

Agnieszka Kurbiel¹, Magdalena Kocot-Kępska^{1,2}, Anna Przekłasa-Muszyńska^{1,2}

¹Poradnia Leczenia Bólu, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

²Zakład Badania i Leczenia Bólu, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

Ketoprofen i etorykoksyb w leczeniu bólu ostrego w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej

Ketoprophen and etoricoxib in acute pain treatment in primary care settings

Streszczenie

Aktualna definicja bólu podkreśla wielowymiarowość oraz subiektywność doznania bólowego, co przekłada się na indywidualizację leczenia pacjenta z bólem. Ból ostry odgrywa rolę ostrzegawczo-obronną i stanowi fizjologiczną reakcję na szkodliwy bodziec. Jednak u części chorych, przy braku właściwego leczenia bólu ostrego, może dochodzić do chronifikacji bólu, może rozwinąć się zjawisko sensytyzacji ośrodkowej. U chorego z bólem ostrym zaleca się multimodalne leczenie bólu, co oznacza równoczesne stosowanie różnych metod analgetycznych: farmakoterapii, metod anestetycznych, psychologicznych i neuromodulacyjnych. Podstawę nowoczesnej farmakoterapii stanowi właściwy dobór analgetyku w zależności od nasilenia i patomechanizmu bólu. W każdym rodzaju bólu receptorowego (nocyceptywnego) skuteczne są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W artykule omówiono dwa wybrane NLPZ różniące się profilem farmakologicznym: ketoprofen, należący do klasycznych nieselektywnych inhibitorów cyklooksygenaz, oraz etorykoksyb, selektywny inhibitor cyklooksygenazy 2. W opracowaniu przedstawiono szereg badań potwierdzających skuteczność obu substancji w leczeniu bólu ostrego. Wybór właściwego leku z grupy NLPZ powinien opierać się na danych

Abstract

The current definition of pain emphasises its multidimensionality and subjectivity, which translates into the individualisation of treatment of pain patients. Acute pain plays a warning and defensive role and is defined as a physiological reaction to noxious stimuli. In some patients with inappropriate acute pain treatment, pain chronification and central sensitisation may occur. Multimodal pain treatment is recommended in acute pain, which means simultaneous application of various analgesic methods: pharmacotherapy, anaesthetic, psychological, and neuromodulation methods. The principle of modern pharmacotherapy is the optimal selection of analgesics, depending on the pain intensity and pain pathomechanism. In any type of receptor (nociceptive) pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs are effective. The article discusses two selected non-steroidal anti-inflammatory drugs that differ in their pharmacological profile: ketoprofen, belonging to classical non-selective cyclooxygenase inhibitors, and etoricoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor. The paper presents a series of studies confirming the effectiveness of both substances in acute pain treatment. The choice of the appropriate NSAID should be based on data on its efficacy and the risk of side effects; therefore, the drug should be chosen individually for each patient, depending on pain

dotyczących jego skuteczności i ryzyka działań niepożądanych. Dlatego należy wybierać leki z tej grupy indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od natężenia bólu, istniejących lub potencjalnych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia działań ubocznych i możliwych interakcji z lekami stosowanymi z powodu innych schorzeń.

Słowa kluczowe

ból ostry, leczenie bólu, niesteroidowe leki przeciwzapalne, etorykoksyb, ketoprofen

Wstęp

Ból definiowany jest jako przykre doznanie związane z aktualnie występującym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek, z komponentem czuciowym, emocjonalnym, poznawczym oraz socjalnym. Ta aktualizacja definicji bólu zaproponowana została przez Międzynarodowe Towarzystwo Badań Bólu (IASP) w 2016 r. i podkreśla wielowymiarowy oraz subiektywny charakter doznania, jakim jest ból, co w konsekwencji powinno się przekładać na indywidualizację leczenia pacjenta z bólem [1–3].

