR 2,46; 95%-tni CI 1,50 do 4,12) (5). Rezultati velikog istraživanja provedenog u bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA), osteoartritisom i fibromialgijom (n = 1799) pokazali su da svega 14% bolesnika preferira paracetamol u odnosu prema NSAR, dok je čak 60% preferiralo NSAR (6).

Osim analgetskog i antipiretskog učinka NSAR u višim dozama imaju i protuupalni učinak, koji dolazi do izražaja i u upalnim reumatskim bolestima, kao što su reumatoidni artritis i ankilozantni spondilitis. Iako se OA ubraja u neupalne reumatske bolesti, i on u svojoj patogenetskoj osnovi sadržava elemente upale. U prilog navedenom govore i opservacije iz kliničke prakse, jer bolesnici s OA katkad doživljavaju izrazito pojačanje simptoma, s izraženom upalnom komponentom (tzv. evolutivna faza bolesti) (7).

Superiornost NSAR u odnosu prema placebo dokazana je i u terapiji bolesnika s reumatoidnim artritisom i ankilozantnim spondilitisom. Tako su u bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji nisu uzimali glukokortikoide ili druge protuupalne lijekove NSAR bili učinkoviti već nakon 1 – 2 tjedna primjene, a slični su rezultati dobiveni i za ankilozantni spondilitis (8, 9). Stoga je sadašnja klinička praksa takva da velika većina bolesnika s OA, reumatoidnim artritisom i ankilozantnim spondilitisom uzima neki NSAR.

NSAR su pogodni za liječenje boli, jer su, uz neupitnu učinkovitost, relativno jeftini i dostupni u različitim jačinama i oblicima (peroralno, parenteralno, topički, rektalno). Mora se

imati na umu da su NSAR lijekovi koji imaju tzv. efekt stropa (od engl. *ceiling effect*). Navedeno se odnosi na dozu iznad koje se ne postiže dodatni analgetski učinak. Stoga, ako se zadovoljavajući učinak ne postigne ni nakon dva tjedna primjene maksimalne doze lijeka, povišenje doze neće dovesti do boljeg analgetskog učinka, dok se, s druge strane, znatno povećava rizik od nuspojava. U takvom je slučaju potrebno razmotriti druge mogućnosti liječenja.

Podnošljivost nesteroidnih antireumatika i selektivnih inhibitora COX-2

Iako kao i drugi lijekovi mogu uzrokovati različite nuspojave, u praksi su za sigurnost primjene NSAR najvažnije GI i kardiovaskularne (KV) nuspojave, koje su većim dijelom, iako ne uvijek, povezane s blokiranjem izoforma COX.

U bolesnika liječenih s NSAR mogu se javiti različite GI nuspojave, od blagih (osjećaj boli, nelagode i/ili dispepsija), kod 15 – 60% bolesnika, do teških, iako rijetkih komplikacija (perforacije, ulceracije ili krvarenja), kod 1 – 1,5% bolesnika (10). Rizik od nuspojava gornjeg dijela GI trakta, osim o vrsti i doziranju NSAR, ovisi i o prisutnosti čimbenika rizika kao što su starija dob (≥ 65 godina), anamneza kompliciranoga peptičkog ulkusa, istodobna primjena dvaju ili više NSAR, acetilsalicilne kiseline ili peroralnog antikoagulansa te infekcija s *Helicobacter pylori*. Budući da je izoforma COX-1 pretežno odgovorna za poznate GI nuspojave NSAR, one su izraženije kod primjene neselektivnih NSAR. U direktnoj usporedbi s neselektivnim NSAR, uz selektivne inhibitore COX-2 incidencija simptomatskih ulkusa i teških GI komplikacija manja je za oko 50%, dok smanjenje incidencije endoskopskih ulkusa iznosi čak 75% (11). Mora se imati na umu da iako selektivni inhibitori COX-2 dovode do visokog stupnja relativno specifične blokade tog enzima, imaju i određeni, iako malen, učinak i na COX-1. Radi dodatne zaštite želučane sluznice može se primijeniti inhibitor protonske pumpe (IPP) u kombinaciji s neselektivnim NSAR, a u slučajevima visokog rizika i s COX-2 selektivnim NSAR. Budući da IPP brzo dovode do smanjenja simptoma dispepsije i da su se pokazali učinkovitima u smanjenju incidencije teških krvarenja iz GI trakta, većina se kliničara pouzdaje u tu klasu lijekova. Svi su se IPP pokazali učinkovitijima od blokatora H₂-receptora. To je potvrđeno i u smjernicama Američkog društva za gastroenterologiju, u kojima su bolesnici detaljno stratificirani prema riziku od GI komplikacija uz primjenu NSAR, a u obzir su uzeti i KV rizici te je, ovisno o njima, predloženo pet različitih terapijskih strategija (13).

NSAR povećavaju rizik od KV nuspojava, od povišenja krvnog tlaka i nastanka edema do razvoja teških KV incidenata (npr. infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult). Selektivni inhibitori COX-2 povezuju se s nešto povećanim rizikom od KV događaja u odnosu prema tradicionalnim NSAR. Mehanizam nastanka tih nuspojava nije potpuno jasan. Jedno objašnjenje uključuje neravnotežu između prostaciklina, koji ima vazodilatacijski i

antiagregacijski učinak (posredovan s COX-2) i tromboksana A₂, koji ima suprotan učinak (posredovan s COX-1) (14). Istraživanja su pokazala povišeni relativni rizik od infarkta miokarda u bolesnika koji uzimaju lijekove s inhibicijom < 90% COX-2 u terapijskim koncentracijama uzorka pune krvi (RR 1,18; 95%-tni CI 1,02 do 1,38), dok je za lijekove koji još selektivnije inhibiraju COX-2 relativni rizik i viši (RR 1,60; 95%-tni CI 1,41 do 1,81) (15). Osim osnovnog mehanizma inhibicije COX-a ostali učinci NSAR koji mogu utjecati na KV rizik uključuju povišenje krvnog tlaka, utjecaj na endotelnu funkciju, produkciju dušikova II oksida i utjecaj na funkciju bubrega (16). Ove nuspojave dolaze do izražaja napose u osoba koje imaju povišen krvni tlak i/ili poremećaj bubrežne funkcije (17). Princip propisivanja i uzimanja NSAR jest da se najprije mora pažljivo procijeniti korist u odnosu prema rizicima te da se primjenjuju u najnižoj učinkovitoj dozi i što kraćem vremenu. Takav se pristup sve više cijeni i u kliničkoj praksi, čemu pridonose edukativni materijali, tečajevi, simpoziji i drugi oblici edukacije. U skladu s navedenime savjetuje se oprez pri liječenju bolesnika s visokim rizikom od razvoja komplikacija, kao što su bolesnici starije životne dobi, bolesnici koji istodobno uzimaju

druge NSAR i acetilsalicilnu kiselinu (ASK) ili bolesnici koji su ranije imali GI bolest, poput ulceracija i krvarenja, te bolesnici sa znatnim čimbenicima rizika od razvoja KV događaja.

