

Agnieszka Mastalerz-Migas¹, Brygida Kwiatkowska², Maria Majdan³, Maciej Niewada⁴, Barbara Skrzydło-Radomańska⁵, Artur Mamcarz⁶

¹I Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

³Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁴Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁵Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁶III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii II Wydziału Lekarskiego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Etorykoksyb – możliwości zastosowania w praktyce lekarza POZ

Etoricoxib – the possibility of its use in the practice of the general practitioner

Streszczenie

Ból jest nieodłącznym elementem chorób reumatycznych i istotnie pogarsza jakość życia chorych. Dlatego pacjenci z dolegliwościami bólowymi w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS), reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) lub dny moczanowej powinni być skutecznie leczeni przeciwbólowo. Dobór skutecznego i bezpiecznego leku dla pacjenta jest dużym wyzwaniem dla lekarza POZ. Trudności w doborze optymalnego leku dotyczą przede wszystkim pacjentów z wielochorobowością, zwłaszcza starszych, gdyż w tej grupie ryzyko interakcji lekowych i potencjalnych powikłań istotnie wzrasta. U pacjentów z dużym ryzykiem powikłań gastroenterologicznych bądź w przypadku obaw o hepatotoksyczność terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), przy niedużym ryzyku sercowo-naczyniowym, pierwszym wyborem powinny być koksyby, a wśród nich etorykoksyb.

Słowa kluczowe

etorykoksyb, koksyby, cyklooksigenaza COX-2, leczenie bólu, choroba zwyrodnieniowa stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, dna moczanowa

Abstract

Pain is an inherent element of rheumatoid diseases and significantly worsens the quality of life of the patients. Therefore, patients with pain conditions in osteoarthritis (OA), rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis or gout should receive efficient pain management. Selection of an effective and safe drug for the patient is a great challenge for the general practitioner. Difficulties in selecting the best drug apply mainly to patients with comorbidities, especially the elderly because in that group of patients the risk of drug interactions and potential complications is significantly greater. For patients with a high risk of gastroenterological complications or in the case of concerns about hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy, with a low cardiovascular risk, coxibs, including Etoricoxib should be the first-choice drugs.

Key words

Etoricoxib, coxibs, cyclooxygenase COX-2, pain management, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, gout

Wstęp

Ból towarzyszy większości schorzeń reumatycznych i jako objaw istotnie pogarszający jakość życia chorych nie może być lekceważony, a leczenie przeciwbólowe jest nieodłącznym elementem terapii. Podstawową grupą leków stosowanych w leczeniu przeciwbólowym osób z chorobami reumatycznymi są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Etorykoksyb jest doustnym, wybiórczym inhibitorem cyklooksygenazy 2 (COX-2), będącym izoenzymem indukowanym przez stan zapalny, odpowiedzialnym za syntezę prostanoidowych mediatorów bólu, stanu zapalnego i gorączki. Podobnie jak inne koksyby, powoduje on zależne od dawki hamowanie aktywności COX-2, bez wpływu na aktywność cyklooksygenazy 1 (COX-1). Wskazania do stosowania tego leku to: choroba zwyrodnieniowa stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa oraz ból w ataku dny moczanowej.

Po wycofaniu z rynku w 2004 r. rofekoksybu wielu lekarzy miało i ma do dziś obawy przed stosowaniem tej grupy leków u swoich pacjentów. Należy jednak zauważyć, że mimo wspólnej nazwy koksyby istotnie różnią się między sobą parametrami farmakologicznymi, co przekłada się na ich skuteczność i bezpieczeństwo.

Od 2002 r. przeprowadzono przynajmniej 500 badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo etorykoksybu z innymi NLPZ [1].

Etorykoksyb w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS) jest procesem uszkodzenia stawów, w którym rolę odgrywają proces zapalny, uszkodzenia mechaniczne, a także inne czynniki. Może mieć charakter pierwotny lub wtórny. Zły styl życia, otyłość i brak ruchu predysponują do ChZS, która dziś staje się powszechniejsza wśród coraz młodszych osób. Nie ma skutecznych farmakologicznych metod leczenia przyczynowego ChZS. Poprzez zastosowanie leków możemy jedynie zwalczać objawy choroby, czyli działać przeciwbólowo i przeciwzapalnie.