Ból ostry odgrywa rolę ostrzegawczo-obronną, jest sygnałem istniejącego zagrożenia i objawem choroby. Definiowany jest jako normalna, przewidywalna reakcja fizjologiczna na szkodliwy bodziec chemiczny, termiczny lub mechaniczny związany z zabiegiem operacyjnym, urazem lub ostrym schorzeniem. Powstaje w wyniku podrażnienia receptorów obwodowych zakończeń nerwowych przez bodźce nocycceptywne (mechaniczne, chemiczne, termiczne). Ból receptorowy może mieć charakter somatyczny lub trzewny, z komponentem zapalnym lub bez [4].

U części chorych, w pewnych rodzajach bólu ostrego, przy braku optymalnego leczenia może dochodzić do przejścia bólu ostrego w ból przewlekły (czyli chronifikacji bólu). Zjawisko to może wystąpić, kiedy ból pooperacyjny, pourazowy, ból po pólpaściu czy ból krzyża nie jest właściwie leczony [5]. Czynniki sprzyjające procesowi chronifikacji bólu u ludzi można podzielić na: czynniki neurobiologiczne (np. zaburzone mechanizmy kontroli bólu), czynniki socjologiczne (np. płęć żeńska, starszy wiek, wysoki poziom lęku, depresja) i czynniki związane z charakterystyką bólu ostrego (duże nasilenie bólu, długi czas trwania bólu, duży stopień uszkodzenia tkanek, częste epizody bólu ostrego) [6]. Proces chronifikacji bólu u ludzi opiera się na naturalnej neuropla-

intensity, existing or potential factors increasing the risk of side effects, and possible interactions with drugs used for other conditions.

Key words

acute pain, pain treatment, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, etoricoxib, ketoprofen

styczności układu nerwowego i ma charakter maladaptacyjny, czyli nieprawidłowy. Początkowo obejmuje zmiany czynnościowe w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), takie jak zwiększenie wrażliwości i obniżenie pobudliwości receptorów obwodowych i neuronów OUN (sensytyzacja obwodowa i ośrodkowa). Początkowo zmiany te są odwracalne, ale przy braku odpowiedniego leczenia bólu ostrego dochodzi do zmian strukturalnych w obrębie układu nerwowego, utrwalających zjawisko sensytyzacji ośrodkowej. W sytuacji, gdy dojdzie już do zmian strukturalnych, leczenie bólu przetrwałego jest znacznie trudniejsze, wymaga podejścia wielokierunkowego, a mimo to nie zawsze udaje się zmniejszyć jego nasilenie i przynieść oczekiwaną ulgę. Dlatego tak ważne jest wczesne i skuteczne leczenie epizodów bólu ostrego [7].

Sensytyzacja ośrodkowa polega na zmianie funkcji połączeń neuronalnych na poziomie rdzenia i ponadrdzeniowym (np. przez uaktywnienie nieczynnych połączeń synaptycznych) na skutek nasilonej impulsacji z tkanek obwodowych. Efektem tych zmian jest szybsze dośrodkowe przewodzenie i wzmocnienie bodźca bólowego, co klinicznie objawia się wydłużeniem czasu trwania, nasileniem, zwiększeniem obszaru odczuwanego bólu i nadwrażliwością na bodźce bólowe i niebólowe. Zjawisko sensytyzacji ośrodkowej sprawia, że ból przewlekły nie jest już ściśle związany z obecnością czy stopniem nasilenia obwodowej stymulacji bólowej. Z tego powodu normalny bodziec niebólowy może być nieprawidłowo zinterpretowany przez OUN jako ból [2].

W przypadku przewidywalnego ostrego bólu, np. pooperacyjnego, postępowanie powinno się rozpocząć jeszcze przed zabiegiem, co ma na celu zapobieganie bólom ostremu [8]. Prawidłowe uśmierzanie bólu pooperacyjnego zmniejsza ryzyko jego

chronifikacji [9]. W przypadku bólu ostrego niemożliwego do przewidzenia (uraz, ostre schorzenie) konieczne jest natychmiastowe zastosowanie metod uśmierzenia bólu, zarówno farmakologicznych, jak i niefarmakologicznych, by zmniejszyć ryzyko chronifikacji bólu [6, 7].

