

Etofenamat w praktyce klinicznej

Etofenamate in clinical practice

Dr n. med. Katarzyna Sikorska-Siudek

Mazowieckie Centrum Reumatologii i Osteoporozy

WSTĘP

Dolegliwości związane z układem kostno-mięśniowym dotyczą milionów ludzi w każdym wieku. Szacuje się, że 20–33% osób cierpi na schorzenia układu ruchu [1]. Obejmują one choroby stawów, takie jak: choroba zwyrodnieniowa i choroby zapalne stawów, ból pleców i szyi, reumatyzm tkanek miękkich (zapalenie ścięgien, zapalenie kaletki i ból mięśniowo-powięziowy) oraz urazy sportowe. Ból wywołany przez te schorzenia wiąże się z obniżeniem jakości życia, zaburzeniami snu, absencją w pracy, ograniczeniem aktywności fizycznej i społecznej, które przyczynia się do niepełnosprawności.

Głównymi lekami wykorzystywanymi w terapii bólu i zmian zapalnych są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Jest to jedna z najczęściej stosowanych grup leków na świecie, także z uwagi na ich popularność jako leków OTC (*over-the-counter*), dostępnych bez recepty [2]. Podstawą mechanizmu działania NLPZ jest hamowanie aktywności enzymu cyklooksygenazy, a tym samym hamowanie syntezy prostaglandyn i lipidów błon komórkowych.

Cyklooksygenazy występują w dwóch izoformach: COX-1 działającej protekcyjnie na śluzówkę żołądka i COX-2 odpowiadającej za syntezę prostaglandyn w miejscu zapalenia. Działania przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne standardowych NLPZ wynikają z blokowania COX-2, z kolei działania niepożądane (np. zaburzenie przepływu krwi i funkcjonowania trombocytów, uszkodzenie błony ślu-

zowej żołądka) – z blokowania COX-1. Większość klasycznych NLPZ wykazuje aktywność wobec obu izoform, zarówno COX-1, jak i COX-2.

NLPZ to leki, co do których najczęściej są raportowane zdarzenia niepożądane, co jest związane z ich powszechnym stosowaniem. Działania niepożądane skutkują m.in. powikłaniami gastroenterologicznymi, zaostrzeniem niewydolności serca, nieprawidłową kontrolą ciśnienia tętniczego oraz uszkodzeniem funkcji nerek. Skutki uboczne ze strony przewodu pokarmowego występują u ok. 30% pacjentów leczonych nieselektywnymi NLPZ [3]. Poważnym powikłaniem jest krwawienie z przewodu pokarmowego, u 6% pacjentów skutkuje ono zgonem [4].

Z uwagi na liczne działania niepożądane NLPZ i konieczność ograniczenia działania systemowego leków doustnych opracowano preparaty miejscowe. Aplikowane są one w postaci maści, kremu, żelu, aerozolu lub plastra na nieuszkodzoną skórę w miejscu występowania bólu. Zastosowane w miejscu zapalenia osiągają stężenie terapeutyczne w okolicznych tkankach. Stężenie osiągnięte w surowicy jest znacznie niższe, co redukuje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w stosunku do leków podawanych doustnie lub dożylnie. To szczególnie istotne dla osób starszych z wielochorobowością i stosujących wiele różnych leków.

NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWZAPALNE W TERAPII MIEJSCOWEJ

Skuteczność miejscowych NLPZ w chorobie zwyrodnieniowej stawów (szczególnie stawów kolanowych) została dowiedziona w badaniach klinicznych i potwierdzona w metaanalizach badań [5]. Badania porównawcze (typu *head-to-head*) wykazały porównywalną skuteczność stosowania miejscowych leków przeciwzapalnych i leków doustnych przy mniejszej częstotliwości działań niepożądanych tych pierwszych, szczególnie ze strony przewodu pokarmowego. Przy stosowaniu preparatów miejscowych zaobserwowano większą częstość łagodnych reakcji skórnych.

