



dr n. med. Maria Rell-Bakalarska

Interdyscyplinarna Akademia
Medycyny Praktycznej
w Warszawie



dr n. med. Krzysztof Rell

Klinika Chorób Wewnętrznych
i Kardiologii, Warszawski
Uniwersytet Medyczny

Warto dyskutować, warto wiedzieć. Etorokoksyb

Worth discussing, worth knowing. Etoricoxib

Dr n. med. Maria Rell-Bakalarska¹
Dr n. med. Krzysztof Rell²

¹ Interdyscyplinarna Akademia Medycyny Praktycznej w Warszawie
Dyrektor medyczny: dr n. med. Maria Rell-Bakalarska

² Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk

ETORYKOKSYB – PUNKT WIDZENIA REUMATOLOGA

Szacuje się, że po 65. r.ż. 10–20% populacji stosuje przewlekle niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Są one przyjmowane w najczęstszych schorzeniach narządu ruchu: w chorobie zwyrodnieniowej stawów (ChZS), reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS), zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) i dnie moczanowej. We wszystkich tych wskazaniach, u pacjentów od 16. r.ż., zarejestrowany jest etorokoksyb. Wskazany jest on także według charakterystyki produktu leczniczego do krótkotrwałego leczenia bólu po stomatologicznym zabiegu chirurgicznym.

Dawka etorokoksynu zależy od wskazania. W ChZS jest to 30 mg (maks. przejściowo 60 mg). W RZS i ZZSK zalecana jest dawka 60 mg (maks. przejściowo 90 mg). W ostrym napadzie dny stosujemy 120 mg etorokoksynu do 8 dni, a po zabiegach stomatologicznych podaje się preparat przez 3 dni w dawce 120 mg. Etorokoksyb jest jednym z najsilniejszych NLPZ. Dawka 30 mg w ChZS była skuteczniejsza niż 100 mg diklofenaku, 400 mg celekoksynu, 1000 mg naproksenu i 2400 mg ibuprofenu [1]. Etorokoksyb w dawce 60 mg był równie skuteczny jak diklofenak w maksymalnej dawce 150 mg [2]. Tylko te dwa leki przyjmowane we wspomnianych dawkach miały 100-procentowe prawdopodobieństwo wykazania istotnego klinicznie efektu przeciwbólowego. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania etorokoksynu w porównaniu z diklofenakiem w dwóch wskazaniach – ChZS i RZS – stwierdzono w badaniach wchodzących w skład projektu MEDAL [3–5]. U chorych na RZS wykazano porównywalną skuteczność etorokoksynu, diklofenaku i naproksenu [3, 6].

STRESZCZENIE

W pracy omówiono skuteczność i działania niepożądane etorokoksynu. Etorokoksyb jest silnym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym stosowanym w chorobach narządu ruchu. Skuteczność leku jest porównywalna z diklofenakiem. Tolerancja leczenia jest dobra. Etorokoksyb powoduje mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i wątroby niż diklofenak, pacjenci rzadziej odstawiają lek. Powikłania sercowo-naczyniowe występują z podobną częstością jak po diklofenaku. Etorokoksyb częściej powoduje wzrost ciśnienia tętniczego.

SŁOWA KLUCZOWE

etorokoksyb, NLPZ, choroby narządu ruchu

Lek okazał się skuteczny również u pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie objawów RZS po odstawieniu poprzednio stosowanego NLPZ [7]. W metaanalizie porównującej różne NLPZ w ZZSK największą redukcję nasilenia bólu i aktywności choroby obserwowano po eterykoksylbie [8]. Nawet wśród chorych bez poprawy po innych NLPZ kwalifikowanych do terapii biologicznej eterykoksylb powodował znaczną poprawę kliniczną i laboratoryjną u 46% pacjentów [9]. W leczeniu pacjentów z ostrym napadem dny eterykoksylb wykazał dobrą skuteczność przeciwwzapalną i przeciwbólową, porównywalną z indometacyną, przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa i znacznie lepszej tolerancji eterykoksylbu [10]. Tylko najsilniejsze NLPZ (w tym eterykoksylb) posiadają rejestrację w tym wskazaniu.

Stosowanie NLPZ, jak w przypadku wszystkich leków, może powodować działania niepożądane. Każdy lekarz zlecający te leki musi brać pod uwagę ryzyko wystąpienia działań ubocznych.

ETERYKOKSYB – PUNKT WIDZENIA KARDIOLOGA

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania NLPZ są powikłania gastroenterologiczne, w tym uszkodzenie górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego, zapalenie błony śluzowej, nadżerki, owrzodzenia i enteropatie oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych. U pacjentów stosujących koksylby powikłania te występują rzadziej. We wszystkich badaniach wchodzących w skład projektu MEDAL przerwania terapii z powodu powikłań gastroenterologicznych oraz z powodu działań niepożądanych ze strony wątroby występowały istotnie rzadziej po eterykoksylbie (nawet po dawce 90 mg) niż po diklofenaku [3]. Różnicę na korzyść eterykoksylbu zaobserwowano pomimo możliwości przyjmowania równocześnie inhibitorów pompy protonowej. W innych badaniach wykazano mniejsze ryzyko powikłań gastroenterologicznych i uszkodzenia wątroby po eterykoksylbie niż po celekoksylbie i po diklofenaku [4]. Eterykoksylb dwukrotnie rzadziej niż ibuprofen i naproksen powodował najgroźniejsze powikłania ze strony przewodu pokarmowego: chorobę wrzodową, krwawienia i perforacje [11].