Skuteczne leczenie pacjenta z bólem rozpoczyna się od właściwej oceny klinicznej [1, 3, 8].

Elementy oceny klinicznej pacjenta z bólem przedstawiono na rycinie 1. Prawidłowo zebrany wywiad oraz historia choroby pacjenta wraz z oceną badań dodatkowych i badaniem fizykalnym pozwala na ustalenie patomechanizmu i rodzaju bólu, a następnie wdrożenie odpowiedniego leczenia.

Nowoczesna farmakoterapia chorego z bólem opiera się na dwóch zasadach [1–3]: doboru analgetyku w zależności od nasilenia bólu oraz doboru analgetyku na podstawie mechanizmu powstawania bólu. Do oceny nasilenia bólu i monitorowania skuteczności leczenia wykorzystywana jest 11-stopniowa numeryczna skala bólu (*numerical rating scale* – NRS), w której 0 oznacza brak bólu, wynik 1–3 oznacza ból łagodny, 4–6 ból umiarkowany, 7–8 silny, 9–10 bardzo silny (ryc. 2) [1, 3, 8]. Leczenie pacjenta z bólem jest właściwe wtedy, gdy nasilenie doznań bólowych (w spoczynku i ruchu) jest mniejsze lub równe 3 [3, 8]. U chorego z bólem ostrym zaleca się multimodalne leczenie bólu, co oznacza jednoczesne stosowanie różnych metod analgetycznych: farmakoterapii, metod anestetycznych, psychologicznych i neuromodulacyjnych [1, 3].

W każdym rodzaju bólu receptorowego (nocyceptywnego) skuteczne są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), które wykazują m.in. działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne.

Ich główny mechanizm analgetyczny polega na hamowaniu, poprzez wpływ na cyklooksygenazy (COX), syntezy prostaglandyn, w tym prostaglandyny E₂, która indukuje ból i obrzęk. Prostaglandyny, które powstają w uszkodzonych i zmienionych zapalnie tkankach, powodują obniżenie progu pobudliwości nocycceptorów, uwrażliwiając je na działanie innych mediatorów, czego następstwem jest pojawianie się bólu i nadwrażliwości w miejscu uszkodzenia. Podkreśla się również znaczenie prostaglandyn, uwalnianych przez działanie stymulacji bólowej na poziomie rdzenia kręgowego, w rozwoju ośrodkowej sensytyzacji [4, 10].

Obecnie wiadomo, że istnieją dwie formy cyklooksygenazy:

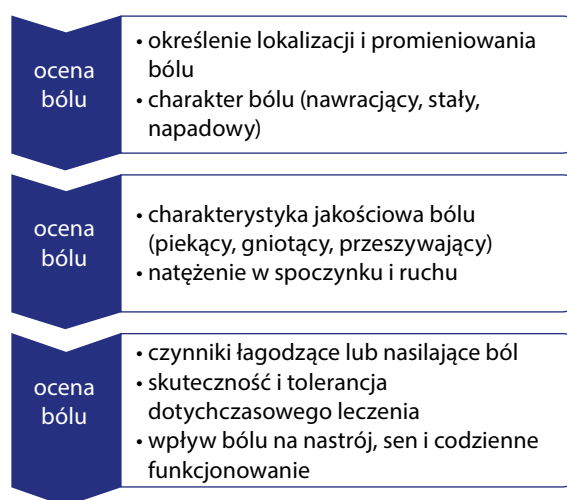
- COX-1 – występuje w organizmie w warunkach fizjologicznych, odpowiada m.in. za ochronę

śluzówki przewodu pokarmowego, przepływ nerkowy, wydalanie sodu i wody przez nerki, agregację płytek i skurcz naczyń,

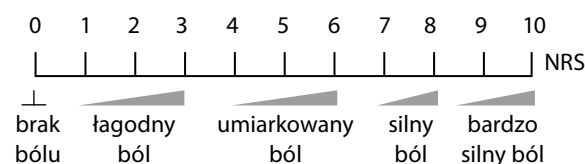
- COX-2 – występuje w organizmie w warunkach fizjologicznych, odpowiada m.in. za wydzielanie reniny w nerkach, gojenie ran i owrzodzeń, funkcjonowanie układu rozrodczego u kobiet, metabolizm kości, produkcję prostacykliny w śródbłonku naczyniowym. Występuje także w formie indukowanej – odpowiada za powstawanie stanu zapalnego, bólu i gorączki, bierze udział w patofizjologii choroby Alzheimerera i nowotworów.