Zgodnie z rekomendacjami *American College of Rheumatology* (ACR) z 2012 r. w leczeniu ChZS stawów rąk należy stosować: miejscowo – NLPZ lub kapsaicynę, doustnie – NLPZ (nieselektywne i selektywne inhibitory COX-2), a w razie braku efektu – tramadol. W chorobie zwyrodnieniowej stawu biodrowego ACR zaleca paracetamol, doustne NLPZ, tramadol oraz dostawowe glikokortykosteroidy [2].

W 2011 r. grupa europejskich ekspertów wydała rekomendacje dotyczące stosowania NLPZ w chorobach reumatycznych. Przed włączeniem NLPZ zalecono zebranie dokładnego wywiadu w kierunku incydentów z górnego odcinka przewodu pokarmowego i ocenę ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych zgodnie z algorytmem *Heart Score* Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. U pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego konieczny jest dodatkowo wywiad w kierunku przyjmowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego, antykoagulantów lub innych leków antyagregacyjnych oraz glikokortykosteroidów stosowanych ogólnie [3].

Należy zwrócić uwagę na problemy związane z leczeniem ChZS według opisanych zaleceń, np. ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza u pacjentów po 65. roku życia z wywiadem przebytych incydentów ze strony przewodu pokarmowego lub po 85. roku życia stosujących powyżej 2 g/dobę paracetamolu), utrudnioną dostępność lub dużą powierzchnię bolących obszarów, co utrudnia lub uniemożliwia terapię miejscową [4].

Poszukując relatywnie bezpiecznej i skutecznej terapii przeciwbólowej w ChZS, warto rozważyć zastosowanie etorykoksybu. Jedna z analiz porównawczych, w której zestawiono stosowanie u chorych na ChZS etorykoksybu w dawce 60 mg/dobę ze stosowaniem ibuprofenu w dawce 2400 mg/dobę oraz placebo, wykazała porównywalną skuteczność etorykoksybu i ibuprofenu (wyższą od placebo). Etorykoksyb charakteryzował się większą skutecznością w zmniejszeniu bólu nocnego w porównaniu z ibuprofenem [5]. W innym badaniu etorykoksyb w dawce 60 mg/dobę wykazał podobną skuteczność i bezpieczeństwo jak celekoksyb w dawce 200 mg/dobę u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych i biodrowych [6]. Analiza porównawcza skuteczności i bezpieczeństwa rocznego stosowania etorykoksybu w dawkach 30, 60 i 90 mg/dobę vs diklofenaku w dawce 150 mg/dobę wykazała podobną skuteczność obu leków, jednak w przypadku etorykoksybu stwierdzono mniejszą liczbę niepożądanych incydentów ze strony przewodu pokarmowego. Ponadto więcej chorych przerwało leczenie z powodu wszystkich działań niepożądanych w grupie przyjmującej diklofenak (11,8%) niż w grupie stosującej najwyższą dawkę etorykoksybu, tj. 90 mg/dobę (6,8%) [7]. Wysoką skutecznością przeciwbólową etorykoksybu na tle innych NLPZ w chorobie zwyrodnieniowej stawów potwierdziły także wyniki badania opublikowane-

go w 2012 r. w „Open Rheumatology Journal”. Etoroksyb przyniósł największą redukcję bólu oraz największą poprawę funkcji stawów w porównaniu z paracetamolem, diklofenakiem, naproksenem, ibuprofenem, celekoksybem i lumirakoksybem [8]. Najnowsza i najobszerniejsza metaanaliza dotycząca skuteczności różnych NLPZ w leczeniu bólu w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego i biodrowego, opublikowana w 2016 r., uwzględniła wyniki 74 badań klinicznych z randomizacją, w których łącznie uczestniczyło 58 556 pacjentów. Wykazała ona, że najskuteczniejszymi lekami w leczeniu bólu u chorych z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego i biodrowego są etoroksyb w dawce 60 mg oraz diklofenak w dawce 150 mg. Diklofenak 150 mg okazał się najskuteczniejszy w poprawie sprawności ruchowej [9].

