

Mechanizm działania etorykoksybu i diklofenaku w bólu zapalnym

Mechanism of action of etoricoxib and diclofenac in inflammatory pain

lek. Agnieszka Sękowska^{1,2}, dr hab. n. med. Małgorzata Malec-Milewska, prof. CMKP¹

¹ Poradnia Leczenia Bólu, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
Kierownik: dr hab. n. med. Małgorzata Malec-Milewska, prof. CMKP

² II Klinika Ginekologii i Położnictwa, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Łukasz Wicherek

SIŁA DZIAŁANIA PRZECIWZAPALNEGO

Mechanizm działania NLPZ polega głównie na odwracalnym blokowaniu cyklooksygenazy. Etorykoksyb jest selektywnym blokerem COX-2. W badaniach eksperymentalnych lek wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, a efekt ten jest porównywalny z klasycznymi NLPZ [6]. W badaniach *in vitro* wykazano, że etorykoksyb hamuje COX-2 106 razy bardziej niż COX-1, co przekłada się na jego silne działanie przeciwzapalne. Diklofenak blokuje COX-2 tylko 5 razy silniej [7].

WYNIK: etorykoksyb – 1, diklofenak – 0

DODATKOWE MECHANIZMY DZIAŁANIA

W badaniach u ludzi wykazano, że etorykoksyb przechodzi do płynu mózgowo-rdzeniowego, hamuje syntezę prostaglandyn na poziomie rdzeniowym i tym samym hamuje hiperalgezę ośrodkową [8, 9]. W badaniach eksperymentalnych etorykoksyb wykazywał działanie przeciwnowotworowe – hamowanie cytokin, hamowanie angiogenezy i indukcję apoptozy w modelu raka jelita grubego oraz raka płuca [10, 11]. W ostatnich latach ukazały się prace eksperymentalne dotyczące możliwego

efektu przeciwdrgawkowego dzięki hamowaniu syntezy prostaglandyn w OUN [12]. Udowodniono, że etorykoksyb redukuje powstawanie zwapnień okołoprotezowych po endoprotezoplastyce stawu biodrowego. Diklofenak hamuje zdolność przechodzenia leukocytów przez ścianę naczyń do miejsca stanu zapalnego i działa antagonistycznie w stosunku do receptora NMDA.

WYNIK: remis

WPŁYW NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

Europejska Agencja Leków opublikowała w 2013 r. *Nowe zalecenia dotyczące bezpieczeństwa dla diklofenaku* [5]. Podkreśla się w nich, że terapia wysokimi dawkami diklofenaku (150 mg/24 h) wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (zawał, udar). Stosowanie diklofenaku jest przeciwwskazane u pacjentów z niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i naczyń mózgowych. Leczenie diklofenakiem nie jest przeciwwskazane u chorych z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą oraz u palaczy [13, 14]. Jednocześnie EMA stwierdziła, że „korzyści ze stosowania diklofenaku w leczeniu układowym nadal przewyższają ryzyko”.

Zgodnie z wynikami programu MEDAL (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term*), który jest największym prospektywnym, randomizowanym, podwójnie ślepy badaniem klinicznym oceniającym bezpieczeństwo (w tym kardiologiczne) terapii NLPZ, etorykoksylb charakteryzuje się porównywalnym z diklofenakiem ryzykiem kardiologicznym [15]. Uniwersalny wniosek to konieczność właściwej oceny pacjentów pod kątem czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego przed rozpoczęciem leczenia każdym NLPZ.