Ze względu na zdolność hamowania poszczególnych form cyklooksygenazy NLPZ można sklasyfikować jako:

- selektywne inhibitory COX-1 – ketorolak, kwas acetylosalicylowy (ASA), indometacyna,
- klasyczne inhibitory COX – ibuprofen, naproksen, diklofenak, ketoprofen (stosunek hamowania COX-2/COX-1 wynosi 0,5–3),
- preferencyjne inhibitory COX-2 – meloksykam, nimesulid (stosunek hamowania COX-2/COX-1 wynosi ok. 10–20),
- selektywne inhibitory COX-2 – celekoksyb (ok. 30-krotnie silniej hamuje COX-2 niż COX-1), etorikoksyb (ok. 106 razy silniej hamuje COX-2 niż COX-1) [4, 10].



Rycina 1. Elementy oceny klinicznej pacjenta z bólem [1, 3, 6]



Rycina 2. Skala numeryczna [1, 3, 6]

Za działania niepożądane związane ze stosowaniem NLPZ odpowiedzialne jest przede wszystkim zahamowanie COX-1, natomiast efekt przeciwzapalny jest rezultatem zahamowania COX-2 [5, 10].

W sytuacji gdy natężenie bólu nie przekracza 4 w skali NRS, zaleca się stosowanie analgetyków nieopiodowych. Mogą one być stosowane w monoterapii, a przy większym natężeniu bólu powinny być składnikami analgezji multimodalnej, w tym w skojarzeniu z opioidami [6]. Łączne zastosowanie pozwala na zmniejszenie całkowitej dawki analgetyków opiodowych (o 20–40%), czego bezpośrednim następstwem jest zmniejszenie objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów [10]. Łączenie leków o różnych patomechanizmach działania (np. słabych opioidów z NLPZ lub paracetamolem) daje efekt synergizmu hiperaddycyjnego – podanie dwóch lub większej liczby leków daje większy efekt niż suma działań poszczególnych składników. Warto pamiętać, że NLPZ – w przeciwieństwie do opioidów – nie powodują depresji ośrodka oddechowego, sedacji oraz nie spowalniają motoryki przewodu pokarmowego i nie upośledzają funkcji pęcherza moczowego [4, 10].

Ketoprofen

Ketoprofen to silny NLPZ, dla którego stosunek siły hamowania COX-2 do COX-1 wynosi 0,5–3. W ostatnim czasie wykazano, że mechanizm przeciwzapalnego działania NLPZ może być związany także z zahamowaniem ekspresji indukowanej izoforny syntazy tlenu azotu (enzymu ściśle związanego z rozwojem stanu zapalnego w uszkodzonych tkankach), hamowaniem czynnika jądrowego NF- κ B (reguluje proces transkrypcji genowej prozapalnych cytokin) i aktywacją lipoksyn (endogennych mediatorów przeciwzapalnych) [11]. Ketoprofen wykazuje dodatkowo zdolność do hamowania przechodzenia leukocytów przez ścianę naczyń do miejsca zapalenia w tkankach. Hamuje też aktywność elastazy wydzielanej przez neutrofile w miejscu zapalenia. Działanie przeciwbólne ketoprofenu trwa do 8 godz., choć lek ten charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania w osoczu ($T_{1/2}$ wynosi 2 godz.). Długi czas działania może mieć związek z aktywacją przez ketoprofen (także deksketoprofen) nadrdzeniowych szlaków cholinergicznym, które mogą odgrywać istotną rolę w antynocyceptywnym efekcie działania analgetyków nieopiodowych. Ketoprofen wpływa również na receptory układu serotonergicznego, uczestnicząc w aktywacji szlaków antynocyceptywnych, w których serotonina odgrywa kluczową rolę