Wykazano, że po podaniu miejscowym stężenie NLPZ w surowicy wynosi 10–15% stężenia po podaniu doustnym; część leku penetruje do stawu i błony maziowej, co wystarcza do osiągnięcia efektu przeciwbólowego. Koncentracja leku w chrząstce stawowej po podaniu miejscowym jest kilkukrotnie większa niż po podaniu doustnym, a w tkankach miękkich (kaletkach stawowych, pochewkach ścięgnistych) nawet kilkadziesiąt razy większa [6].

Skuteczność leczenia miejscowego zależy od stopnia wchłaniania preparatu i stopnia kumulacji substancji czynnej w okolicznych tkankach.

Stosowanie miejscowych leków przeciwzapalnych jako terapii inicjującej, szczególnie w przypadku choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego, rekomendują towarzystwa naukowe, m.in. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Osteoarthritis Research Society International (OARSI), European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO), American College of Rheumatology (ACR).

Mimo dużej liczby preparatów NLPZ podawanych w terapii doustnej, tylko niektóre z nich zostały zarejestrowane do stosowania miejscowego. Nie wszystkie bowiem mają właściwości fizykochemiczne gwarantujące odpowiednią absorpcję i stężenie w tkankach. Aby lek był skuteczny, musi przeniknąć przez naskórek do skóry właściwej. Warstwa rogowa skóry cechuje się dużą lipofilnością, a głębsze warstwy są hydrofilne. Decydujące znaczenie dla skuteczności działania leku miejscowego mają: masa molekularna cząsteczki, lipofilność, hydrofilność oraz zakres wchłaniania aktywnych składników [7]. W leczeniu miejscowym stosowane są: selektywny inhibitor COX-1 – indometacyna, inhibitory COX-1 i COX-2 – diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, naproksen, etofenamat, preferencyjny inhibitor COX-2 – nimesulid. Selektywne inhibitory COX-2 nie mają zastosowania w leczeniu miejscowym.

ETOFENAMAT W TERAPII MIEJSCOWEJ BÓLU

Etofenamat to niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w leczeniu miejscowym na skórę. Ze względu na budowę chemiczną jest zaliczany do pochodnych kwasu antranilowego, tzw. fenamatów.

Wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, podobnie jak pozostałe leki z grupy NLPZ. U podstaw przeciwbólowego i przeciwzapalnego działania etofenamatu leży hamowanie aktywności COX-2 i syntezy prostaglandyn. Ponadto etofenamat hamuje uwalnianie histaminy, enzymów proteolitycznych i hialuronidazy, hamuje aktywność układu dopełniacza, a także działa antagonistycznie względem bradykininy i serotoniny, przez co hamuje proces zapalny oraz redukuje ból.

Etofenamat osiąga maksymalne stężenie we krwi po 12–24 h od zastosowania. W tkankach chorobowo zmienionych osiąga stężenie 5–20 razy większe niż w surowicy. Leczenie zmian zapalnych trwa ok. 3–4 tygodni, a urazów tępych do 2 tygodni [8].

Stosowany miejscowo etofenamat nie wywołuje działań niepożądanych charakterystycznych dla NLPZ podawanych doustnie. Rzadko pojawiają się skórne reakcje

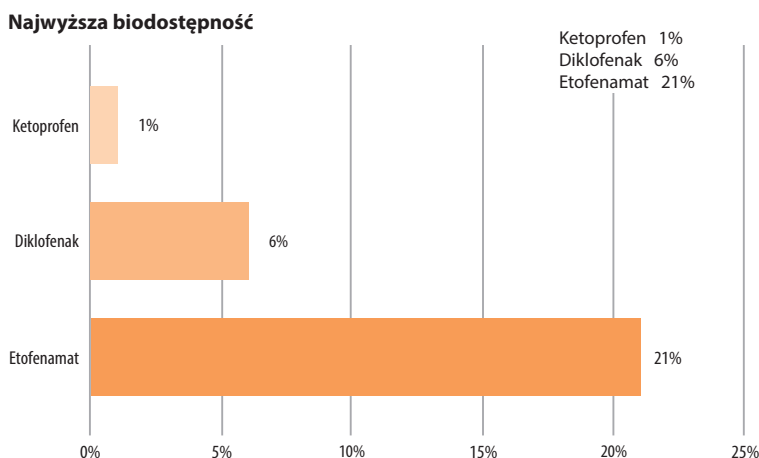
alergiczne, takie jak: wysypka, świąd, rumień czy obrzęk. Po aplikacji preparatu może wystąpić zaczerwienienie skóry.