U bolesnika u kojih su rizici visoki u obzir dolazi primjena drugih analgetika, npr. slabih opioida, iako oni nemaju protuupalni učinak, a u bolesnika u kojih se ne može izbjeći primjena NSAR treba propisati one koji imaju najmanji rizik, izbjegavajući primjenu visokih doza ili formulacija s produženim oslobađanjem aktivne tvari. Dugotrajna primjena NSAR indicirana je samo u bolesnika u kojih se može postići znatna dobrobit, koja nadmašuje poznate rizike.

Mjesto nesteroidnih antireumatika u smjernicama za liječenje boli hrvatskih i međunarodnih stručnih društava

U hrvatskim terapijskim smjernicama i smjernicama iz drugih zemalja za liječenje boli u mišićno-koštanim bolestima i stanjima, uz naglašavanje holističkog pristupa, središnje mjesto imaju lijekovi. Među njima najvažniji i u praksi najčešće primjenjivani jesu NSAR. Smjernice pojedinih stručnih nacionalnih i međunarodnih društava prikazane su u tablici 1.

TABLICA 1. Sažeti prikaz mjesta NSAR u smjernicama za farmakološko liječenje osteoartritis

Stručno društvo, godina izdavanja smjernica	Preporuka
Hrvatsko reumatološko društvo, 2010. (18)	NSAR se preporučuju kao prva linija liječenja bolesnika sa simptomatskim osteoartritisom kuka i koljena.
Europska liga protiv reumatizma, 2003. (19)	U bolesnika s osteoartritisom koljena valja razmotriti primjenu NSAR u slučaju neučinkovitosti paracetamola koji se preporučuje kao prva linija liječenja. U bolesnika s povećanim rizikom od GI nuspojava preporučuje se kombinacija neselektivnih NSAR s gastroprotektivnim lijekovima ili primjena selektivnih inhibitora COX-2.
Američko reumatološko društvo, 2012. (20)	U bolesnika s osteoartritisom koljena ili kuka farmakološka terapija može se započeti nekim od ovih lijekova: paracetamol, oralni NSAR (i topikalni NSAR u osteoartritisu koljena), tramadol, intraartikularne injekcije glukokortikoida. U bolesnika s osteoartritisom šake starijih od 75 godina preporučuju se topikalni NSAR, dok se u mlađih od 75 godina topikalni i oralni NSAR smatraju ravnopravnima.
Američka akademija ortopeda, 2013. (21)	U bolesnika s osteoartritisom koljena kao prva linija liječenja preporučuju se NSAR (topikalni ili oralni) ili tramadol. U usporedbi sa smjernicama iz 2008. kao farmakološka terapija više se ne preporučuje paracetamol, jer u jedinom relevantnom kliničkom ispitivanju nije nađena znatna razlika naspram placeba.
Međunarodno društvo za istraživanje osteoartritis, 2014. (22)	NSAR se navode kao primjerena terapija u bolesnika s osteoartritisom koljena bez komorbiditeta, dok se u onih sa znatnim komorbiditetima ne preporučuju zbog rizika od nuspojava. U rizičnoj populaciji bolesnika preporučuje se rabiti i IPP.
Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost (NICE), 2014. (23)	Kao prva linija liječenja bolesnika s osteoartritisom preporučuju se paracetamol i topikalni NSAR, a kao druga linija oralni neselektivni NSAR, inhibitori COX-2 i opioidi.
Europsko društvo za kliničke i ekonomske aspekte osteoporoze i osteoartritis (ESCEO), 2014. (24)	Primjena neselektivnih NSAR i inhibitora COX-2 preporučuje se u bolesnika s osteoartritisom u kojih su simptomi prisutni unatoč terapiji paracetamolom i topičkim NSAR. U slučaju prosječnoga GI rizika preporučuje se neselektivne NSAR kombinirati s IPP, dok se inhibitori COX-2 mogu rabiti samostalno. Pri povećanom GI riziku valja izbjegavati neselektivne NSAR, a inhibitore COX-2 kombinirati s IPP.
Hrvatsko vertebrološko društvo, 2012. (25)	NSAR se preporučuju kao lijekovi prvog izbora u liječenju križobolje koja je često uzrokovana osteoartritisom te lokalizacije. Budući da uz analgetski učinak imaju i protuupalni, dovode do smanjenja boli i poboljšanja funkcije.

Valja naglasiti da se NSAR preporučuju kao prva linija liječenja u hrvatskim smjernicama za liječenje osteoartritisa koljena i kuka te križbolje (18, 25), dok se u nekim drugim smjernicama kao prva linija liječenja navode paracetamol i topički NSAR. Vežano uz potencijal GI nuspojava NSAR, uglavnom se preporučuje izbjegavanje neselektivnih NSAR u bolesnika s povišenim rizikom od GI nuspojava. Ako se primjenjuju, preporučuje se kombinacija s IPP ili primjena selektivnih inhibitora COX-2 s IPP ili bez njih. U svakom slučaju, pristup pojedinom bolesniku je individualan, uz naglasak na procjeni kliničke slike i rizik od nuspojava pojedinih skupina lijekova kod određenog bolesnika.