WYNIK: remis

TOLERANCJA I BEZPIECZEŃSTWO LECZENIA DLA PRZEWODU POKARMOWEGO

Głównym czynnikiem ograniczającym stosowanie NLPZ jest ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego. W programie MEDAL znalazły się dane dotyczące niekorzystnego wpływu poszczególnych NLPZ na górny odcinek przewodu pokarmowego. Wzrost ryzyka względnego (RR, relative risk) wynosi odpowiednio dla koksylbów 1,81 (CI 1,17–2,81), a dla diklofenaku – 1,89 (CI 1,16–3,09) [14]. Potwierdzono bardzo dobry profil bezpieczeństwa gastroenterologicznego dla diklofenaku, zbliżony do bezpieczeństwa koksylbów, obserwowano jednak znacznie niższe ryzyko (RR = 0,5) zaprzestania leczenia etorykoksylbem z powodu objawów ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu z diklofenakiem [15]. Analiza van Walsem i wsp. [16] wykazała, że ryzyko wystąpienia poważnych objawów jest najniższe dla etorykoksylbu. W przypadku diklofenaku obserwowano także wyższe ryzyko zaprzestania leczenia (brak skuteczności i objawy niepożądane) w porównaniu z etorykoksylbem (RR = 1,2). Ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych było porównywalne dla diklofenaku, naproksenu i ibuprofenu, natomiast niższe dla celekoksylbu i etorykoksylbu.

Stosując NLPZ, należy pamiętać o ocenie pacjenta pod względem potencjalnego ryzyka uszkodzenia przewodu pokarmowego [17]. U każdego chorego, u którego stwierdza się jeden lub dwa czynniki ryzyka: wywiad choroby wrzodowej, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego w przeszłości, wiek powyżej 65 lat, poważne przewlekłe schorzenia współistniejące (w tym RZS), jednoczesne stosowanie innych leków (an-

tykoagulantów, aspiryny, glikokortykosteroidów), należy zawsze dołączyć inhibitor pompy protonowej.

WYNIK: etorykoksylb – 1, diklofenak – 0

SKUTECZNOŚĆ, BEZPIECZEŃSTWO I TOLERANCJA W ŚWIETLE WYNIKÓW BADAŃ KLINICZNYCH

Etorykoksylb potwierdził swoją skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa w wielu badaniach klinicznych u pacjentów z bólem o różnej etiologii [1–4]. Z powodzeniem może być stosowany w ostrym i przewlekłym bólu mięśniowo-szkieletowym. W metaanalizach i przeglądach systematycznych wykazano, że skuteczność i bezpieczeństwo etorykoksylbu są porównywalne z diklofenakiem [15–17]. W niektórych wskazaniach rejestracyjnych etorykoksylb wykazywał jednak lepsze działanie analgetyczne w porównaniu z innymi NLPZ, np. u chorych z ChZS, ZZSK [18]. Kluczowe aspekty farmakodynamiczne korzystne dla etorykoksylbu to: szybka i prawie 100-procentowa absorpcja po podaniu doustnym, możliwość stosowania raz dziennie bez konieczności dostosowywania dawki (z wyjątkiem niewydolności wątroby), najwyższa z dostępnych NLPZ selektywność w stosunku do COX-2, mniejszy niż w przypadku innych NLPZ wpływ na aktywność płytek krwi. Najczęstsze działania niepożądane w czasie leczenia etorykoksylbem to: dyspepsja, ból nadbrzusza, nudności i biegunki oraz wzrost CTK i obrzęki obwodowe. Należy podkreślić, iż ryzyko działań niepożądanych przy krótkoterminowym stosowaniu etorykoksylbu jest porównywalne z placebo. O korzystnym profilu bezpieczeństwa i skuteczności etorykoksylbu świadczy najniższe ryzyko zaprzestania terapii tym lekiem w porównaniu z innymi NLPZ.

WYNIK: etorykoksylb – 1, diklofenak – 0

PODSUMOWANIE

W wyborze NLPZ kierujemy się powinowactwem do cyklooksygenaz, ale musimy brać pod uwagę również pozaprostaglandynowe mechanizmy ich działania i zawsze ocenić ryzyko narządowe. Porównanie powszechnie stosowanego diklofenaku z etorykoksylbem wykazało, że etorykoksylb cechuje lepsza tolerancja ze strony przewodu pokarmowego przy podobnym profilu bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. O korzystnym profilu

bezpieczeństwa i skuteczności etorykoksylu świadczy najniższe ryzyko zaprzestania terapii etorykoksylbem w porównaniu z innymi NLPZ. Należy jednak pamiętać, że ryzyko poważnych działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz przewodu pokarmowego wzrasta wraz z dawką i czasem trwania leczenia. Sięgając w terapii do NLPZ, zawsze warto przestrzegać zasady „najniższa dawka przez jak najkrótszy czas”.

