

# Wyniki badania CONDOR – porównanie skuteczności celekoksybu z diklofenakiem w skojarzeniu z omeprazolem



prof. dr hab. med. Jarosław Reguła  
Klinika Gastroenterologii CMKP, Centrum  
Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-  
Curie, Warszawa

**P**owszechnie wiadomo, że niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) uszkadzają przewód pokarmowy. Najwięcej danych zebrano na temat uszkodzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego w postaci owrzodzeń i nadżerek prowadzących u części pacjentów do groźnych powikłań, takich jak krwotok czy perforacja. Na temat powikłań ze strony dolnego odcinka przewodu pokarmowego wiadomo natomiast niewiele, choć także występują tam nadżerki i owrzodzenia oraz istotne klinicznie zwężenia lub krwawienia prowadzące do niedokrwistości.

Metody farmakologicznej protekcji górnego odcinka przewodu pokarmowego są dobrze udokumentowane i stosowane w praktyce. Polegają one na dodaniu inhibitorów pompy protonowej (omeprazol, pantoprazol, ezomeprazol, lansoprazol) do stosowanego klasycznego NLPZ. Alternatywą dla tego sposobu postępowania jest zastąpienie NLPZ wybiórczym inhibitorem COX-2 (np. celekoksybem). Jego skuteczność w ochronie górnego odcinka przewodu pokarmowego udowodniono w badaniach z randomizacją. Badania z użyciem kapsułki endoskopowej również wykazały, że celekoksyb zmniejsza częstość uszkodzeń dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Jednocześnie jest to jeden z nielicznych leków z grupy koksobów, którego nie wycofano z rynku po doniesieniach o zwiększaniu ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych przez innego przedstawiciela tej grupy – rofekoksyb.

W „Lancecie” opublikowano wyniki 6-miesięcznego badania CONDOR (Celecoxib versus Omeprazole and Diclofenac in patients with Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis), które przeprowadzono z randomizacją i podwójnie ślepą próbą. Rekrutację przeprowadzono w 196 ośrodkach z 32 państw. Do badania włączono 4484 osoby z chorobą zwyrodnieniową stawów lub z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których ryzyko powikłań ze strony układu pokarmowego było zwiększone. Wśród nich byli pacjenci w wieku  $\geq 60$  lat bez stwierdzonego krwawienia lub z przebytym

krwawieniem z przewodu pokarmowego lub z rozpoznaniem owrzodzeniem, a także w wieku  $> 18$  lat z owrzodzeniem lub krwawieniem z przewodu pokarmowego stwierdzonym  $> 90$  dni przed włączeniem do badania. U wszystkich pacjentów wynik testu na obecność *Helicobacter pylori* był negatywny. Chorych przydzielono losowo do grupy leczącej celekoksybem w dawce 200 mg dwa razy dziennie lub do grupy stosującej diklofenak o powolnym uwalnianiu w dawce 75 mg dwa razy dziennie w skojarzeniu z omeprazolem w dawce 20 mg raz dziennie. Autorzy badania postawili hipotezę, że zastosowanie celekoksybu może być korzystniejsze dla ochrony całego przewodu pokarmowego w porównaniu ze skojarzeniem klasycznego NLPZ – diklofenaku – z inhibitorem pompy protonowej. Na punkt oceny końcowej składały się powikłania ze strony całego przewodu pokarmowego (krwawienie, zwężenie lub perforacja górnego odcinka przewodu pokarmowego, jelita cienkiego lub jelita grubego oraz klinicznie istotna niedokrwistość zdefiniowana jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny o 2g/dl lub spadek hematokrytu o co najmniej 10 punktów procentowych). Wystąpiły one u 3,8% pacjentów stosujących diklofenak z omeprazolem i zaledwie u 0,9% przyjmujących celekoksyby ( $p < 0,001$ ). Wykazano również, że ryzyko powikłań kardiologicznych było podobne w obu badanych grupach.