[12]. Wykazano, że NLPZ, w tym ketoprofen, mogą zwiększać uwalnianie β -endorfin [4, 10, 13]. Ketoprofen wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu bólu receptorowego (nocyceptywnego) o charakterze zapalnym, somatycznym i trzewnym (np. kolka nerwowa) [11].

Na polskim rynku farmaceutycznym dostępne są preparaty na receptę w postaci kapsułek i tabletek doustnych, roztworu do wstrzykiwania, żelu do stosowania miejscowego, płynu do natryskiwania na skórę i czopków. Ketoprofen dostępny jest również jako lek wydawany bez recepty (*over the counter* – OTC) w postaci kapsułek doustnych 50 mg, którego bez konsultacji z lekarzem nie należy stosować dłużej niż przez 5 dni. Maksymalna dawka dobowo ketoprofenu wynosi 200 mg [13]. Wskazania rejestracyjne dla ketoprofenu obejmują leczenie objawowe zwyrodnieniowych i zapalnych chorób reumatycznych oraz łagodzenie niektórych zespołów bólowych o umiarkowanym nasileniu. Wskazany jest również do stosowania w bólu pooperacyjnym i pourazowym w postaci roztworu do wstrzykiwania dożylnie (*i.v.*) [13].

W terapii bólu ostrego i pooperacyjnego ketoprofen i deksketoprofen (obok paracetamolu i metamizolu) rekomendowane są jako leki pierwszego wyboru w zależności od patomechanizmu oraz lokalizacji bólu, po uwzględnieniu przeciwwskazań do stosowania i ograniczeń [4, 8]. Obecnie są jedynymi NLPZ, które można podać drogą dożylną, co skutkuje szybkim początkiem działania i 100-procentową biodostępnością [11].

Ketoprofen stosowany pozajelitowo może być podawany przez ratowników medycznych. Obecnie jest to jeden z najczęściej stosowanych w praktyce leków [11]. Według zaleceń postępowania w ostrym bólu pooperacyjnym ketoprofen (obok innych NLPZ, w tym koksycybów) jest zalecany [8]:

- przy urologicznych zabiegach endoskopowych, artroskopiach, zabiegach w obrębie skóry i tkanki podskórnej,
- przed i po operacji przepukliny pachwinowej, cholecystektomii laparoskopowej, appendektomii laparoskopowej, strumektomii, tonsilektomii, mastektomii, laparotomii,
- po torakotomii i po protezoplastyce stawu biodrowego.

Gaskell i wsp. w swojej pracy wykazali, że dla ketoprofenu stosowanego w leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego u dorosłych w postaci doustnej, w dawce 50 mg, NNT (*number needed to treat* – liczba pacjentów, u których trzeba zastosować dany lek, aby u jednego z nich uzyskać dany efekt kli-

niczny) dla 50-procentowej ulgi w bólu wynosi 2,9, przy czym nie zarejestrowano poważnych zdarzeń niepożądanych [14].

Z badań porównujących skuteczność przeciwbólową ketoprofenu w dawce 50–200 mg na dobę z ibuprofenem w dawce 600–1800 mg na dobę lub diklofenakiem w dawce 75–150 mg na dobę wynika, że ketoprofen wykazuje najwyższą skuteczność analgetyczną w zespołach bólowych (m.in. bólu mięśniowo-szkieletowym, bólu pooperacyjnym, bólu pourazowym) o umiarkowanym i dużym nasileniu [15]. Systemowo stosowane NLPZ mogą powodować wiele działań niepożądanych, natomiast miejscowe stosowanie m.in. ketoprofenu pozwala na lokalne złagodzenie bólu przy zminimalizowanym ryzyku wystąpienia objawów niepożądanych ze względu na osiągnięte bardzo niskie stężenia systemowe [16]. Zgodnie z zaleceniami European League Against Rheumatism, Osteoarthritis Research Society International oraz National Institute for Health and Care Excellence NLPZ (obok paracetamolu w postaci doustnej) stosowane miejscowo są lekami pierwszego wyboru w chorobie zwyrodnieniowej, szczególnie w bólu w obrębie stawu kolanowego i stawów ręki [17–20].