Wkład autorów/Authors' contributions:
Sękowska A.: 50%; Malec-Milewska M.: 50%.

Konflikt interesów/Conflict of interests:
Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:
Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami UE oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. Agnieszka Sękowska

Poradnia Leczenia Bólu, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii,
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
00-416 Warszawa, ul. Czerniakowska 231

STRESZCZENIE

NLPZ są jednymi z najczęściej stosowanych leków w farmakoterapii bólu. Mechanizm działania NLPZ związany jest przede wszystkim z zahamowaniem syntezy prostaglandyn, pośredniczących w rozwoju stanu zapalnego, co ma priorytetowe znaczenie w leczeniu bólu o podłożu zapalnym. Diklofenak to lek pierwszego wyboru w ChZS oraz w spondyloartropatiach. Etorikoksyl, stosunkowo nowy na rynku polskim NLPZ, jest lekiem z wyboru w leczeniu objawowym ChZS, ZZSK, RZS, napadu dny moczanowej, ostrego bólu po wymianie stawu biodrowego [1–5].

Słowa kluczowe: ból zapalny, diklofenak, działania niepożądane, etorykoksyl, leczenie przeciwbólowe, układ pokarmowy, układ sercowo-naczyniowy

ABSTRACT

NSAIDs are one of the most widely used drugs in the of pain. The mechanism of action of NSAIDs is primarily related to the inhibition of the synthesis prostaglandins (which mediate the development of inflammation). This action has priority importance in the treatment of inflammatory pain. Diclofenac is the drug of first choice in OA and spondyloarthritis. Etoricoxib, a relatively new NSAID on the Polish market, is the drug of choice in the symptomatic treatment of OA, AS, RA, gout attack, acute pain after hip replacement.

Key words: inflammatory pain, diclofenac, adverse effects, etoricoxib, analgesic treatment, digestive system, cardiovascular system

Piśmiennictwo

1. National Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE guideline [NG50], 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59>.
2. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 978-91.
3. Combe B, Landewe R, Daien CI et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 948-59.
4. McAlindon E, Bannuru RR, Sullivan MC et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22: 363-88.
5. [online: www.ema.europa.eu].
6. Chan CC, Boyce S, Brideau C et al. Pharmacology of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, L-745,337: A novel nonsteroidal anti-inflammatory agent with an ulcerogenic sparing effect in rat and nonhuman primate stomach. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995; 274: 1531-7.

7. Riendeau D, Percival MD, Brideau C et al. Etoricoxib (MK-0663): Preclinical Profile and Comparison with Other Agents That Selectively Inhibit Cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 296: 558-66.
8. Renner B, Zacher J, Buvanendran A et al. Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery – a pilot study. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol.* 2010; 381: 127-36.
9. Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain.* 2016; 157: 1634-44.
10. Ghanghas P, Jain S, Rana C et al. Chemoprevention of Colon Cancer through Inhibition of Angiogenesis and Induction of Apoptosis by Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2016; 35: 273-89.
11. Nadda N, Vaish V, Setia S et al. Angiostatic role of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib (MK0663) in experimental lung cancer. *Biomed Pharmacother.* 2012; 66: 474-83.
12. Citraro R, Leo A, Marra R et al. Antiepileptogenic effects of the selective COX-2 inhibitor etoricoxib, on the development of spontaneous absence seizures in WAG/Rij rats. *Brain Res Bull.* 2015; 113: 1-7.
13. Burmester G, Lanas A, Biasucci L et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 818-22.
14. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013; 382: 769-79.
15. 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: 1771-81.
16. van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM et al. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17: 66.
17. Tielemans MM, Eikendal T, Jansen JB et al. Identification of NSAID users at risk for gastrointestinal complications: a systematic review of current guidelines and consensus agreements. *Drug Saf.* 2010; 33: 443-53.
18. Moore RA, Moore OA, Derry S et al. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a metaanalysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 374-79.