Glede liječenja ankilozantnog spondilitisa u smjernicama EULAR-a NSAR su, uključujući i selektivne inhibitore COX-2, navedeni kao lijekovi prve linije za bolesnike koji imaju bol i zadržanost (29). Također, neki rezultati upućuju na to da njihova kontinuirana primjena može imati povoljan učinak u smislu usporavanja progresije radiološki vidljivih promjena (30).

U reumatoidnom artritisu središnje mjesto u liječenju imaju lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (engl. *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, DMARDs) (31). Ipak, NSAR, uključujući i inhibitore COX-2, opcija su kao monoterapija u bolesnika s ranim artritisom te radi simptomatskog liječenja, kratkoročno i dugoročno, za dodatnu kontrolu simptoma (32, 33).

Farmakodinamika i farmakokinetika celekoksiba

Celekoksib se primjenjuje u terapijskom rasponu od 200 do 400 mg na dan. Upravo u tom rasponu doza celekoksib u zdravih dobrovoljaca ne dovodi do znatne inhibicije COX-1 (procijenjene na osnovi *ex vivo* inhibicije stvaranja tromboksana B₂ [TxB₂]) (34)).

Prema metodi određivanja postotka inhibicije COX-2 iz uzorka pune krvi, celekoksib nesumnjivo spada u grupu selektivnih inhibitora COX-2, doduše s relativno manjom specifičnošću te inhibicije u odnosu prema nekim drugim selektivnim inhibitorima COX-2 pa čak i nekim NSAR koji se klasificiraju kao neselektivni (tradicionalni) NSAR. Naime, celekoksib u mediju pune krvi ima 30 puta veći afinitet za COX-2 naspram COX-1, dok je ta vrijednost za diklofenak 29, a za rofekoksib čak 287. Celekoksib ima manju selektivnost inhibicije COX-2 nego neki drugi lijekovi te klase od kojih su neki registrirani i danas se rabe (npr. etorikoksib) ili su, kao i rofekoksib, globalno ili u većini zemalja povučeni s tržišta (npr. valdekoksib, lumirakoksib) (35).

Nakon primjene visokih doza celekoksiba primijećen je utjecaj na stvaranje TxB₂ ovisan o dozi. U zdravih ispitanika, koji su u ispitivanjima s višestrukim doziranjem dobivali 600 mg celekoksiba dvaput na dan (tri puta više od najviše preporučene doze), celekoksib u usporedbi s placeboom nije djelovao na agregaciju trombocita i vrijeme krvarenja.

Proveden je veći broj kliničkih istraživanja koja su potvrdila djelotvornost ovog lijeka u bolesnika s osteoartritisom, re-

umatoidnim artritisom i ankilozantnim spondilitisom, primjenom u dnevnoj dozi od 200 do 400 mg (35).

Celekoksib se dobro apsorbira i postiže vršnu koncentraciju u plazmi nakon 2 – 3 sata. Uzimanje lijeka s jelom (obrokom s visokim udjelom masti) produžava vrijeme apsorpcije za otprilike 1 sat.

Pri terapijskim koncentracijama vezanje lijeka na proteine plazme iznosi oko 97%, dok poluvrijeme eliminacije iznosi 8 – 12 sati. Koncentracija u krvi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se tijekom petodnevnog liječenja.

Lijek se iz organizma eliminira najvećim dijelom u obliku metabolita te se manje od 1% izlučuje nepromijenjeno urinom. Izvorna tvar djeluje farmakološki, dok glavni metaboliti pronađeni u krvotoku nemaju zamjetljivu inhibicijsku aktivnost COX-1 ili COX-2 (34). Celekoksib se metabolizira putem citokroma P450 2C9 (CYP2C9). Budući da CYP2C9 ima izražen polimorfizam, interindividualna varijabilnost izloženosti celekoksibu relativno je visoka.

Tako je aktivnost CYP2C9 smanjena u osoba s genskim polimorfizmom, kao što su homozigoti za CYP2C9*3. U farmakokinetičkom ispitivanju celekoksiba, primijenjenog u dozi od 200 mg jedanput na dan, u zdravih dobrovoljaca, s genotipom CYP2C9*1/*1 (brzi metabolizatori), CYP2C9*1/*3 (intermedijarni metabolizatori) ili CYP2C9*3/*3 (spori metabolizatori), srednja C_{max} celekoksiba bila je oko 4 puta, a AUC_{0-24 h} oko 7 puta viša sedmog dana ispitivanja u ispitanika s genotipom CYP2C9*3/*3 nego u onih s genotipom CYP2C9*1/*1 ili CYP2C9*1/*3. Procjenjuje se da se prevalencija homozigotnoga genotipa *3/*3 u različitim etničkim skupinama kreće između 0,3% i 1,0%.

Doziranje i učinkovitost celekoksiba

Celekoksib je prvi selektivni inhibitor COX-2 koji je uveden u kliničku praksu (1998. godine) i koji je odobren u cijelom svijetu u različitim indikacijama, koje uključuju stanja obilježena bolju i upalom (35). Uobičajena preporučena dnevna doza je 200 mg jedanput na dan ili u dvije podijeljene doze. U bolesnika kojima simptomi nisu dovoljno ublaženi doza se može povisiti na 200 mg dvaput na dan. Najviša preporučena doza za sve je indikacije 400 mg na dan.

Promotrimo li istraživanja učinkovitosti celekoksiba (200 – 400 mg/dan) u OA, nalazimo 28 randomiziranih, dvostruko-slijepih, kontroliranih multicentričnih ispitivanja, trajanja 1 – 52 tjedna (n = 81 – 13.274) (35). U 14 ispitivanja kontroliranih placeboom, trajanja 6 – 13 tjedana, celekoksib (200 ili 400 mg/dan) bio je značajno učinkovitiji od placeboa (p < 0,05 – 0,001) u simptomatskom liječenju bolesnika s OA kuka i/ili koljena (35). U zajedničkoj analizi triju 12-tjednih studija nije nađena razlika u smanjenju simptoma akutnog pogoršanja OA između doze od 200 i 400 mg na dan (36). U jednoj je studiji celekoksib, primijenjen intermitentno (prema potrebi) u dozi od 200 mg na dan radi liječenja pogoršanja

OA kuka i koljena tijekom 1 – 3 tjedna bio jednako učinkovit kao i primijenjen kontinuirano (svakodnevno), tijekom 24 tjedna, dok je u drugoj studiji, trajanja 22 tjedna, rezultat bio bolji u skupini koja je dobivala kontinuiranu terapiju, i to bez porasta učestalosti nuspojava (37, 38).