Derry i wsp. w badaniach u pacjentów z ostrym bólem mięśniowo-szkieletowym porównywali skuteczność ketoprofenu stosowanego miejscowo (w postaci żelu) z diklofenakiem (w postaci plastra) i ibuprofenem (w postaci żelu). Wykazali, że ketoprofen cechuje się najniższym NNT – 2,5, dla diklofenaku i ibuprofenu NNT wynosi odpowiednio 3,2 i 3,9 [21].

W analizie oceniającej skuteczność leków przeciwbólowych stosowanych miejscowo, m.in. w ostrych stanach bólowych, takich jak skręcenia lub zwichnięcia, wykazano, że dla ketoprofenu w postaci żelu zmniejszenie bólu o co najmniej połowę w ciągu tygodnia uzyskano u 72% stosujących ketoprofen vs 33% otrzymujących placebo, a NNT wynosiła średnio 2,5 [22].

Liczba prac dotyczących bezpieczeństwa stosowania ketoprofenu w populacji osób starszych jest ograniczona. W badaniu opublikowanym w 1989 r. (w grupie 20 tys. pacjentów, średni wiek 72 lata), w którym pacjenci geriatryczni stosowali ketoprofen o przedłużonym uwalnianiu w dawce 200 mg raz dziennie przez jeden miesiąc, obserwowano działania niepożądane u 15,3% badanych, a w 4,5% przypadków doprowadziły one do zaprzestania leczenia. Najczęstsze działania niepożądane dotyczyły przewodu pokarmowego – 13,5% wszystkich pacjentów. Nie stwierdzono związku między występowaniem działań nie-

pożądanych a wiekiem lub czasem stosowania ketoprofenu [23].

Bezpieczeństwo ketoprofenu

W międzynarodowym projekcie badawczym SOS (*the Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Project*), którego celem była m.in. ocena ryzyka wystąpienia powikłań gastroenterologicznych i sercowo-naczyniowych w odniesieniu do poszczególnych NLPZ, wykazano, że ryzyko względne [przedstawiane jako iloraz szans (*odds ratio* – OR)] wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca i hospitalizacja z powodu niewydolności serca, dla ketoprofenu było stosunkowo niskie i wynosiło odpowiednio 1,12 i 1,04, w porównaniu z innymi NLPZ. Wartość OR dla powikłania w postaci udaru niedokrwienego mózgu była najniższa spośród wszystkich porównywanych NLPZ i wynosiła 0,93 [24]. Ketoprofen nie hamuje przeciwplatekowej aktywności ASA [25], dlatego u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, ale z małym ryzykiem gastroenterologicznym w przypadku konieczności stosowania ASA powinno się preferować ketoprofen lub celekoksyb [26].

Analiza włoskiej bazy danych dotyczących działań niepożądanych podczas stosowania nieselektywnych NLPZ wykazała, że skorygowany iloraz szans dla zdarzeń żołądkowo-jelitowych w przypadku ketoprofenu wynosi 1,3 i jest porównywalny z ibuprofenem i mniejszy niż w przypadku diklofenaku [27].

Etorykoksyb

Z grupy NLPZ w leczeniu bólu ostrego i pooperacyjnego stosowane są również wybiórcze inhibitory COX-2. W Polsce obecnie dostępne są doustne postaci celekoksybu i etorykoksybu, których ogólny korzystny profil bezpieczeństwa i skuteczności został potwierdzony w badaniach klinicznych.

