

Потенцира ли Celecoxib (Celebrex) ефекта на пероралните антикоагуланти?

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Клиничната терапия на пациентите, приемащи перорални антикоагуланти, като аспеноситарол и warfarin, и имащи мускулоскелетни проблеми, които изискват терапия с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), е чест проблем в ежедневната практика, тъй като НСПВС повишават риска за развитие на стомашно-чревни кръвоизливи и потенцират антикоагулантния ефект на аспеноситарол и warfarin. Селективните COX-2 инхибитори, като celecoxib, са с по-нисък потенциал за провокиране на стомашно-чревен кръвоизлив. Има обаче съобщения, че те могат да потенцират антикоагулантния ефект на warfarin.

Болните, приемащи перорални антикоагуланти за профилактика на инсулта при хронично предсърдно мъждене,^{1,2} след клапно протезиране, след белодробен тромбоемболизъм или след флеботромбоза, са много в ежедневната практика. 15–30% от тези пациенти имат мускуло-скелетна болест и се повлияват благоприятно от терапия с НСПВС.^{3,4} Те често приемат НСПВС, някои от които са без прескрипция (като diclofenac), и болните не са информирани, че тези медикаменти могат да потенцират антикоагулацията и да увеличат риска от фатално кървене при тях.

При пациентите на терапия с warfarin приемът на неселективни НСПВС, като паргохеп или indomethacin, обикновено се избягва поради повишения риск за животозастрашаващи стомашно-чревни кръвоизливи.⁵ Терапията с acetaminophen има частична ефективност по отношение на купирането на ставната болка; acetaminophen може да потенцира антикоагулантния ефект на warfarin, въпреки че механизмът на този ефект не е изяснен и се проявява само при високи дози.^{6,7} Алтернативната терапия със селективни COX-2 инхибитори, като celecoxib, има ефективност, съпоставима с тази на неселективните НСПВС по отношение на повлияването на ставната болка и е свързана с понижен риск за развитие на гастроинтестинални язви.^{8–10} Celecoxib може да потенцира антикоагулантния ефект на warfarin, вероятно чрез свързващи взаимодействия, тъй като и двата медикамента се метаболизират в черния дроб от CYP2C9.^{11,12}

Има съобщения за повишена антикоагулация и кръвоизливи при пациенти на терапия с warfarin и celecoxib.^{13–15}

Голямото желание на лекарите е да разполагат с лекарства, които са безопасни или с минимални потенциращи ефекти върху пероралните антикоагуланти. В практиката знаем, че голяма част от пациентите приемат НСПВС инцидентно за няколко дни по време на засилената костно-ставна симптоматика и това затруднява и без това трудния в практиката контрол на антикоагулацията, изчислен чрез INR.

Проведено е проучване,¹⁶ целящо да определи дали celecoxib (Celebrex) потенцира антикоагулантния ефект на warfarin, оценен чрез INR. Проучването е рандомизирано, контролирано, кръстосано и изследва ефекта на celecoxib спрямо кодеин върху INR при 15 пациенти на терапия с warfarin, нуждаещи се от терапия за остеоартрит. По време на първата фаза от проучването пациентите са рандомизирани към терапия с celecoxib 200 mg дневно или кодеин фосфат 7–15 mg 3–4 пъти дневно (доказано без ефект върху антикоагулацията) за 5 седмици. През втората фаза на проучването пациентите преминават към нов режим, без период на изчистване между двете фази. INR е проследявано ежеседмично по време на 10-седмичния период на проучването.

В това проучване са изследвани пациенти на дългосрочна терапия с warfarin и необходимост от терапия за остеоартрит. Пациентите: 1) са на възраст над 18 години; 2) приемат warfarin от поне 3 месеца в доза, при която се постига прицелен INR 2.0–3.0 или 2.5–3.5; 3) стабилна антикоагулация, дефинирана като поне две последователни стойности на INR между 2.0 и 3.0 или между 2.5 и 3.5 през последния месец; 4) диагноза остеоартрит на коляното, ръката, тазобедрената става или гърбнака през последните 3 месеца, изискваща терапия с НСПВС или аналгетици в продължение на поне 10 седмици. Изключващи критерии са: активна пептична язвена болест, гастроинтестинален, интракраниален или друг кръвоизлив през последните 6 месеца, повишено ниво на чернодробните ензими



(ниво на АСАТ или АЛАТ над 3 пъти над горната граница на нормата), бъбречна недостатъчност (креатинин $>150 \mu\text{mol/L}$), когнитивно или психиатрично заболяване, терапия с противовъзпалителни медикаменти или аналгетици.