U dva seta parnih studija (PACES-a i PACES-b; VACT1 i VACT2) istraživana je učinkovitost celekoksiba 200 mg/dan u odnosu prema paracetamolu 1000 mg četiri puta na dan te je uglavnom pokazana superiornost celekoksiba u promatranim parametrima ($p < 0,01 - 0,001$) (39 – 41).

U usporedbi s neselektivnim NSAR celekoksib je u standardnoj oralnoj dozi od 200 do 400 mg/dan bio jednako učinkovit kao oralno primijenjeni diklofenak 50 mg tri puta na dan, diklofenak-kolestiramin 140 mg dva puta na dan, deks-ibuprofen 400 mg dva puta na dan, naproksen 500 mg dva puta na dan, fiksna kombinacija naproksena i esomeprazola (500 mg/20 mg) ili epikutani ketoprofen 110 mg (u 4,8 g transfersomskog nosača), dominantno u studijama OA kuka ili koljena, trajanja 2 – 12 tjedana (35). Zajednička analiza triju randomiziranih kontroliranih ispitivanja bolesnika s pogoršanjima osteoartritisa ($n = 2587$) pokazala je da je učinkovitost celekoksiba 100 ili 200 mg dva puta na dan usporediva s naproksenom 500 mg dva puta na dan u smanjenju simptoma u prvih 7 dana terapije, kao i tijekom svih 12 tjedana liječenja (35).

Zaključno, vezano za primjenu celekoksiba u bolesnika s OA može se reći da se celekoksib pokazao učinkovitijim od placeba i od paracetamola te podjednako učinkovitim prema oralnim neselektivnim NSAR.

U simptomatskom liječenju bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritism učinkovitost celekoksiba 200 ili 400 mg/dan evaluirana je u pet randomiziranih, kontroliranih, multicentričnih ispitivanja, s dizajnom neinferiornosti (35). U randomiziranim kontroliranim ispitivanjima trajanja 6 – 24 tjedna celekoksib 200 do 400 mg/dan bio je superioran placebo ($p < 0,05$) i bez značajne razlike prema naproksenu, diklofenaku, meloksikamu, nabumetonu ili biljnom pripravku (SKI306X) s analgetskim i antiartritičkim učinkom, za većinu promatranih varijabla, uključivo i složeni indeks odgovora ACR-20.

Učinkovitost celekoksiba 200 ili 400 mg na dan u simptomatskom liječenju bolesnika s ankilozantnim spondilitisom potvrđena je u četiri randomizirana, dvostrukoslijepa ispitivanja, trajanja 6 – 12 tjedana, s produžetkom jednog u otvorenoj varijanti, trajanja 2 godine. Kontinuirana primjena NSAR (celekoksib ili drugi NSAR) uspoređena je s intermitentnom primjenom (na zahtjev) u smislu evaluacije radioloških promjena te se pokazalo da je kontinuirana primjena celekoksiba (prosječna doza od 243 mg/dan; $n = 111$) ili drugog NSAR (u produžetku studije), nakon 2 godine bila povezana s usporenjem progresije radioloških promjena na kralježnici, kvantificiranih primjenom SASSS-zbroja (35). Rezultati su pokazali

da je celekoksib primijenjen u dozi od 200 ili 400 mg/dan tijekom 6 ili 12 tjedana značajno učinkovitiji od placeba u ishodima boli, funkcionalne sposobnosti i aktivnosti bolesti ($p < 0,01 - 0,001$), dok su parametri noćne boli, umora i liječnikove globalne ocjene bili slabiji u grupi na zahtjev u odnosu prema kontinuiranoj primjeni ($p < 0,05 - 0,01$) (30).

Nuspojave celekoksiba

Najvažnija prednost celekoksiba u odnosu prema neselektivnim NSAR jest niža incidencija GI nuspojava. S druge strane, njegova selektivnost nije toliko izražena kao kod drugih selektivnih inhibitora COX-2.

U velikoj studiji CLASS (*Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*) ($n = 7968$), objavljenoj u uglednom časopisu JAMA, uspoređen je celekoksib 800 mg/dan s ibuprofenom ili diklofenakom. S obzirom na primarni ishod (simptomatski ulkusi gornjega GI trakta i komplikacije ulkusa [krvarenje, perforacija i opstrukcija]), pokazan je trend u korist celekoksiba, a stratificiranjem s obzirom na uzimanje niske doze ASK (325 mg/dan), celekoksib je imao statistički značajno nižu incidenciju komplikacija ulkusa nego komparatori u bolesnika koji nisu uzimali ASK (0,44% naspram 1,27%; $p = 0,04$), dok statistička značajnost nije dosegnuta u onih koji su uzimali ASK (2,01% naspram 2,12%). Nadalje, u skupini koja je liječena celekoksibom zabilježena je i niža incidencija drugih nuspojava uključujući kronično krvarenje, nepodnošenje lijeka zbog GI smetnja, hepatalnu i renalnu toksičnost. Valja naglasiti da je povoljniji profil nuspojava celekoksiba u odnosu prema NSAR zabilježen unatoč tomu što je doza celekoksiba bila viša od doza koje su klinički indicirane (43).

Specifična ispitivanja podnošljivosti u bolesnika s osteoartritisom i reumatoidnim artritism, u kojima su upotrijebljene endoskopske metode evaluacije, pokazala su da je liječenje celekoksibom u dozi od 200 ili 400 mg/dan tijekom 12 – 13 tjedana povezano sa značajno nižom incidencijom ulkusa nego primjena ibuprofena u dozi od 2400 mg/dan (3,2% naspram 15,7%; $p < 0,001$) ili naproksena 1000 mg/dan (9% naspram 41%; $p < 0,001$) (44, 45). U velikom ($n = 13.274$), randomiziranom, dvostrukoslijepom ispitivanju SUCCESS-I u bolesnika s OA celekoksib (200 ili 400 mg/dan) tijekom 12 tjedana pokazao je značajno nižu stopu komplikacija ulkusa nego komparatori (diklofenak 100 mg/dan ili naproksen 1000 mg/dan) (0,1 naspram 0,8 na 100 bolesnika-godina; OR = 7,02; 95%-tni CI = 1,46 – 33,80; $p = 0,008$) ili komplikacija gornjeg dijela GI trakta (0,2 naspram 1,0 na 100 bolesnika-godina; OR = 6,02; 95%-tni CI = 1,50 – 34,57; $p = 0,004$) (46).