Etorykoksyb hamuje COX-2 ok. 106 razy silniej niż COX-1, przez co minimalnie hamuje syntezę prostaglandyn żołądkowych oraz nie wpływa na aktywność COX-1 w płytkach krwi. Dodatkowo wykazano, że etorykoksyb może hamować hiperalgezę ośrodkową u osób z chorobą zwyrodnieniową stawów (ChZS) [28]. U zwierząt laboratoryjnych stwierdzono działanie przeciwnowotworowe etorykoksybu [29, 30], a także efekt przeciwdrgawkowy [31].

Etorykoksyb w postaci tabletek doustnych w dawkach 30 mg, 60 mg i 90 mg, może być stosowany jeden raz dziennie. Przyjmowany na czczo daje szybszy efekt przeciwbólowy. Po podaniu doust-

nym jest dobrze wchłaniany. Całkowita dostępność biologiczna wynosi ok. 100%. Stężenie maksymalne w osoczu występuje po ok. 1 godz. Stan stacjonarny osiągnąć jest w ciągu 7 dni przyjmowania preparatu w dawce 120 mg raz na dobę. Etorykoksyb metabolizowany jest w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, a następnie wydalany przez nerki. Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku [32].

Wskazania rejestracyjne obejmują objawowe leczenie ChZS, reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz leczenie bólu i objawów stanu zapalnego stawów w ostrej fazie dny moczanowej u osób powyżej 16. roku życia. Etorykoksyb może być stosowany również w krótkotrwałym leczeniu bólu o nasileniu umiarkowanym związanego ze stomatologicznym zabiegiem chirurgicznym u osób powyżej 16. roku życia [32].

Koksyby zalecane są przed zabiegiem (jako analgezja z wyprzedzeniem, przed wystąpieniem bodźca wywołującego ból ostry) i po prostatektomii radykalnej (jako jedyne NLPZ) oraz po protezoplastyce stawu kolanowego i po operacjach odbytu [8].

Stosowanie etorykoksytu w leczeniu ostrego zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej

Wyniki badań klinicznych wykazały podobną skuteczność przeciwbólową i przeciwzapalną w leczeniu ostrego zapalenia stawu w przebiegu dny moczanowej etorykoksytu stosowanego przez 8 dni w dawce 120 mg na dobę, indometacyny 150 mg na dobę, diklofenaku 150 mg na dobę i prednizolonu 35 mg na dobę, przy lepszym profilu bezpieczeństwa etorykoksytu niż pozostałych leków [33].

W metaanalizie van Durme i wsp. dotyczącej stosowania NLPZ w ostrej dnie moczanowej wykazano, że selektywne inhibitory COX-2 i nieselektywne NLPZ mogą być równie korzystne, chociaż inhibitory COX-2 wywołują znacznie mniej zdarzeń niepożądanych i powikłań żołądkowo-jelitowych [34]. W ostrym napadzie dny moczanowej u osób powyżej 16. roku życia zalecana dawka etorykoksytu wynosi 120 mg raz na dobę, maksymalnie przez 8 dni [32].

Stosowanie etorykoksytu w krótkotrwałym leczeniu bólu o umiarkowanym nasileniu po stomatologicznych zabiegach chirurgicznych u osób powyżej 16. roku życia

Analiza Cochrane 6 badań klinicznych dotyczących stosowania etorykoksytu w ostrym bólu pooperacyjnym wykazała, że NNT etorykoksytu w dawce

120 mg na dobę dla 50-procentowej ulgi w bólu wynosi 1,8, a w badaniach dotyczących bólu ostrego w stomatologii NNT jest niższe i wynosi 1,6. Tak niski wskaźnik NNT (najniższy w porównaniu z innymi NLPZ) świadczy o dużej skuteczności analgetycznej leku. Pojedyncza dawka etorykoksytu skutecznie uśmierza ból ostry, przy porównywalnym z placebo ryzyku wystąpienia objawów niepożądanych [35]. W badaniach klinicznych prowadzonych u osób z ostrym bólem po zabiegu stomatologicznym wykazano, że skuteczność przeciwbólowa etorykoksytu w dawce 90 mg lub 120 mg na dobę jest podobna do ibuprofenu w dawce 1800 mg na dobę oraz większa niż paracetamolu z kodeiną w dawce 600/60 mg na dobę. Odczuwalna ulga w bólu występowała średnio po 28 min od zastosowania etorykoksytu [36].