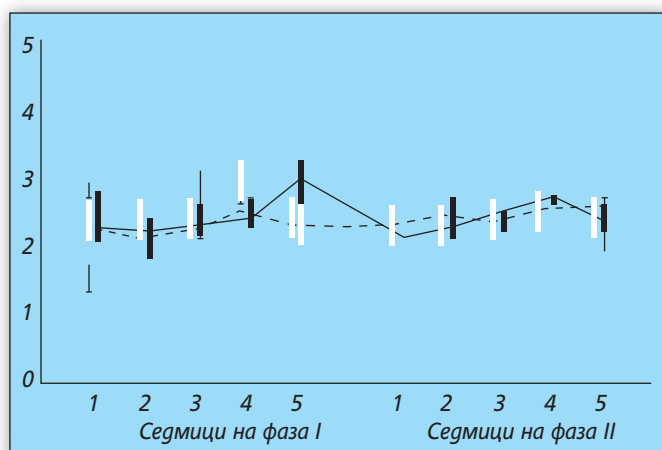
Основен критерий за оценка на ефективността на терапията е средната стойност за INR и отношението на пациентите с повишена антикоагулация, дефинирана като ниво на INR, по-високо от 4.5, по време на 5-седмичния терапевтичен период. Вторичен критерий е честотата на симптоматичния тромбоемболизъм, кръвоизливите и другите странични ефекти, настъпили през всеки от 5-седмичните терапевтични периоди. Критериите за оценка на терапията са изследвани сяко по отношение на терапевтичния режим.

Първичен критерий на проучването

Не са установени сигнификантни разлики в средните стойности на INR за 5-седмичния период при пациентите на терапия с warfarin + celecoxib или warfarin + кодеин (фиг. 1). Не са установени достатъчни данни за отхвърляне на хипотезата, че тези два терапевтични режима имат еднакъв ефект върху INR (средна разлика [95% CI] 0.10 [-0.04 до 0.24]; $p=0.16$). Експресивна антикоагулация е установена само при един пациент (INR 4.9) на терапия с celecoxib.

Обсъждане

Основният резултат от това проучване е, че при пациентите на дългосрочна терапия с warfarin съвместното приложение на celecoxib за терапия на остеоартрит не оказва значим ефект върху стабилността на антикоагулацията, определена чрез INR. Въпреки малкия размер на проучването, стойността на INR при пациентите на терапия на celecoxib и кодеин, съответно 2.5 ± 0.58 и 2.4 ± 0.44 , е изключително сходна ($p=0.95$). Независимо от поредността на терапията,



Фиг. 1. Средни стойности на INR по време на всяка фаза от лечението (черни стълбчета = celecoxib; бели стълбчета = codeine; линиите свързват средните стойности)

разликата в средните стойности на INR от 0.10 ± 0.29 не е клинично значима по отношение на риска от тромбоемболочни инциденти и кръвоизливи.^{17, 18}

Контролната терапия – с кодеин, не оказва ефект върху стабилността на INR по време на терапия с warfarin и в този смисъл е съпоставима с плацебо. Пациентите на терапия с warfarin и необходимост от прием на НСПВС са последователно селектирани в реални клинични условия.

Две други проучвания са изследвали ефективността на COX-2 инхибитори върху антикоагулантната стабилност при пациенти на терапия с warfarin. Първото проучване е изследвало комбинираната терапия с celecoxib + warfarin при здрави доброволци.¹¹ В това рандомизирано проучване, в което са проследени 24 здрави лица на средна възраст 32.5 години (19–50 години), celecoxib не променя сигнификантно фармакокинетиката на warfarin при прицелно протромбиново време 1.2–1.7 пъти спрямо преварфариновото протромбиново време (съпоставимо с INR 2.0–3.0).

Другото проучване е рандомизирано и кръстосано и изследва ефективността на терапията с celecoxib 200 mg дневно и rofecoxib 25 mg дневно при 16 пациенти на терапия с warfarin.¹⁹ Терапията с celecoxib е свързана със статистически сигнификантно повишение с 13% на INR след едноседмична терапия, въпреки че максималната разлика в средните стойности на INR \pm SD преди и след терапията с celecoxib (съответно 2.5 ± 0.3 vs 2.8 ± 0.5) не е клинически значима. Това проучване е ограничено от липсата на контролна група пациенти, които не приемат COX-2 НСПВС.