Ze względu na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe (SN) występujące w przypadku pierwszych koksylbów eterykoksylb został bardzo dokładnie przebadany pod kątem bezpieczeństwa kardiologicznego. Wszystkie NLPZ mogą zwiększać ryzyko powikłań kardiologicznych i ryzyko niewydolności serca wymagającej hospitalizacji. W metaanalizie 31 prac w porównaniu z placebo ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego po eterykoksylbie było zwiększone w stopniu zbliżonym do obserwowanego po diklofenaku (4,07 dla eterykoksylbu i 3,98 dla diklofenaku) [12]. Nie wykazano jednak różnic w częstości powikłań sercowo-naczyniowych (zawału, udaru, zgonu sercowo-naczyniowego i z dowolnej przyczyny) po eterykoksylbie w porównaniu z innymi NLPZ (diklofenakiem, celekoksylbem, ibuprofenem, naproksenem) z wyjątkiem większej częstości zgonów sercowo-naczyniowych w porównaniu z naproksenem.

Najwięcej danych dotyczących bezpieczeństwa kardiologicznego eterykoksylbu dostarczyły prospektywne badania w programie MEDAL [3]. W badaniu obejmującym także chorych obciążonych wcześniejszymi powikłaniami naczyniowymi częstość powikłań naczyniowych w trakcie przewlekłego stosowania eterykoksylbu była porównywalna z powszechnie stosowanym diklofenakiem. W badaniu nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w częstości powikłań sercowo-naczyniowych, w tym zawałów, udarów i zgonów wśród pacjentów leczonych eterykoksylbem i diklofenakiem. W grupie pacjentów leczonych eterykoksylbem obserwowano częstsze przerywanie terapii z powodu obrzęków i nadciśnienia, ale tylko w dawce 90 mg, co mogło mieć wpływ na częstość nadciśnienia. U pacjentów z ChZS nie zaleca się jednak obecnie tak wysokiej dawki. Dawka 60 mg nie powodowała częściej obrzęków i niewydolności krążenia niż 150 mg diklofenaku, przy podobnej skuteczności [3]. W obu grupach chorych zdarzenia sercowo-naczyniowe występowały częściej wśród pacjentów z rozpoznaną wcześniej chorobą układu krążenia, u pacjentów z wyjściowo podwyższonymi wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego i z wyjściowo obniżonymi wartościami ciśnienia rozkurczowego oraz u pacjentów otrzymujących 90 mg eterykoksylbu [13]. W badaniu EDGE eterykoksylb częściej powodował większy wzrost ciśnienia i częściej stanowił przyczynę kończenia terapii z powodu nadciśnienia niż diklofenak (2,3% vs 0,7% pacjentów) [4]. W badaniu stosowano jednak 3 razy większą dawkę eterykoksylb

ABSTRACT

The effectiveness and side effects of etoricoxib are discussed in this paper. Etoricoxib is a strong nonsteroidal anti-inflammatory drug used in diseases of the musculoskeletal system. The effectiveness of the drug is comparable to that of diclofenac. Treatment tolerance is good. It causes fewer gastrointestinal and hepatic side effects than diclofenac, and patients discontinue the drug less frequently. Cardiovascular complications occur with a similar frequency as with diclofenac. Etoricoxib is more likely to increase blood pressure.

KEY WORDS

etoricoxib, NSAIDs, diseases of the musculoskeletal system

sybu niż zwykle zalecaną, co mogło zwiększać ciśnienie tętnicze. U pacjentów, którzy mieli na wstępie podwyższone ciśnienie, ale u których udało się obniżyć jego wartości do poniżej 140/90 mmHg, po 4 miesiącach leczenia występowało mniejsze ryzyko powikłań kardiologicznych.

Etorykoksyb nie wykazywał interakcji z przyjmowanym równocześnie kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*), w przeciwieństwie do naproksenu, ibuprofenu i indometacyny [14]. Dołączenie do NLPZ nawet małej, kardiologicznej dawki ASA zwiększa ryzyko poważnego uszkodzenia przewodu pokarmowego. Dotyczy to w większym stopniu klasycznych NLPZ. Ryzyko działań niepożądanych ze strony nerek podczas stosowania etorykoksylu jest porównywalne z innymi NLPZ (naproksenem, ibuprofenem) [15].