Moim zdaniem interpretacja wyników tego badania powinna być ostrożna. Po pierwsze, o znamienności statystycznej wyników zadecydowała przede wszystkim duża częstość występowania niedokrwistości o nieznannej etiologii wśród osób stosujących diklofenak z omeprazolem, której przyczyna prawdopodobnie była zlokalizowana w dolnym odcinku przewodu pokarmowego. Powikłania tego nie obserwowano jednak tak często we wcześniejszych badaniach, a poza tym może ono być łatwo korygowane leczeniem uzupełniającym preparatami żelaza. Po drugie, czas obserwacji był stosunkowo krótki, bo wynosił tylko 6 miesięcy. Jeżeli byłby dłuższy, korzyści i straty ze stosowania obu sposobów leczenia mogłyby być inne. Po trzecie, przy kwalifikacji pacjentów do badania zastosowano rygorystyczną selekcję; nie włączano bowiem osób z aktualnym zakażeniem *Helicobacter pylori* (mogącym zwiększać ryzyko uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego) ani chorych stosujących kwas acetylosalicylowy, który – jak wiadomo – może niwelować ochronne działanie koksobów na przewód pokarmowy.

Wyniki badania CONDOR, choć bardzo interesujące i intrygujące, wymagają ostrożności w przenoszeniu ich do praktyki klinicznej. Powinniśmy jeszcze zaczekać na wyniki innych podobnych badań i analiz.

Piśmiennictwo:

1. Chan FKL, Lanasa A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus Omeprazole and Diclofenac in patients with Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010;9736(376):173-179.

# Bezpieczeństwo lotu samolotem u pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego

**P**odczas tegorocznego kongresu European Respiratory Society, który odbył się we wrześniu w Barcelonie, jedna z sesji poświęcona była zagadnieniom związanym z podróżowaniem samolotem osób z chorobami układu oddechowego.

Podczas podróży samolotem może dojść do:

- długotrwałego unieruchomienia,
- hipoksemii hipobarycznej,
- zwiększenia objętości gazów wewnątrz organizmu (zatoki przynosowe, ucho, torbiele w płucach, przewód pokarmowy),
- zmniejszenia wilgotności wdychanego powietrza,
- wzrostu ryzyka zakażenia drogą kropelkową.

Trudno w kilku zdaniach dokładnie omówić wszystkie zagrożenia wynikające z lotu samolotem, warto jednak przypomnieć podstawy patofizjologii. Na zewnątrz samolotu wraz z rosnącą wysokością zmniejsza się ciśnienie atmosferyczne, natomiast zawartość tlenu w powietrzu jest stała i wynosi 21%. Przykładowo, przy założeniu, że u danej osoby ciśnienie parcjale dwutlenku węgla we krwi tętniczej wynosi 40 mmHg, a ciśnienie nasyconej pary wodnej 47 mmHg, to na poziomie morza ciśnienie parcjale tlenu w pęcherzykach płucnych (PAO<sub>2</sub>) wynosi 101,7 mmHg (zgodnie z równaniem  $0,21 \times (760-47) - 1,2 \times 40$ ; gdzie 760 mmHg to ciśnienie atmosferyczne na poziomie morza). Zgodnie z powszechnie akceptowanymi wytycznymi wewnątrz kabin samolotów pasażerskich ciśnienie musi być utrzymywane na poziomie nie niższym niż odpowiadające przebywaniu na wysokości 2438 m n.p.m., co sprawia, że PAO<sub>2</sub> obniża się do 60,6 mmHg (zgodnie z równaniem  $0,21 \times (564-47) - 1,2 \times 40$ ; gdzie 564 mmHg to ciśnienie atmosferyczne na tej wysokości). Ocenia się, że u osoby całkowicie zdrowej, w zależności od wieku (wraz z wiekiem obniża się ciśnienie parcjale tlenu we krwi [PaO<sub>2</sub>]) oraz wentylacji minutowej (hiperwentylacja prowadzi do wzrostu PaO<sub>2</sub>), ciśnienie parcjale tlenu we krwi może się zmniejszyć do 53-64 mmHg, co odpowiada wysyceniu hemoglobiny krwi tętniczej (SaO<sub>2</sub>) w zakresie 85-91%. Istnieje zatem obawa, że u osób z chorobami układu oddechowego, szczególnie w przypadkach przebiegających z hipokseміą w warunkach spoczynkowych na poziomie morza, podróż samolotem może spowodować istotną hipokseміę.