Slično tomu, randomizirano je, dvostrukoslijepo, multicentrično ispitivanje CONDOR ($n = 4484$) u bolesnika s OA ili reumatoidnim artritism, koji su imali povišen rizik od komplikacija u vezi s GI traktom (dob viša od 60 godina ili anamneza GI ulkusa ili krvarenja) i koji nisu uzimali antiagregacijsku/antikoagulantnu terapiju, pokazalo da je primjena

celekoksiba u dozi od 400 mg/dan tijekom 6 mjeseci bila povezana s nižom učestalošću klinički značajnih GI nuspojava u odnosu prema diklofenaku od 150 mg/dan u kombinaciji s omeprazolom (0,9% naspram 3,8%; $p < 0,0001$) (47).

U metaanalizi 31 randomiziranog, kontroliranog ispitivanja provedenog u bolesnika s OA ili reumatoidnim artritisom ukupna incidencija GI nuspojava u grupi bolesnika liječenih celekoksibom od 200 ili 400 mg/dan bila je značajno niža u odnosu prema drugim NSAR (26% naspram 34%; RR = 0,84; 95%-tni CI = 0,81 – 0,87). Tako je zabilježena niža incidencija abdominalne boli, dispepsije, povraćanja, kliničkih ulkusa i krvarenja te endoskopski nađenih ulkusa (48). Metaanaliza svih ispitivanja s ispitanicima koji su uzimali nisku dozu ASK u kombinaciji s NSAR (tradicionalnim ili selektivnim) pokazala je manje komplikacija u donjem dijelu GI trakta u grupi bolesnika liječenih selektivnim inhibitorima COX-2 u odnosu prema neselektivnim NSAR (RR = 0,72; 95%-tni CI = 0,62 – 0,95) (49). Sveukupno, u odnosu prema drugim NSAR celekoksib spada u one s najmanjim rizikom od pojave GI komplikacija (50). Rizik od pojave komplikacija u vezi s GI traktom u bolesnika koji su uzimali celekoksib niži je od rizika ostalih NSAR i sličan onomu uz paracetamol ili kombinacije NSAR i IPP (48 – 50).

Iako su prvotna ispitivanja s inhibitorima COX-2 upućivala na to da se glede KV nuspojava radi o učinku povezanome s čitavom grupom tih lijekova, kasnija su saznanja upućivala na mogućnost da rizik varira između pojedinih inhibitora COX-2 te da je prisutan i kod primjene tradicionalnih NSAR (55).

Za razliku od ispitivanja VIGOR (usporedba rofekoksiba u dozi od 50 mg i naproksena u dozi od 1000 mg na dan), koje je pokazalo povišen rizik od KV nuspojava u bolesnika koji su uzimali rofekoksib u odnosu prema naproksenu, u ispitivanju CLASS nije pokazan povišen rizik uz primjenu celekoksiba (56). Jedno od mogućih objašnjenja bilo je maskiranje eventualno povišenog KV rizika primjenom niske doze ASK, jer su u ispitivanju VIGOR bili isključeni bolesnici koji su uzimali nisku dozu ASK, dok ju je u ispitivanju CLASS dio bolesnika uzimao. Međutim, kasnija su ispitivanja pokazala da celekoksib ima značajno manji rizik od KV nuspojava nego rofekoksib. Tako je u ispitivanju rizika od akutnog infarkta miokarda i iznenadne smrti (*nested case-control* nacrta studije) nađen puno viši rizik od rofekoksiba u odnosu prema celekoksibu (praćenje 2,302.029 pacijenata-godina) (57). U prvom epidemiološkom ispitivanju koje je osmišljeno za određivanje rizika od nefatalnog infarkta miokarda pri uporabi koksiba bilo je analizirano ukupno 1718 bolesnika s prvim nefatalnim akutnim infarktomiokarda i 68.000 kontrolnih ispitanika, koji su randomizirano odabrani s istoga područja (58). Relativni je rizik od nefatalnog infarkta miokarda u usporedbi s osobama koje nisu uzimale lijekove za celekoksib bio 0,43, a za rofekoksib 1,16, tako da je primjena rofekoksiba u usporedbi s celekoksibom bila povezana s

povišenim relativnim rizikom od infarkta miokarda (RR = 2,72). Primjena celekoksiba je, s druge strane, bila povezana s nižim relativnim rizikom u odnosu prema neselektivnim NSAR (ibuprofen ili diklofenak) (RR = 0,77).

Metaanalize randomiziranih, kontroliranih ispitivanja pokazale su viši rizik od infarkta miokarda i vaskularnih događaja uz primjenu selektivnih inhibitora COX-2 (59, 60). Skupnim analizama istih ispitivanja za celekoksib dobiveni su nekonzistentni rezultati ili se barem može zaključiti da rizik nije bio toliko visokog stupnja kao kod drugih lijekova te klase. Analiza rezultata ispitivanja za celekoksib, uglavnom u nereumatološkim indikacijama (prevencija polipa, Alzheimerove bolesti, tumora i oftalmološke bolesti) upozorila je na blaže povišeni rizik (HR 1,6; 95%-tni CI 1,1 – 2,3) celekoksiba kombiniranjem rezultata za doze 200 – 800 mg na dan u odnosu prema placebo za složene ishode KV smrti, infarkta miokarda, zatajenja srca i tromboemboličkih događaja. Također, pokazano je da rizik raste s povišenjem doze lijeka i da je najviši bio u supraterapijskoj dozi (800 mg/dan) (61). Randomiziranim, paralelno kemoprevencijskim ispitivanjem kontroliranim placebo s rasponom praćenja od 1 do 46 mjeseci (engl. *Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial – ADAPT*) željelo se evaluirati djelovanje naproksena i celekoksiba u primarnoj prevenciji Alzheimerove demencije. Početne varijable bile su smrt, nefatalni infarkt miokarda, moždani udar, kongestivno zatajenje srca, tranzitorna ishemična ataka i liječenje arterijske hipertenzije zabilježeno u strukturiranom upitniku. Stopa hazarda za celekoksib bila je 1,10 (95%-tni CI = 0,67–1,79), a za naproksen 1,63 (95%-tni CI = 1,04 – 2,55) (62).