MIEJSCOWA BIODOSTĘPNOŚĆ ETOFENAMATU

Skuteczność przeciwbólowa etofenamatu wiąże się z jego wysoką biodostępnością. Po podaniu miejscowym wynosi ona ponad 20% w porównaniu z 1–6% po zastosowaniu innych NLPZ. Biodostępność etofenamatu nie zależy od stężenia preparatu (ryc. 1).

Rycina 1.

Porównanie biodostępności etofenamatu z biodostępnością ketoprofenu i diklofenaku (na podstawie [8]).



Budowa cząsteczki etofenamatu (substancja lipofilna z resztą hydrofilową) umożliwia optymalną penetrację preparatu przez skórę i wysokie stężenie leku w chorobowo zmienionych tkankach. Działanie przeciwzapalne łączy się z redukcją bólu [9].

WSKAZANIA DO ZASTOSOWANIA ETOFENAMATU

Urazy **tępe**, takie jak: stłuczenia, skręcenia, naciągnięcia mięśni, naciągnięcia ścięgien i stawów.

Choroba zwyrodnieniowa stawów: kręgosłupa, kolanowych, barkowych.

Reumatyzm pozastawowy: bóle okolicy krzyżowo-lędźwiowej, zmiany tkanek miękkich okołostawowych, tj. zapalenie kaletki maziowej, ścięgien, pochewek ścięgniastych, torebek stawowych (tzw. staw zamrożony), zapalenie nadkłyki [8].

PORÓWNANIE ETOFENAMATU Z POPULARNYMI PREPARATAMI

Pierwsze doniesienia dotyczące etofenamatu opublikowano w 1982 r. [10]. W 1987 r. przeprowadzono badanie pilotażowe wśród pacjentów leczonych etofenamatem. Stwierdzono wówczas wysokie stężenie substancji czynnej w stawie i w tkankach okołostawowych, co warunkowało skuteczne leczenie przeciwbólowe i przeciwzapalne [11].

Jak potwierdzają wyniki badań, etofenamat jest skuteczniejszy w leczeniu bólu mięśni i stawów niż popularny wśród pacjentów diklofenak w żelu [12].

Etofenamat (żel 10%) w porównaniu z preparatem zawierającym diklofenak (żel 1%) bardzo dobrze sprawdził się w terapii urazów sportowych [12]. Skuteczność etofenamatu wykazano w populacji 60 pacjentów (14–61 lat) z urazem stawu skokowego. Podczas tygodniowego leczenia miejscowego zaobserwowano całkowite ustąpienie bólu spoczynkowego u 63,3% chorych leczonych etofenamatem w porównaniu z 24,1% pacjentów używających preparatu z diklofenakiem. Obrzęk kontuzjowanego stawu po terapii etofenamatem zmniejszył się u 43,3% pacjentów, a po terapii diklofenakiem tylko u 13,80%.

Ból podczas ruchu ustąpił u 43,3% pacjentów, bolesność uciskowa u 23,3%, a ograniczenia ruchowe u 56,7% badanych po zastosowaniu etofenamatu. Wartości dla diklofenaku dla tych samych wskaźników wyniosły odpowiednio: 20,7%, 3,5% i 13,8%. Ograniczenia funkcjonalne zniknęły całkowicie u 46,7% pacjentów stosujących etofenamat i u 20,7% stosujących diklofenak (ryc. 2, tab. 1).

Rycina 2.