Etoroksyb w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą zapalną o charakterze autoimmunologicznym, która prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia stawów oraz zmian w narządach wewnętrznych. Charakterystyczne objawy to ból, sztywność i obrzęk stawów rąk i stóp, rzadziej innych stawów. Częstość występowania RZS w populacji ogólnej szacuje się na 0,3–1,5%. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni, a szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia. Reumatoidalne zapalenie stawów może mieć postać serologicznie dodatnią lub ujemną, co oznacza obecność lub brak w surowicy czynnika reumatoidalnego (RF) w klasie IgM i/lub przeciwciał anti-CCP (przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi). Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami *European League Against Rheumatism* (EULAR) leczenie powinno się opierać na ocenie aktywności choroby, progresji zmian strukturalnych, występowania chorób współistniejących i bezpieczeństwa terapii, a jego celem jest remisja lub niska aktywność choroby. Lekiem pierwszego rzutu jest metotreksat. U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania metotreksatu powinno się zastosować leflunomid lub sulfasalazynę (tzw. leki modyfikujące przebieg choroby – LMCh). Podczas rozpoczynania leczenia metotreksatem należy zastosować małe dawki glikokortykosteroidów, przy czym nie należy ich przyjmować dłużej niż 6 miesięcy. Leczenie RZS powinien wdrożyć reumatolog. W przebiegu RZS może okresowo dochodzić do pojawienia się lub zaostrzenia dolegliwości bólo-

wych. Chorzy zgodnie z rekomendacjami powinni zastosować paracetamol jako lek I rzutu, a w przypadku jego nieskuteczności – NLPZ dobrany pod względem bezpieczeństwa i skuteczności. W takim przypadku u części chorych korzystne jest dodanie etoroksybu do podstawowego schematu LMCh, gdyż postępowanie takie istotnie ogranicza ból i poprawia codzienne funkcjonowanie [10–12]. Profil bezpieczeństwa etoroksybu u pacjentów z RZS jest korzystniejszy niż profil bezpieczeństwa diklofenaku, co potwierdziło badanie kliniczne z randomizacją EDGE-II [13].

Etoroksyb w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) to przewlekła, postępująca choroba zapalna należąca do spondyloartropatii osiowych, obejmująca głównie stawy krzyżowo-biodrowe, a także drobne stawy i więzadła międzykręgowe, prowadząca do ich stopniowego usztywniania. Poza zajęciem kręgosłupa w ZZSK obserwuje się również zapalenie przyczepów ścięgniastych, stawów obwodowych oraz innych narządów i układów (zapalenie błony naczyniowej oka, nieswoista zapalna choroba jelit, łuszczyca, zmiany w układzie sercowo-naczyniowym).

Choroba może mieć różny przebieg – stale postępujący albo z remisjami i nawrotami. W patogenezie ZZSK odgrywają rolę m.in. czynniki genetyczne (u większości chorych stwierdza się obecność antygeny HLA-B27). Pierwsze objawy pojawiają się zazwyczaj między 17. a 35. rokiem życia. Na początku występuje tzw. zapalny ból krzyża (ból kręgosłupa w odcinku lędźwiowo-krzyżowym). Ból ten nie ustępuje w spoczynku, występuje w nocy, nasilając się znacznie w drugiej połowie nocy, a zmniejsza się pod wpływem aktywności fizycznej. Często też obserwuje się naprzemienny ból pośladków. Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami ASAS-EULAR najważniejszymi celami terapii są: poprawa jakości życia chorego, kontrola objawów i zapalenia, zapobieganie zmianom strukturalnym oraz utrzymanie jak najdłużej sprawności pacjenta. Optymalna terapia chorych na ZZSK powinna obejmować leczenie nefarmakologiczne i farmakologiczne. Lekami pierwszego rzutu u chorych na ZZSK są NLPZ. Zaleca się przewlekłe stosowanie NLPZ w maksymalnych zarejestrowanych dawkach lub maksymalnych dawkach tolerowanych przez pacjenta. Wykazano bowiem, że NLPZ pełnią funkcję LMCh,

a nie tylko leków przeciwbólowych, wpływając na aktywność choroby i hamując progresję zmian radiologicznych. Ponadto długotrwałe stosowanie NLPZ u tych pacjentów może zmniejszyć ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, a kontynuowanie terapii NLPZ po włączeniu terapii inhibitorem TNF- α zwiększa skuteczność leczenia biologicznego. Dlatego u pacjentów, którzy uzyskali poprawę po NLPZ, zaleca się kontynuowanie leczenia mimo wycofania się objawów [14–17].

Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i leki opioidowe, mogą być stosowane w celu zmniejszenia bólu, jeżeli leczenie przy użyciu NLPZ jest nieskuteczne, przeciwwskazane i/lub nietolerowane. Oprócz leczenia farmakologicznego, pacjent powinien być zachęcany do regularnych ćwiczeń fizycznych.

Jednym z korzystniejszych wyborów spośród NLPZ u pacjentów z ZZSK jest etorykoksyb. W analizie porównawczej rocznego stosowania etorykoksylu i naproksenu u chorych na ZZSK stwierdzono wyższą skuteczność etorykoksylu (w dawkach 90 lub 120 mg/dobę) przy korzystnym profilu bezpieczeństwa etorykoksylu i dobrej tolerancji tego leku [18]. Wysoką efektywność przeciwbólową etorykoksylu u chorych z ZZSK potwierdziła metaanaliza obejmująca wyniki 26 badań klinicznych z łącznym udziałem 3410 pacjentów, u których przez 2–12 tygodni stosowano 20 różnych NLPZ [19]. Etorykoksyb okazał się lekiem najskuteczniej eliminującym dolegliwości bólowe. W innym badaniu dowiedziono, że etorykoksyb jest skuteczny w ZZSK u pacjentów opornych na leczenie innymi, tradycyjnymi NLPZ [20].

Należy pamiętać, że u 5–10% chorych na ZZSK współistnieje nieswoiste zapalenie jelit. U tych pacjentów zastosowanie klasycznych NLPZ z reguły powoduje zaostrzenie choroby, co stanowi przeciwwskazanie do ich stosowania. Wykazano, że etorykoksyb nie powoduje zaostrzenia choroby zapalnej jelit, a pod względem częstości występowania objawów niepożądanych nie różni się istotnie statystycznie od placebo [21–23].

Etorykoksyb w leczeniu ostrego bólu w przebiegu dny moczanowej

U podłoża dny moczanowej leży hiperurykemia, która jest obecnie bardzo częstym zaburzeniem. Szacuje się, że u 20% osób z hiperurykemią rozwinię się dna moczanowa, czyli choroba cechująca się występującymi naprzemiennie napadami ostrego zapalenia stawów i okresami przewlekłego zapalenia wielostawowego. Zapaleniom stawów towarzy-

szy odkładanie się złogów moczanowych w różnych tkankach i narządach oraz uszkodzenie nerek. W ostatnim dwudziestolecu częstość występowania dny podwoiła się i aktualnie choruje na nią 1–2% populacji. Zachorowalność wyraźnie wzrasta z wiekiem. Ból towarzyszący ostremu zapaleniu stawów w przebiegu dny moczanowej jest jednym z najsilniejszych bólów, jakie występują u człowieka. Ostry atak dny zaczyna się przeważnie nagle, bez żadnych zwiastunów. Może być spowodowany niewielkim urazem, spożyciem obfitego posiłku z alkoholem, odwodnieniem, zmęczeniem, infekcją czy zabiegiem chirurgicznym. Pierwszym objawem ostrego zapalenia stawów jest silny ból z obrzękiem i zaczerwienieniem jednego lub wielu stawów, zazwyczaj zaczynający się w nocy. Napadowi często towarzyszy podwyższenie temperatury, stwierdza się też wysokie wartości wskaźników ostrej fazy zapalenia (leukocytoza, OB, CRP, fibrynogen). Z reguły atak mija samoistnie po 7–10 dniach, ale ból odczuwany przez pacjenta jest bardzo silny i uciążliwy.

Według obowiązujących wytycznych ACR i EULAR celem leczenia dny moczanowej jest brak dolegliwości bólowych i uszkodzeń związanych z odkładaniem się kryształów kwasu moczowego. Szczególne miejsce w leczeniu dny zajmują NLPZ, które należy stosować nie tylko podczas ostrych napadów choroby, lecz także pomiędzy atakami, podczas leczenia obniżającego stężenie kwasu moczowego, aby zapobiec napadom dny [24–27].

Jak wynika z przeglądu 22 badań dotyczących stosowania różnych NLPZ, w fazie ostrej dny moczanowej podobną skuteczność wykazują selektywne i nieselektywne inhibitory COX-2, jednak inhibitory selektywne mają istotnie mniej działań niepożądanych [28]. W innym systematycznym przeglądzie piśmiennictwa wykazano, że etorykoksyb wykazuje podobny efekt przeciwbólowy i przeciwzapalny jak indometacyna, diklofenak i naproksen (zarówno w subiektywnej ocenie pacjenta, jak i obiektywnej ocenie lekarza), a przy tym ma mniej działań niepożądanych [29]. Jest to niezwykle istotne, ponieważ dna moczanowa z reguły współwystępuje z zespołem metabolicznym, a u pacjentów starszych jest połączona z wielochorobowością.