U studiji APC (engl. *Adenoma Prevention With Celecoxib*) (n = 2035) evaluacije prevencije adenoma pacijenti su randomizirani u skupinu koja je primala placebo i skupine koje su primale celekoksib u dozi od 400 ili 800 mg na dan. Trideset posto ispitanika u svakoj od grupa uzimalo je nisku dozu ASK. Relativni rizik izražen kao *odds ratio* za KV događaje iznosio je u grupi koja je uzimala celekoksib 2,6 (95%-tni CI = 1,1 – 6,1) i 3,4 (95%-tni CI = 1,5 – 7,9). Zbog toga povišenog rizika studija je prijevremeno prekinuta. Međutim, kad su bolesnici koji su uzimali celekoksib bili podijeljeni na one s utvrđenom koronarnom ili cerebrovaskularnom bolešću i na one bez nje, KV događaje imalo je 8,8% pacijenata s prethodno utvrđenom aterosklerotskom bolešću, a samo 2,1% bez nje (63). Ispitivanje PreSAP (engl. *Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps*) također je bilo veliko istraživanje (n = 1738) u kojem su pacijenti bili randomizirani da primaju celekoksib 400 mg/dan ili placebo. Pritom je ASK bila primjenjivana u manjem postotku ispitanika nego u ispitivanju APC (oko 17% u svakoj od grupa), ali je endoskopsko praćenje i praćenje KV događaja bilo slično. Iako interim-analiza nije upućivala na statistički značajno viši rizik uz uzimanje celekoksiba, ispitivanje je prekinuto

u isto vrijeme kao i ispitivanje APC. Incidencija KV događaja u placebo-grupi iznosila je 1,9%, a u grupi bolesnika koja je uzimala celekoksib 2,5%. Relativni rizik izražen kao *odds ratio* iznosio je za celekoksib 1,30 (95%-tni CI = 0,65 – 2,62). Iako je prema brojevima teško sa sigurnošću odrediti utjecaj prethodne aterosklerotske bolesti, trend je bio isti kao u studiji APC, jer je 6,1% pacijenata s KV događajima imalo pozitivnu anamnezu, dok je 1,7% bilo bez nje (64). Za pacijente bez prethodne ishemijske bolesti srca koji uzimaju celekoksib 400 mg/dan (maksimalna preporučena doza) incidencija teških KV događaja bila je na razini od 1 do 2%, što je značajno niže od rizika od krvarenja iz GI trakta. Čak i u pacijenata s utvrđenom ishemijskom bolesti srca, a koji su kontinuirano uzimali 800 mg celekoksiba na dan, više od 91% njih nakon 3 godine nije imalo nikakve KV nuspojave.

Ispitivanja su pokazala da, za razliku od rofekoksiba, celekoksib ne dovodi do značajnoga srednjeg povišenja 24-satnoga krvnog tlaka u bolesnika s hipertenzijom iako u manjeg broja bolesnika može dovesti do određenog stupnja destabilizacije kontrole krvnog tlaka (65, 66).

U usporedbi s diklofenakom (50 mg dva puta na dan), celekoksib (200 mg jedanput na dan) u 52-tjednom je randomiziranom, multicentričnom, dvostrukoslijepom ispitivanju paralelnih grupa (n = 925), uz manji broj nuspojava povezanih s liječenjem (3 naspram 13), pokazao i statistički značajno manju incidenciju KV, bubrežnih i jetrenih nuspojava te 10%-tno sniženje razine hemoglobina kao surogatnog biljega krvarenja iz GI trakta (p < 0,05 – 0,01) (67).

U dvije udružene analize ispitivanja s celekoksibom u indikacijama koje se pretežno odnose na artritis nije nađen povišeni KV rizik od celekoksiba 200, 400 ili 800 mg/dan u usporedbi s placebo ili neselektivnim NSAR (naproksen, ibuprofen, diklofenak, loksoprofen ili ketoprofen) za složene ishode KV smrti (68, 69).

Nađeno je da je incidencija edema uz primjenu celekoksiba (4,1%) bila jednaka kao kod diklofenaka (4,1%), a značajno niža nego ona ibuprofena (6,2%, p < 0,05). Terapija diklofenakom i ibuprofenom, ali ne i celekoksibom, bila je povezana sa sniženjem vrijednosti klirensa kreatinina (70).

U 6-mjesečnom ispitivanju pacijenata s OA i reumatoidnim artritisom (n = 792) nađena je niža incidencija hipertenzije i edema uz primjenu suprat terapijske doze celekoksiba (800 mg/dan) u odnosu prema ibuprofenu (2400 mg/dan) (p < 0,05) (71). Također, serumski kreatinin u toj je studiji bio značajno povišen (p < 0,05), a klirens kreatinina snižen (p < 0,05) u pacijenata koji su uzimali ibuprofen u odnosu prema onima koji su uzimali celekoksib.

U velikoj metaanalizi ispitivanja s bolesnicima koji boluju od OA i reumatoidnog artritisa celekoksib je u odnosu prema placebo donosio značajno viši rizik od pojave edema (2,6% naspram 1,4%; RR = 1,9; 95%-tni CI = 1,4 – 2,7), ali je bio značajno niži u odnosu prema rofekoksibu (18% naspram

25%; RR = 0,72; 95%-tni CI = 0,62 – 0,83), dok se incidencija za kombiniranu dozu od 200 i 400 mg/dan nije razlikovala od rizika kod primjene neselektivnih NSAR (2,4% naspram 2,5%; RR = 0,98; 95%-tni CI = 0,82 – 1,21) (48).