Chociaż wyniki niektórych analiz nie wykazały znaczącego wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego po stosowaniu etorykoksylu, to szczególnie u osób obciążonych kardiologicznie należy zachowywać ostrożność w podawaniu leku i stosować jak najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas. Zastrzeżenie to dotyczy wszystkich NLPZ. Przed terapią i w jej trakcie konieczna jest modyfikacja innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych obecnych u pacjenta leczonego NLPZ i normalizacja ciśnienia tętniczego.

PODSUMOWANIE

Przy doborze terapii, zwłaszcza długotrwałej, lekarz powinien uwzględniać nie tylko skuteczność stosowanego leku, ale również ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, które jest zależne od wyboru preparatu, czasu leczenia, stosowanej dawki oraz chorób współistniejących. Wybór optymalnego NLPZ jest jedną z trudniejszych decyzji podejmowanych w codziennej praktyce klinicznej przez lekarza. Wybór powinien dodatkowo uwzględniać ocenę czynności wątroby i nerek, przyjmowane inne leki, a także dane antropomorficzne (biotyp, waga, masa tłuszczowa).

Cechy wyróżniające etorykoksyb to:

- silne działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, włącznie z napadem dny moczanowej i po zabiegach stomatologicznych

- szybkie działanie (po przyjęciu na czczo już po 30 min), możliwość przyjmowania raz dziennie, niezależnie od posiłków
- skuteczność dawki 30 mg (w chorobie zwyrodnieniowej) większa niż 100 mg diklofenaku, 400 mg celekoksylu, 2400 mg ibuprofenu
- mniejsze ryzyko powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego i uszkodzenia wątroby niż po klasycznych NLPZ, w tym diklofenaku, co jest szczególnie ważne u pacjentów z RZS leczonych potencjalnie hepatotoksycznym metotreksatem
- zbliżone ryzyko sercowo-naczyniowe do powszechnie stosowanego diklofenaku, z wyjątkiem częściej występującego nadciśnienia tętniczego i obrzęków na dawce 90 mg
- mniejsze ryzyko kardiologiczne dawki 60 mg niż 90 mg, wystarczająco skutecznej u większości pacjentów
- brak interakcji z kwasem acetylosalicylowym
- lepsza tolerancja leczenia i rzadsze przerywanie terapii w porównaniu z diklofenakiem
- przeciwwskazany, podobnie jak diklofenak, u pacjentów z chorobami układu krążenia.

Wysoka skuteczność etorykoksylu we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz ograniczenie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego sprawiają, że stanowi on korzystną i stosunkowo bezpieczną opcję terapeutyczną u pacjentów bez istotnych chorób układu krążenia.

Normalizacja ciśnienia i częsta jego kontrola jest bardzo istotną wskazówką, mogącą zmniejszyć ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych po wszystkich NLPZ, w tym po etorykoksylu. Etorykoksyb, podobnie jak wszystkie inne NLPZ, powinien być stosowany w jak najmniejszej dawce w jak najkrótszym czasie po rozważeniu ryzyka podawania leku u konkretnego pacjenta.

Adres do korespondencji

dr n. med. Krzysztof Rell
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-005 Warszawa, ul. Lindleya 4
e-mail: krell@vp.pl

Piśmiennictwo

1. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017; 390: e21-33.
2. Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology*. 2002; 41(9): 1052-61.
3. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006; 368(9549): 1771-81.
4. Baraf HS, Fuentealba C, Greenwald M et al. Gastrointestinal Side Effects of Etoricoxib in Patients with Osteoarthritis: Results of the Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness (EDGE) Trial. *J Rheumatol*. 2007; 34: 408-20.
5. Krueger K, Lino L, Dore R et al. Gastrointestinal tolerability of etoricoxib in rheumatoid arthritis patients: results of the etoricoxib vs diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness trial (EDGE-II). *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(3): 315-22.
6. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002; 29(8): 1623-30.
7. Bickham K, Kivitz AJ, Mehta A. Evaluation of two doses of etoricoxib, a COX-2 selective non-steroidal antiinflammatory drug (NSAID), in the treatment of Rheumatoid Arthritis in a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016; 17: 331.
8. Fan M, Liu J, Zhao B et al. Indirect comparison of NSAIDs for ankylosing spondylitis: Network meta-analysis of randomized, double-blinded, controlled trials. *Exp Ther Med*. 2020; 19(4): 3031-41.
9. Gratacós J, Moreno M-LM, Font P et al. Etoricoxib in ankylosing spondylitis: is there a role for active patients refractory to traditional NSAIDs? *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34(1): 94-9.
10. Schumacher Jr HR, Boice JA, Daikh DI et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ*. 2002; 324(7352): 1488-92.
11. Ramey DR, Watson DJ, Yu C et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21(5): 715-22.
12. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011; 342: c7086.
13. Krum H, Swergold G, Gammaitoni A et al. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Cardiovasc Ther*. 2012; 30(6): 342-50.
14. Meek IL, Vonkeman HE, Kasemier J et al. Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: A placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69: 365-71.
15. Yaxley J, Litfin T. Non-steroidal anti-inflammatories and the development of analgesic nephropathy: a systematic review. *Ren Fail*. 2016; 38(9): 1328-34.