

Celecoxib, Onsenal, Celebrex

Pomysł:

Istnieje wiele teorii dotyczących rozwoju SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica). Wśród nich znajdują się między innymi procesy ekscytotoksyczne i zapalne^{1,2}. Istnieje kilka innych chorób, w których zachodzą podobne procesy. Dotyczy to zwłaszcza procesów zapalnych. Należy do nich na przykład reumatoidalne zapalenie stawów³. Terapie stosowane przy tym schorzeniu mogą się okazać również skuteczne w przypadku SLA. Jedną z takich prób terapii SLA podjęto w przypadku leku o nazwie Celecoxib.

Lek ten został sprawdzony na mysich modelach SLA. Pozytywnie wpływał zarówno na przeżywalność, jak i postępy choroby u gryzoni⁴. Wyniki te zmobilizowały środowisko badawcze, aby przeprowadzić próbę kliniczną na pacjentach cierpiących na SLA w nadziei na podobną reakcję u ludzi.

Mechanizm działania:

Głównym mechanizmem działania Celecoxibu jest blokowanie cyklooksygenazy 2 (COX-2). Blokada tego enzymu zmniejsza produkcję prostaglandyn^{5,6}. Związki te pełnią kilka funkcji, jednak ich głównym zadaniem jest wspomaganie i generowanie procesów zapalnych. Zapalenie pełni niezmiernie ważną funkcję w zdrowym organizmie. Ostatecznym celem tego procesu jest eliminacja czynnika zapalnego i wspomaganie naprawy zniszczonej tkanki. Jeśli jednak ten proces zachodzi nieprawidłowo lub jest uruchamiany przez niewłaściwe czynniki, może być bardzo niebezpieczny dla komórek⁷.

Istnieje jeszcze jeden argument, który przemawia za braniem na cel prostaglandyn w przypadku terapii na SLA. Jest nim ekscytotoksyczność. Już kilka niezależnych badań udowodniło, że prostaglandyny mogą mieć wpływ na uwalnianie kwasu glutaminowego, który jest ściśle powiązany z ekscytotoksycznością^{8,9}. Proces ten jest wywoływany przez zaburzenia w sygnalizacji między neuronami. Ogólnie rzecz biorąc, komórki nerwowe otrzymują zbyt dużo sygnałów ekscytujących, które są przekazywane właśnie za pomocą kwasu glutaminowego. Ta nadmierna aktywacja neuronów powoduje całą kaskadę reakcji, która ostatecznie powoduje ich uszkodzenie i śmierć¹⁰⁻¹⁴.

Próby kliniczne:

Badania nad Celecoxibem zostały już wcześniej przeprowadzone, jednak nie na pacjentach cierpiących na SLA. Pierwotnie lek miał być stosowany u osób chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów, chorobę zwyrodnieniową stawów, ostre bóle, a później również rodzinną polipowatość gruczolakowatą. Na tę ostatnią chorobę lek uzyskał status leku sierocznego. Najczęstszym efektem ubocznym stosowanie Celecoxibu (obserwowanym częściej niż u 1 na 10 pacjentów) było nadciśnienie tętnicze i biegunki. Wśród innych częstych efektów ubocznych wymienić należy zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia zatok, zapalenia gardła, nieżyt nosa, kaszel, zakażenia dróg moczowych, nasilenia alergii, bezsenność, zawroty głowy, hipertonia, bóle brzucha, wzdęcia, wysypki, świąd, zatrzymanie płynów⁶. Inhibitory COX-2 są również powiązane z toksycznością układu sercowo-naczyniowego, dlatego należy je stosować z dużą ostrożnością⁵.

Przeprowadzono próbę kliniczną w Celecoxibem (800 mg dziennie przez pół roku) na około 300 pacjentach. Uczestnicy byli podzieleni na 2 grupy: przyjmującą lek i przyjmującą placebo. Niestety nie znaleziono żadnej korelacji pomiędzy przyjmowaniem leku a przebiegiem choroby¹⁵.

Zorganizowano również badanie mające porównać dwie kombinacje trzech leków: Celecoxibu (400 mg) z kreatyną (10 g) oraz Minocykliny (100mg) z kreatyną (10 g). W obu przypadkach leki podawano dwa razy dziennie przez okres sześciu miesięcy. Badanie to miało na celu porównać te dwa zestawy ze sobą, aby w przyszłości przeprowadzić kolejną próbę, tym razem mającą ocenić efektywność terapii. Autorzy badania podkreślali, że takie podejście może znacząco przyspieszyć próby kliniczne, zwłaszcza z mieszankami leków. Dla porównania: próby kliniczne specyfiku

mające ocenić od początku efektywność danej terapii zajmują nawet do kilku lat i wymagają znacznej liczby pacjentów. Z kolei zaprezentowane tutaj badanie zajęło mniej niż rok i wyniki zostały uzyskane jedynie od 60 uczestników. Takie podejście pozwala na szybsze zweryfikowanie, które kombinacje farmaceutyków mają największe szanse powodzenia i ograniczenie liczby kolejnych eksperymentów klinicznych tylko do nich. W przypadku powyższego badania, jako zestaw sugerowany do dalszych badań autorzy wskazywali połączenie Celecoxibu z kreatyną^{16,17}.

Bibliografia:

1. Kiernan, M. C. *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet* **377**, 942–955 (2011).
2. Wijesekera, L. C. & Leigh, P. N. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J. Rare Dis.* **4**, 1–22 (2009).
3. Vivar, N. & Van Vollenhoven, R. F. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *F1000Prime Rep.* **6**, (2014).
4. Drachman, D. B. *et al.* Cyclooxygenase 2 inhibition protects motor neurons and prolongs survival in a transgenic mouse model of ALS. *Ann. Neurol.* **52**, 771–778 (2002).
5. Gong, L. *et al.* Celecoxib pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet. Genomics* **22**, 310–318 (2012).
6. <http://www.ema.europa.eu/>.
7. Ricciotti, E. & FitzGerald, G. A. Prostaglandins and Inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **31**, 986–1000 (2011).
8. Bezzi, P. *et al.* Prostaglandins stimulate calcium-dependent glutamate release in astrocytes. *Nature* **391**, 281–285 (1998).
9. Vetter, G., Geisslinger, G. & Tegeder, I. Release of glutamate, nitric oxide and prostaglandin E2 and metabolic activity in the spinal cord of rats following peripheral nociceptive stimulation. *Pain* **92**, 213–218 (2001).
10. Blasco, H., Mavel, S., Corcia, P. & Gordon, P. H. The glutamate hypothesis in ALS: pathophysiology and drug development. *Curr. Med. Chem.* **21**, 3551–3575 (2014).
11. Choi, D. W. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* **1**, 623–634 (1988).
12. Clapham, D. E. Calcium signaling. *Cell* **131**, 1047–1058 (2007).
13. Turner, M. R. *et al.* Mechanisms, models and biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **14**, 19–32 (2013).

14. Zarei, S. *et al.* A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg. Neurol. Int.* **6**, (2015).
15. Cudkowicz, M. E. *et al.* Trial of celecoxib in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* **60**, 22–31 (2006).
16. GORDON, P. H. *et al.* A novel, efficient, randomized selection trial comparing combinations of drug therapy for ALS. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **9**, 212–222 (2008).
17. <https://clinicaltrials.gov>.