Za razliku od nekih drugih NSAR, napose naproksena i ibuprofena, koji mogu blokirati aktivna mjesta COX-1 i time ometati djelovanje ASK, za celekoksib nije pokazano da interferira s antiagregacijskim učinkom niskih doza ASK (72, 73).

Glede jetrenih nuspojava u studiji CLASS celekoksib je u odnosu prema ibuprofenu ili diklofenaku bio povezan sa značajno nižom incidencijom povišenja vrijednosti (3 puta iznad gornje referentne vrijednosti) ALT-a (0,19% naspram 1,75%; p < 0,001) ili AST-a (0,11% naspram 0,98%; p < 0,001) (40). Sveukupno se čak 97% povišenja vrijednosti jetrenih enzima dogodilo u pacijenata liječenih diklofenakom. Prekid liječenja celekoksibom (200 ili 400 mg/dan) zbog bilo kojeg razloga ne razlikuje se u odnosu prema tradicionalnim NSAR (23% naspram 23%). Promotrite li se pobliže razlozi prekida, GI nuspojave celekoksiba nisu značajan razlog prekida i ne razlikuju se bitno od placebo (5,5% i 2,0%) ili paracetamola (5,4% i 2,6%). Incidencija teških nuspojava uz primjenu celekoksiba je niska (1 – 3%) i, također, nije značajno različita od onih paracetamola ili tradicionalnih NSAR (48). Retrospektivna analiza perzistencije na lijek u bolesnika s gastroezofagealnim refluksom i pridruženim OA ili reumatoidnim artritisom, čiji su podaci prikupljeni iz dvije velike baze zdravstvenog osiguranja u SAD-u pokazala je da su bolesnici liječeni celekoksibom imali niži rizik od prekida terapije u odnosu prema onima koji su uzimali neselektivni NSAR (HR engl. *hazard ratio* 0,684 (95%-tni CI = 0,611 – 0,765) i 0,641 (95%-tni CI = 0,569 – 0,720)) (74).

U metaanalizi šest randomiziranih ispitivanja kontroliranih placebo koja su evaluirala dozu i režim doziranja nađeno je da su niže doze i jednodnevno doziranje povezani s nižim relativnim rizikom od ishoda Antiplatelet Trialists' Collaboration (61). Ovi su nalazi u skladu s drugima u kojima se sugerira potreba izbjegavanja kontinuirane primjene lijekova koji interferiraju s biosintezom prostaglandina, jer se time snižuje rizik od KV događaja (75).

Konačno, u najnovijoj prezentaciji rezultata ispitivanja SCOT u sekciji Hot Line na kongresu Europskoga kardiološkog društva (31. kolovoza 2015.) nije nađena razlika između neselektivnih NSAR i celekoksiba u smislu KV rizika i rizika od nuspojava gornjeg dijela GI sustava (76). Radi se o opservacijskom istraživanju na više od 7000 bolesnika, dobi ≥ 60 godina i bez poznate KV bolesti, koji su kronično uzimali NSAR (neselektivni NSAR ili celekoksib), sa srednjim vremenom praćenja od 3 godine. Iako su poznata ograničenja ovakvog tipa ispitivanja, rezultati su pokazali da u osoba koje nemaju značajnu KV bolest primjena celekoksiba ne znači visok rizik od pojave KV bolesti.

ZAKLJUČAK

Celekoksib je prvi selektivni inhibitor COX-2 koji je uveden u kliničku praksu. Velik broj provedenih kliničkih studija i višegodišnje iskustvo u kliničkoj praksi pružaju sigurnost vezanu uz dobro poznavanje učinkovitosti i profila nus-

pojava ovog lijeka. Sintezom podataka iz brojnih kliničkih ispitivanja može se zaključiti da celekoksib ima dokazanu učinkovitost, a istodobno manji rizik od teških GI nuspojava u odnosu prema tradicionalnim, neselektivnim NSAR, zbog čega znači napredak u izboru terapijskih opcija za liječenje bolesnika s osteoartritisom, reumatoidnim artritisom i ankilozantnim spondilitisom.

LITERATURA

- Herrero JF, Romero-Sandoval EA, Gaitan G, Mazario J. Antinociception and the new COX inhibitors: research approaches and clinical perspectives. *CNS Drug Rev* 2003;9:227–52.
- Ventafriidda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesic in cancer pain. *Int J Tissue React* 1985;7:93–6.
- Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004257.
- Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901–7.
- Wolfe F, Zhao S, Lane N. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1,799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000;43:378–5.
- Herndon CM, Hutchison RW, Berdine HJ i sur. Management of chronic nonmalignant pain with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Pharmacotherapy* 2008;28:788–805.
- Hochberg MC. New directions in symptomatic therapy for patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:4–14.
- Khan MA. A double blind comparison of diclofenac and indomethacin in the treatment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1987;14:118–23.
- Laine L. The gastrointestinal effects of nonselective NSAIDs and COX-2-selective inhibitors. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:25–32.
- Kuritzky L. Pain in the ambulatory setting: the role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Primary Care Special Edition* 2003;7:9–12.
- Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther* 2013;15:S3.
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728–38.
- Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1709–11.
- Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15Suppl 3:S2.
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S i sur. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086.
- DeMaria AN, Weir MR. Coxibs – beyond the GI tract: renal and cardiovascular issues. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:S41–9.
- Grazio S, Ćurković B, Babić-Naglić Đ i sur. Smjernice Hrvatskog reumatološkog društva za liječenje osteoartrisa kuka i koljena. *Reumatizam* 2010;57:36–47.
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M i sur. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145–55.
- Hochberg MC, Altman RD, April KT i sur. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012;64:465–74.
- Jevsevar DS, Brown GA, Jones DL i sur. The American Academy of Orthopaedic Surgeons evidence-based guideline on: treatment of osteoarthritis of the knee. 2. izd. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:1885–6.
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC i sur. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:363–88.
- National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults. *Clinical guideline CG177*; 2014.
- Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP i sur. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:253–63.
- Grazio S, Ćurković B, Vlak T i sur. Dijagnostika i konzervativno liječenje križobolje: pregled i smjernice Hrvatskog vertebralnog društva. *Acta Med Croat* 2012;66:259–94.
- Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C i sur. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006;15Suppl 2:S192–300.
- Kuijpers T, van Middelkoop M, Rubinstein SM i sur. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for