Z różnych opracowań wynika, że prawie 60% pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego planuje lot samolotem,

ale ok. 28% z nich rezygnuje z takiej formy podróży właśnie z obawy przed możliwym nasileniem duszności, a 17% z powodu powikłań zdrowotnych, które wystąpiły podczas poprzednich podróży.<sup>1</sup> Trzeba też zaznaczyć, że dolegliwości ze strony układu oddechowego, po problemach kardiologicznych i neurologicznych, stanowią trzecią co do częstości przyczynę interwencji medycznych u chorych podróżujących samolotem.<sup>2</sup> Do najistotniejszych przeciwwskazań do podróżowania regularnymi rejsami pasażerskimi należą:

- odma opłucnowa,
- aktywna gruźlica płuc,
- krwioplucie,
- konieczność stosowania tlenoterapii z przepływem O<sub>2</sub> >4 l/min.

Uznany sposób zapobiegania następstwom hipoksemii podczas lotu jest zastosowanie tlenoterapii. Według opinii prelegentów najistotniejszym parametrem decydującym o konieczności tlenoterapii podczas lotu jest pomiar SaO<sub>2</sub> na poziomie morza podczas oddychania powietrzem atmosferycznym. Podstawowym wskazaniem do tlenoterapii podczas lotu jest SaO<sub>2</sub> <92%. Osoby z SaO<sub>2</sub> >95% oraz w zakresie 92-95% bez współistniejących chorób układu oddechowego, nerwowo-mięśniowego i krążenia nie wymagają w czasie lotu suplementacji tlenem. Jeżeli u pacjenta z innymi obciążeniami SaO<sub>2</sub> zawiera się w przedziale 92-95%, konieczne może być przeprowadzenie prowokacji hipoksemicznej (analiza zmian SaO<sub>2</sub> po 20 minutach oddychania mieszkanką o zmniejszonej zawartości tlenu).

Ważną uwagę poświęcono inicjatywie ELF (European Lung Foundation), a konkretnie jej części dotyczącej zagadnień transportu lotniczego. Na stronach polskiej wersji ELF<sup>3</sup> znajdują się podstawowe informacje dla chorych planujących podróż samolotem, niezmiernie cenne są również wiadomości na temat możliwości i zasad korzystania ze źródeł tlenu w samolotach różnych przewoźników.

Ważną kwestią jest wypracowanie przez ekspertów stanowiska, że chory na gruźlicę leczony przez co najmniej 2 tygodnie lekami przeciwprątkowymi, z ujemnym rozmazem płwociny, może bezpiecznie podróżować samolotem.

Mimo wielu dyskusji i rozważań nie ustalono natomiast, kiedy chory po zakończonym leczeniu odmy opłucnowej może

---

bezpiecznie podróżować samolotem. Brakuje badań dokumentujących słusność zaleceń mówiących o konieczności zachowania 6-tygodniowego odstępu pomiędzy zakończeniem leczenia a podróżą samolotem.

W dalszej części sesji przedstawiono porównanie ciśnienia panującego w kabinie podczas przelotu samolotami najnowszej generacji (Boeing 777 i Airbus 380) z warunkami panującymi na pokładzie wzorcowego modelu – Boeinga 747. Okazało się, że co prawda średnie ciśnienie w kabinie mieści się w zalecanych granicach, tj. poniżej ciśnienia panującego na wysokości 2438 m n.p.m, jednak w nowszych liniowcach, które latają na większej wysokości,  $\text{SaO}_2$  u części badanych było nawet o 2% niższe niż podczas lotu Boeingiem 747; minimalne ciśnienie rejestrowane w kabinie samolotów nowej generacji jest również niższe niż w Boeingu 747.

Podsumowując, u każdego pacjenta z przewlekłą chorobą układu oddechowego planującego podróż samolotem wskazane jest wykonanie przynajmniej przezskórnego pomiaru wysycenia hemoglobiny krwi tętniczej tlenem, a chorzy wymagający tlenoterapii podczas lotu po uzyskaniu odpowiedniego zaświadczenia lekarskiego powinni jak najwcześniej skontaktować się z przedstawicielem linii lotniczej. Czytelnicy zainteresowani dokładniejszymi informacjami na ten temat znajdą je w wytycznych BTS (British Thoracic Society) z 2002 r.<sup>4</sup>

dr n. med. Tadeusz Przybyłowski

Piśmiennictwo:

1. Ramadan HK, Partridge MR. Are patients with respiratory disease deterred from flying?. Abstract. Eur Respir J 2004;24:67s.
2. Coker RK, Partridge MR. What happens to patients with respiratory disease when they fly? Thorax 2004;59(11):919-920.
3. <http://www.pl.european-lung-foundation.org/index.php?id=15337>
4. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. Thorax 2002;57(4):289-304.