Wyższa skuteczność od diklofenaku stosowanego miejscowo w leczeniu bólu (na podstawie [12]).

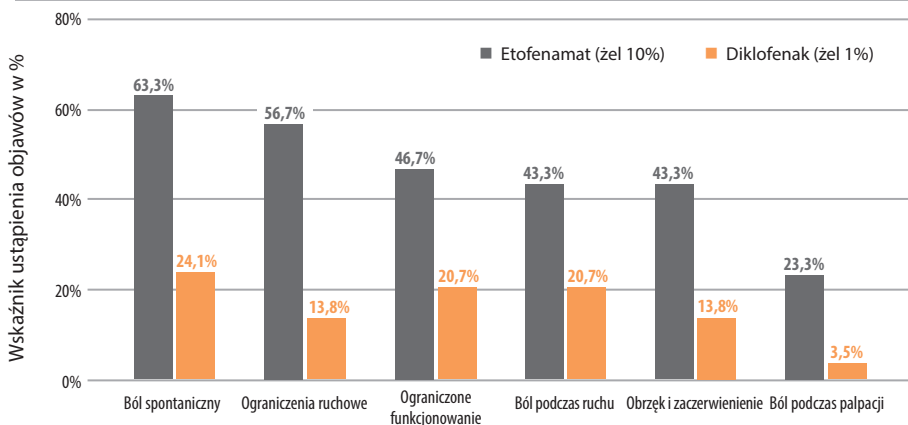


Tabela 1.

Porównanie etofenamatu z diklofenakiem w leczeniu urazów sportowych: wskaźnik skuteczności po 7 dniach terapii (na podstawie [12]).

	Etofenamat 10%	Diklofenak 1%
Ból spontaniczny	63,3%	24,1%
Ograniczenia ruchowe	56,7%	13,8%
Ograniczenie funkcjonalne	46,7%	20,7%
Ból podczas ruchu	43,3%	20,7%
Obrzęk i zaczerwienienie	43,3%	13,8%
Bolesność podczas palpacji	23,3%	3,5%

Analiza badań klinicznych przeprowadzonych w **łączonej** populacji 14 780 pacjentów z urazami sportowymi oraz objawami reumatycznymi potwierdziła bezpieczeństwo i skuteczność etofenamatu w leczeniu miejscowych stanów zapalnych i obrzęków pourazowych. W ocenie skuteczności leczenia brano pod uwagę redukcję bólu samoistnego, bólu podczas ruchu i palpacji oraz redukcję obrzęków [13]. U pacjentów z urazami sportowymi obserwowano przewagę etofenamatu 10% nad diklofenakiem 1% w osiągnięciu ww. punktów końcowych. Profil bezpieczeństwa obu preparatów był podobny. Większa skuteczność etofenamatu w redukcji bólu wynikała najprawdopodobniej z jego lepszej wchłanialności w porównaniu z diklofenakiem (20% vs 6%).

U pacjentów z chorobami reumatycznymi (reumatyzm tkanek miękkich, bóle krzyża, ból w chorobie zwyrodnieniowej) stwierdzono skuteczność etofenamatu w redukcji bólu, obrzęku i w zwiększeniu funkcjonalności stawów. Badania wykazały większą skuteczność etofenamatu w porównaniu z indometacyną, kwasem acetylosalicylowym i w niektórych przypadkach z ketoprofenem [8].

PODSUMOWANIE

Etofenamat jest skutecznym lekiem w miejscowym leczeniu bólu i obrzęku. W badaniach klinicznych wykazano jego skuteczność i bezpieczeństwo zarówno w terapii stanów pourazowych, jak i zapalnych. W porównaniu z popularnymi wśród pacjentów preparatami wykazuje większą skuteczność, co jest związane najprawdopodobniej z budową cząsteczki i wysoką biodostępnością. Leczenie miejscowe

należy polecać szczególnie pacjentom starszym i tym, u których występują przeciwwskazania do leczenia doustnymi NLPZ.

Leczenie miejscowe powinno być pierwszym wyborem w terapii bólu w chorobie zwyrodnieniowej.