Bezpieczeństwo gastroenterologiczne etorykoksylu

Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego są jednymi z najczęstszych skutków ubocznych terapii NLPZ. Do incydentów tych należą: dyspepsje (występujące u 15–25% pacjentów

przyjmujących NLPZ), wrzody trawienne (u 15–30% pacjentów zażywających NLPZ) oraz perforacje i krwawienia z przewodu pokarmowego (ich ryzyko wzrasta 2–6-krotnie u pacjentów stosujących NLPZ). Krwawienie z przewodu pokarmowego jest poważnym powikłaniem leczenia NLPZ (6% krwawień z przewodu pokarmowego kończy się śmiercią pacjenta), jednak niestety w wielu przypadkach u pacjentów nie stwierdza się objawów zapowiadających to powikłanie. Dlatego ważna jest ocena czynników ryzyka, wśród których najważniejsza jest przebyta choroba wrzodowa, zwłaszcza powikłana krwawieniem, oraz zakażenie *Helicobacter pylori*. Przed rozpoczęciem leczenia NLPZ konieczna jest zatem eradykacja *H. pylori* i kontrola skuteczności tej eradykacji [30, 31].

W ocenie ryzyka gastroenterologicznego należy uwzględnić także [32–34]:

- dawkę NLPZ,
- równoczesne stosowanie ASA,
- równoczesne stosowanie antykoagulantów,
- równoczesne leczenie glikokortykosteroidami,
- wiek pacjenta (wiek powyżej 60 lat jest czynnikiem zwiększonego ryzyka),
- spożywanie przez pacjenta alkoholu,
- współwystępowanie ciężkich chorób.

Bezpieczeństwo etorykoksylu i jego wpływ na przewód pokarmowy badano w próbach klinicznych z randomizacją EDGE, EDGE II i MEDAL. Badania te składały się na kompleksowy program badawczy MEDAL. Lekiem porównywanym z etorykoksylu był diklofenak. Łącznie w programie uczestniczyło prawie 35 tys. pacjentów z ChZS i RZS leczonych średnio przez 17,9 miesiąca. Etorykoksylu i diklofenak miały podobną skuteczność w leczeniu zapalenia stawów mierzoną na podstawie globalnej oceny stanu chorobowego i przerwania leczenia z powodu braku skuteczności. Niepożądane objawy kliniczne ze strony przewodu pokarmowego występowały znacznie rzadziej u pacjentów leczonych etorykoksylu w porównaniu z pacjentami leczonymi diklofenakiem. Jednocześnie nie było różnicy w częstości występowania skomplikowanych powikłań. Najważniejszą różnicą pomiędzy grupami badanymi była częstość występowania niepowikłanego owrzodzenia: 0–35/100 pacjentów/rok w przypadku etorykoksylu oraz 0–63/100 pacjentów/rok w przypadku diklofenaku. Stosowanie etorykoksylu wiązało się również ze statystycznie istotnie mniejszą częstością przerywania leczenia z powodu hepatotoksyczności niż stosowanie diklofenaku [35].

Zgodnie z *Charakterystyką produktu leczniczego* gastroenterologicznymi przeciwwskazaniami do stosowania etorykoksylu są: czynna choroba wrzodowa żołądka i/lub dwunastnicy lub krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie błony śluzowej jelit i ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe etorykoksylu

Stosowanie wszystkich NLPZ wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, leki te zwiększają bowiem ciśnienie krwi oraz retencję wody i sodu (co w konsekwencji może prowadzić do zaostrzenia niewydolności serca), a także działają prozakrzepowo i zmniejszają skuteczność stosowanego jednocześnie kwasu acetylosalicylowego (ASA). W przypadku nieselektywnych NLPZ konieczne jest przyjmowanie ASA co najmniej 2 godziny przed NLPZ, inaczej efekt przeciwpłytkowy ASA zostanie istotnie zmniejszony lub wręcz zniesiony. Jest to bardzo duża niedogodność dla pacjentów, którzy najczęściej w momencie bólu nie zachowują należytego odstępu między przyjęciem ASA a NLPZ. Dobrym rozwiązaniem w tej sytuacji jest zastosowanie leku z grupy koksylu, który może być przyjmowany przed ASA lub jednocześnie z nim. Koksylu są bowiem selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy COX-2, podczas gdy ASA hamuje cyklooksygenazę COX-1 [36, 37].