- chronic non-specific low-back pain. *Eur Spine J* 2011;20:40–50.
27. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD000396.
 28. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X i sur. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896–904.
 29. Wanders A, Heijde Dv, Landewé R i sur. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756–65.
 30. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC i sur. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964–75.
 31. Combe B, Landewe R, Lukas C i sur. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34–45.
 32. Luqmani R, Hennell S, Estrach C i sur. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology* 2009;48:436–9.
 33. Celixib (SmPC) – Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-12-01-505_.pdf. Datum pristupa: 21. 9. 2015.
 34. McCormack PL. Celecoxib: a review of its use for symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Drugs* 2011;71:2457–89.
 35. Moskowitz RW, Sunshine A, Brugger A, Lefkowitz JB, Zhao WW, Geis GS. American pain society pain questionnaire and other pain measures in the assessment of osteoarthritis pain: a pooled analysis of three celecoxib pivotal studies. *Am J Ther* 2003;10:12–20.
 36. Luyten FP, Geusens P, Malaise M i sur. A prospective randomised multicentre study comparing continuous and intermittent treatment with celecoxib in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis* 2007;66:99–106.
 37. Strand V, Simon LS, Dougados M i sur. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol* 2011;38:2625–34.
 38. Pincus T, Koch G, Lei H i sur. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:931–9.
 39. Geba GP, Weaver AL, Polis AB i sur. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA* 2002;287:64–71.
 40. Schnitzer TJ, Weaver AL, Polis AB i sur. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in patients with osteoarthritis of the knee. A combined analysis of the VACT studies. *J Rheumatol* 2005;32:1093–105.
 41. Asmus MJ, Noyes Essex M, Brown PB, Mallen SR. Efficacy and Tolerability of Celecoxib in Osteoarthritis Patients who Previously Failed Naproxen and Ibuprofen – Results From Two Trials. *Int J Clin Rheumatol* 2014;9:551–8.
 42. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL i sur. 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.
 43. Hawkey CC, Svoboda P, Fiedorowicz-Fabrycy IF i sur. Gastrointestinal safety and tolerability of lumiracoxib compared with ibuprofen and celecoxib in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2004;31:1804–10.
 44. Goldstein JL, Correa P, Zhao WW i sur. Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1019–27.
 45. Singh G, Fort JG, Goldstein JL i sur. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med* 2006;119:255–66.
 46. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:173–9.
 47. Moore RA, Derry S, Makinson GT, McQuay HJ. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R644–65.
 48. Rostom A, Muir K, Dube C, Lanas A, Jolicoeur E, Tugwell P. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Healthc Patient Saf* 2009;1:47–71.
 49. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B i sur. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35:1127–46.
 50. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT i sur. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731–8.
 51. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN i sur. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002;325:624.
 52. Rahme E, Barkun AN, Toubouti Y, Scalera A, Rochon S, Leloir J. Do proton-pump inhibitors confer additional gastrointestinal protection in patients given celecoxib? *Arthritis Rheum* 2007;57:748–55.
 53. Sandborn W i sur. 69th Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology, November 1st 2004: sažetak 8.
 54. Zarraga IG, Schwarz ER. Coxibs and heart disease: what we have

- learned and what else we need to know. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1–14.
55. Bombardier C, Laine L, Reicin A i sur. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520–28.
 56. Graham DJ, Campen D, Hui R i sur. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005;365:475–81.
 57. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M i sur. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005;142:157–64.
 58. Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:762–72.
 59. Kearney PM, Baigent C, Godwin J i sur. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302–8.
 60. Solomon SD, Wittes J, Finn PV i sur. Cross Trial Safety Assessment Group. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation* 2008;117:2104–13.
 61. ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials* 2006;1:e33.
 62. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG i sur. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006;335:873–84.
 63. Arber N, Eagle CJ, Spicak J i sur. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006;355:885–95.
 64. Sowers JR, White WB, Pitt B i sur. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:161–8.
 65. White WB, Kent J, Taylor A, Verburg KM, Lefkowitz JB, Whelton A. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension* 2002;39:929–34.
 66. Dahlberg LE, Holme I, Høy K, Ringertz B. A randomized, multicentre, double-blind, parallel-group study to assess the adverse event-related discontinuation rate with celecoxib and diclofenac in elderly patients with osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2009;38:133–43.
 67. White WB, Faich G, Borer JS, Makuch RW. Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Am J Cardiol* 2003;92:411–8.
 68. White WB, West CR, Borer JS i sur. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2007;99:91–8.
 69. Whelton A, Lefkowitz JL, West CR, Verburg KM. Cardiorenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen. *Kidney Int* 2006;70:1495–502.
 70. Hegazy R, Alashhab M, Amin M. Cardiorenal effects of newer NSAIDs (celecoxib) versus classic NSAIDs (ibuprofen) in patients with arthritis. *J Toxicol* 2011;2011:862153.
 71. Renda G, Tacconelli S, Capone ML i sur. Celecoxib, ibuprofen, and the antiplatelet effect of aspirin in patients with osteoarthritis and ischemic heart disease. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:264–74.
 72. Wilner KD, Rushing M, Walden C i sur. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002;42:1027–30.
 73. Cryer B, Luo X, Assaf AR, Sands G, Mardekian J. Persistence with non-selective NSAIDs and celecoxib among patients with gastroesophageal reflux disease and osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 2011;27:295–302.
 74. García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1628–36.
 75. MacDonald TM i sur. SCOT Study Quells Concerns About NSAID Safety. European Society of Cardiology Congress 2015 – objava za medije 31. 8. 2015. Dostupno na: <http://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Last-5-years/scot-study-quells-concerns-about-nsaid-safety>. Datum pristupa: 13. 10. 2015.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.
 Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
 Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Vinska
 gradska c. 29, 10000 Zagreb
 e-mail: simeon.grazio@kbcsm.hr
simeon.grazio@zg.t-com.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

16. 9. 2015./ September 16, 2015.

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

12. 10. 2015./ October 12, 2015