Na podstawie analizy dotychczasowych badań można rekomendować etofenamata w leczeniu **łagodnych** urazów sportowych bez przerwania ciągłości skóry (tzw. urazy tępe).

PIŚMIENICTWO

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390: 1211-59. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2).
2. Paulose-Ram R, Hirsch R, Dillon C et al. Frequent monthly use of selected non-prescription and prescription non-narcotic analgesics among U.S. adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005; 14: 257-66.
3. Woron J. Racjonalne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w terapii bólu. <https://www.mp.pl/bol/wytyczne/90989,racjonalne-stosowanie-niesteroidowych-lekow-przeciwzapalnych-w-terapii-bolu> (access: 26.07.2018).
4. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002; 359: 14-22.
5. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 44(3): 253-63.
6. Malec-Milewska M, Jakowicka-Wordliczek J. Przeskórne lub powierzchniowe podawanie leków w terapii bólu. In: Malec-Milewska M, Woron J (ed). *Kompendium leczenia bólu*. Medical Education, Warszawa 2017: 81-98.
7. Komatsu T, Sakaruda T. Comparison of the efficacy and skin permeability of topical NSAID preparations used in Europe. *Eur J Pharm Sci*. 2012; 47(5): 890-5.
8. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=267>.
9. Rannou F, Pelletier J-P, Martel-Pelletier J et al. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 45(4 suppl): S18-S21.
10. Dell HD, Kamp R, Gau W et al. Etofenamate fatty acid esters. An example of a new route of drug metabolism. *Drug Metab Dispos*. 1982; 10(1): 55-60.
11. 4. Międzynarodowe Sympozjum na temat Etofenamatu 18-21 czerwiec 1987, Stresa/Włochy Nowa droga: miejscowe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.
12. Hallmeier B. Efficacy and Tolerability of Etofenamate and Diclofenac in Sports Injuries. *Rheuma*. 1988; 8: 183-6.
13. Daniela O, Marinho S, Pereira A. Clinical efficacy and safety profile of topical etofenamata in the treatment of patients with musculoskeletal disorders: a systematic review. *Pan Ther*. 2020; 9: 393-410.

STRESZCZENIE

Ból jest najczęstszym objawem chorób układu ruchu. Występuje w każdym wieku, przy czym częściej u osób starszych. Terapia bólu wiąże się ze stosowaniem doustnych leków przeciwzapalnych, które mogą wywoływać szereg działań niepożądanych. Alternatywę dla leków doustnych stanowi leczenie miejscowe, szczególnie w bólu po urazach i w początkowym okresie choroby zwyrodnieniowej. Wyjątkową pozycję wśród leków miejscowych zajmuje etofenamat. Jego skuteczność w porównaniu z popularnymi preparatami miejscowymi udowodniono w badaniach klinicznych. Lek jest szczególnie polecany pacjentom starszym lub tym, u których występują przeciwwskazania do leczenia doustnymi NLPZ.

Słowa kluczowe: niesteroidowe leki przeciwzapalne, etofenamat, terapia bólu, choroba zwyrodnieniowa, urazy sportowe

ABSTRACT

Pain is the most frequent symptom of locomotor system-related diseases. It occurs at any age, but more frequently it affects older people. Pain therapy relates to the use of anti-inflammatory oral medicine, which can cause a plethora of side effects. The alternative for oral medicine is a topical treatment, especially for pain caused by injuries and in the early stages of an osteoarthritis. Etofenamate has a unique position among topical medications. Its effectiveness compared to popular topical preparations has been proven in clinical trials. The drug is especially recommended for elderly patients or those with contraindications for the treatment of oral NSAIDs.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, etofenamate, therapy pain, osteoarthritis, sports injuries

Adres autora:

dr n. med. Katarzyna Sikorska-Siudek

Mazowieckie Centrum Reumatologii i Osteoporozy

04-030 Warszawa, ul. Kinowa 19A

e-mail: sikorska@mcro.waw.pl