Leki z grupy koksylu zasadniczo uważane są za bardziej szkodliwe dla układu sercowo-naczyniowego niż nieselektywne inhibitory COX-1, choć ostatnie badania z randomizacją nie potwierdzają tej tezy. Omawiany powyżej program MEDAL wykazał w zakresie oceny bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego etorykoksylu i diklofenaku stosowanych w zapaleniu stawów, że częstość występowania ciężkich działań niepożądanych w postaci zmian zakrzepowych w układzie sercowo-naczyniowym oraz śmierci z powodów sercowo-naczyniowych jest porównywalna w grupach leczonych tymi lekami. Stwierdzono, że ryzyko sercowo-naczyniowe związane z zażywaniem etorykoksylu zależy od dawki leku i czasu jego stosowania [38]. Podobny profil bezpieczeństwa etorykoksylu i innych NLPZ potwierdzają także wyniki publikowanych w ostatnich latach kilku metaanaliz i badań obserwacyjnych [39–41]. W jednej z metaanaliz badań z randomizacją, kontrolowanych placebo wykazano, że częstość występowania poważnych objawów niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego u chorych z ChZS

i RZS leczonych etorykoksybem była porównywalna z placebo i naproksenem [42].

Przeciwwskazaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego do stosowania etorykoksylu są: zastoinowa niewydolność serca (klasa II–IV wg NYHA), niekontrolowane nadciśnienie tętnicze z wartością ciśnienia utrzymującą się powyżej 140/90 mm Hg, choroba niedokrwienna serca i choroba tętnic obwodowych i/lub choroba naczyń mózgowych.

Podsumowanie

Etorykoksyl jest korzystną opcją terapeutyczną u pacjentów z ChZS, RZS, ZZSK i dną moczanową, u których występuje niewiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, przy jednocześnie stosunkowo wysokim ryzyku powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Na tle innych NLPZ (niselektywnych i selektywnych inhibitorów COX-2) etorykoksyl wyróżnia się:

- dużą skutecznością działania przeciwbólowego, większą niż celekoksyl i porównywalną z diklofenakiem;
- długim okresem trwania efektu przeciwbólowego po zażyciu leku;
- dobrym profilem bezpieczeństwa ze strony przewodu pokarmowego;
- porównywalnym z innymi NLPZ ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, co potwierdzają aktualne metaanalizy, badania z randomizacją i badania obserwacyjne. Wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego wynikającego z przyjmowania etorykoksylu, tak jak pozostałych NLPZ, jest zależny od dawki leku i czasu jego stosowania;
- możliwością przyjmowania razem z ASA w dawkach kardioprotekcyjnych, bez obawy o osłabienie lub zniesienie działania ASA;
- korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do górnego odcinka przewodu pokarmowego i mniejszą hepatotoksycznością w porównaniu z diklofenakiem.