Поради това може да се приеме, че резултатите от проучването¹⁶ са релевантни по отношение на пациентите на дългосрочна терапия с warfarin, които се нуждаят и от терапия за остеоартрит или друга мускуло-скелетна болест.^{1, 20} За тези пациенти съществуват и други терапевтични възможности. Приложението на неселективни НСПВС трябва да бъде избягвано, тъй като някои медикаменти могат да потенцират антикоагулантния ефект на warfarin и съвместното приложение на warfarin и неселективни НСПВС е свързано с 3- до 13-кратно повишение на риска за стомашно-чревни кръвоизливи.^{5, 21–27} Дори краткосрочната терапия с неселективни НСПВС – от 5 до 10 дни, води до развитие на стомашно-чревни улцерации няколко дни след началото на терапията, които често остават клинично неизявени при възрастни пациенти. Освен това първата клинична изява на тези язви може да бъде животозастрашаващ кръвоизлив.^{28–31}

Резултатите от цитираното проучване¹⁶ показват, че celecoxib не оказва значим ефект върху стабилността на антикоагулацията, определена чрез INR. Този продукт може да се смята за алтернативна възможност на неселективните НСПВС поради липсата на антиагрегантен ефект. Въпреки данните, че съвместната терапия с celecoxib и warfarin не потенцира INR, клиницистите трябва да имат предвид, че

В една ретроспективна база данни тази медикаментозна комбинация е свързана с 1.7 пъти повишен риск за развитие на кръвоизлив от горния отдел на храносмилателния тракт, което е съпоставимо с 1.9 пъти повишения риск за кръвоизлив при комбинация на warfarin с неселективен COX-2 инхибитор.³² Освен това, приложението на celecoxib 400 mg дневно е асоциирано с повишение на риска за миокарден инфаркт и други сърдечно-съдови инциденти с 2.3 пъти; рискът се повишава с 3.4 пъти при повишение на дозата до 800 mg дневно, което показва дозозависима връзка с риска.³³ Рискът за развитие на сърдечно-съдов инцидент не е известен при доза 200 mg celecoxib, каквато е използвана в настоящото проучване за терапия на остеоартрит, и вероятно е по-нисък от риска, свързан с по-високите дози.^{10, 34} Потенциалният благоприятен

ефект на celecoxib трябва да бъде преценен спрямо потенциалния риск от стомашно-чревен кръвоизлив и сърдечно-съдов инцидент при пациентите на терапия с warfarin и показания за терапия с НСПВС.^{34, 35}

Заклучение

Резултатите от проучването не показват сигнификантна разлика в средната стойност на INR между двата 5-седмични терапевтични периода, през които пациентите получават celecoxib или кодеин. Следователно няма достатъчно данни, за да бъде отхвърлена хипотезата, че тези два терапевтични режима имат еднакъв ефект върху INR ($p=0.16$). Резултатите от проучването¹⁶ показват, че терапията с celecoxib не потенцира ефекта на warfarin върху INR.

Книгопис

1. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics: 2004 update. Dallas: American Heart Association, 2003.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987; 147:1561-4.
3. Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T. The impact of osteoarthritis: implications for research. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 427(suppl):S6-15.
4. Bagge E, Bjelle A, Eden S, Svanborg A. A longitudinal study of the occurrence of joint complaints in elderly people. *Age Ageing* 1992; 21:160-7.
5. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anti-coagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993; 153:1665-70.
6. Schnitzer TJ. Non-NSAID pharmacologic treatment options for the management of chronic pain. *Am J Med* 1998; 105(suppl 1-B):455-525.
7. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998; 279:657-62.
8. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284:1247-55.
9. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:1921-8.
10. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, et al. SUCCESS-I investigators. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I study. *Am J Med* 2006; 119:255-66.
11. Schaefer MG, Plowman BK, Morreale AP, Egan M. Interaction of rofecoxib and celecoxib with warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60:1319-23.
12. Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45:525-38.
13. Linder JD, Monkemuller KE, Davis JV, Wilcox CM. Cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib: a possible cause of gastropathy and hypoprothrombinemia. *South Med J* 2000; 93:930-2.
14. Mersfelder TL, Stewart LR. Warfarin and celecoxib interaction. *Ann Pharmacother* 2000; 34:325-7. DOI 10.1345/aph.19246
15. Stading JA, Skrabal MZ, Faulkner MA. Seven cases of interaction between warfarin and cyclooxygenase-2 inhibitors. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58:2076-80.
16. Dentali F, Douketis JD, Woods K, et al. Does Celecoxib Potentiate the Anticoagulant Effect of Warfarin? A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Ann Pharmacother* 2006; 40:1241-7.
17. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Study on complications of oral anticoagulant therapy. *Lancet* 1996; 348:423-8.
18. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349:1019-26.
19. Karim A, Tolbert D, Piergies A, et al. Celecoxib does not significantly alter the pharmacokinetics or hypoprothrombinemic effect of warfarin in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:655-63.
20. Ryder KM, Benjamin EJ. Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84:131R-8R.
21. Flessner MF, Knight H. Prolongation of prothrombin time and severe gastrointestinal bleeding associated with combined use of warfarin and ketoprofen (letter). *JAMA* 1988; 259:353.
22. Gabb GM. Fatal outcome of interaction between warfarin and a non-steroidal anti-inflammatory drug. *Med J Aust* 1996; 164:700-1.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.