Piśmiennictwo

1. Croom KF, Siddiqui M. Etoricoxib: a review of its use in the symptomatic treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and acute gouty arthritis. *Drugs* 2009; 69: 1513-1532.
2. Hochberg MC, Altman RD, April KT i wsp. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 465-474.
3. Burmester G, Lanan A, Biasucci L i wsp. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 818-822.
4. Rahme E, Pettitt D, LeLorier J. Determinants and sequelae associated with utilization of acetaminophen versus traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs in an elderly population. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3046-3054.
5. Puopolo A, Boice JA, Fidelholtz JL i wsp. A randomized placebo-controlled trial comparing the efficacy of etoricoxib 30 mg and ibuprofen 2400 mg for the treatment of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15: 1348-1356.
6. Bingham CO 3rd, Sebba AI, Rubin BR i wsp. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies. *Rheumatology* 2007; 46: 496-507.
7. Curtis SP, Bockow B, Fisher C i wsp. Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis over 52-weeks: a double-blind, active-comparator controlled trial [NCT00242489]. *BMC Musculoskelet Disord* 2005; 6: 58-68.
8. Stam W, Jansen J, Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. *Open Rheumatol J* 2012; 6: 6-20.
9. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N i wsp. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 2093-2105.
10. Collantes E, Curtis SP, Lee KW i wsp. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis [ISRCTN25142273]. *BMC Fam Pract* 2002; 3: 10-20.
11. Kvien TK, Greenwald M, Peloso PM i wsp. Do COX-2 inhibitors provide additional pain relief and anti-inflammatory effects in patients with rheumatoid arthritis who are on biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and/or corticosteroids? Post-hoc analyses from a randomized clinical trial with etoricoxib. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16: 26.
12. Bickham K, Kivitz AJ, Mehta A i wsp. Evaluation of two doses of etoricoxib, a COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), in the treatment of Rheumatoid Arthritis in a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2016; 17: 331-342.
13. Krueger K, Lino L, Dore R i wsp. 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: 315-322.
14. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R i wsp. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 978-991.
15. Wanders A, Heijde Dv, Landewé R i wsp. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1756-1765.
16. Smolen JS, Braun J, Dougados M i wsp. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 6-16.
17. Tsai WC, Ou TT, Yen JH i wsp. Long-term frequency use on non-steroidal anti-inflammatory drugs might

- protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: a nationwide case-control study. *Plos One* 2015; 10: e012634.
18. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J i wsp. Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from a 6-month, randomised, open-label study, INFAST Part2. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 108-113.
 19. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C i wsp. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1205-1215.
 20. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1152-1160.
 21. Bae JM, Choo JY, KIM KJ i wsp. Association of inflammatory bowel disease with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Modern Rheumatology* 2017; 27: 435-440.
 22. Ribaldone DG, Fagoonee S, Astegiano M i wsp. Coxib safety in patients with inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *Pain Physician* 2015; 18: 599-607.
 23. Sheth T, Pitchumoni CS, Das KM. Management of musculoskeletal manifestation in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 387891.
 24. Jansen JP, Gaugris S, Choy EH i wsp. Cost effectiveness of etoricoxib versus celecoxib and non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis. *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 323-344.
 25. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP i wsp. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 1431-1446.
 26. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD i wsp. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 1447-1461.
 27. Richette P, Doherty M, Pascual E i wsp. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 29-42.
 28. Kiltz U, Smolen J, Bardin T i wsp. Treat-to target recommendations for gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 632-638.
 29. Croom KF, Siddiqui MA. Etoricoxib. A review of its use in the symptomatic treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and acute gouty arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD010120.
 30. Zhang S, Zhang Y, Liu P i wsp. Efficacy and safety of etoricoxib compared with NSAIDs in acute gout: a systematic review and a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 151-158.
 31. Schlansky B, Hwang JH. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. *Gastroenterol* 2009; 44 Suppl 19: 44-52.
 32. 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.
 33. Peura DA, Lanza FL, Gostout CJ i wsp. The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: preliminary findings. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 924-928.
 34. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS i wsp. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1502-1517.
 35. Laine L, Curtis SP, Cryer B i wsp. Assessment of upper gastrointestinal safety of 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* 2007; 369: 465-473.
 36. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA i wsp. 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: 1771-1781.
 37. Farkouh ME, Greenberg JD, Jeger RV i wsp. Cardiovascular outcomes in high risk patients with osteoarthritis treated with ibuprofen, naproxen or lumiracoxib. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 764-770.
 38. Wilner KD, Rushing M, Walden C i wsp. Celecoxib Does Not Affect the Antiplatelet Activity of Aspirin in Healthy Volunteers. *J Clinical Pharmacol* 2002; 42: 1027-1030.
 39. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S i wsp. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: c7086.
 40. Bhalra N, Emberson J, Merhi A i wsp.; 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: 769-779.
 41. van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM i wsp. 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.
 42. De Vecchis R, Baldi C, Di Biase G i wsp. Cardiovascular risk associated with celecoxib or etoricoxib: a meta-analysis of randomized controlled trials which adopted comparison with placebo or naproxen. *Minerva Cardioangi* 2014; 62: 437-448.

Adres do korespondencji:

dr hab. Agnieszka Mastalerz-Migas
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. Syrokomi 1
51-141 Wrocław
e-mail: agnieszka.migas@gmail.com

Artykuł powstał we współpracy z Sandoz.
ETOR/006/11-2017