Według charakterystyki produktu leczniczego etorykoksytu po stomatologicznym zabiegu chirurgicznym powinien być stosowany w dawce 90 mg na dobę, maksymalnie przez 3 dni [32].

Zastosowanie etorykoksytu w dawce 120 mg przed operacją poprawiało jakość analgezji pooperacyjnej, zmniejszało zapotrzebowanie na analgetyki (w tym opioidowe), a także hamowało produkcję cytokin prozapalnych, zmniejszając nasilenie hiperalgezji obwodowej i ośrodkowej [37–39]. Dlatego podanie etorykoksytu w premedykacji przed zabiegiem chirurgicznym jako element analgezji multimodalnej, ze względu na niskie ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego oraz układu krzepnięcia, może stanowić opcję terapeutyczną w przypadku optymalizacji uśmierzania ostrego bólu pooperacyjnego [40].

Zastosowanie etorykoksytu w innych wskazaniach, pozarejestracyjnych

Ból ostry z układu mięśniowo-szkieletowego

Maquirriain i Kokalj [41] w badaniu prowadzonym u kulturystów z ostrym stanem zapalnym ścięgna Achillesa wykazali, że etorykoksyb stosowany w dawce 120 mg na dobę przez 7 dni był podobnie skuteczny jak diklofenak 100 mg na dobę, przy mniejszym ryzyku wystąpienia objawów niepożądanych.

Bolesne miesiączkowanie

W badaniach klinicznych etorykoksyb stosowany w dawce 120 mg na dobę lepiej niż ibuprofen w dawce 1800 mg na dobę zmniejszał nasilenie bólu w ciągu pierwszych 6 godz. od zastosowania, przy porównywalnej, dobrej tolerancji [42]. W niektórych krajach europejskich etorykoksyb jest za-

rejestrowany także do stosowania w bolesnym miesiączkowaniu.

Bezpieczeństwo etorykoksybu

Analiza van Walsem i wsp. [43] wykazała, że ryzyko wystąpienia poważnych objawów ze strony przewodu pokarmowego jest najniższe dla etorykoksybu, niższe niż dla diklofenaku, celekoksybu, naproksenu i ibuprofenu.

Wyniki programu MEDAL, zaprojektowanego w celu oceny ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych podczas leczenia selektywnym NLPZ – etorykoksybem – w porównaniu z klasycznym NLPZ – diklofenakiem – wskazują, że pacjenci leczeni etorykoksybem mają podobne ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych jak leczeni diklofenakiem [44].

Walker i wsp. w swoim badaniu wykazali większą ogólną częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z nadciśnieniem tętniczym i zaprzestaniem leczenia z tego powodu dla etorykoksybu niż dla diklofenaku [45]. Z tego powodu w opinii polskich ekspertów etorykoksyby jest przeciwwskazany u chorych z nieprawidłowo kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, utrzymującym się powyżej 140/90 mm Hg [46].

Najczęstsze objawy niepożądane, które mogą wystąpić w czasie leczenia etorykoksybem, to objawy ze strony przewodu pokarmowego (dyspepsja, ból nadbrzusza, nudności i biegunki) oraz ze strony układu krążenia (wzrost CTK i obrzęki obwodowe). Jednak ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych przy krótkotrwałym stosowaniu etorykoksybu (np. w bólu ostrym) jest porównywalne z placebo [32].

Podsumowanie

Podstawą bezpiecznego i skutecznego leczenia pacjentów z bólem ostrym jest znajomość patomechanizmu powstawania bólu oraz wiedza na temat profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego stosowanych leków. Wybór odpowiedniego leku powinien maksymalizować korzyści i minimalizować zagrożenia związane ze stosowaniem analgetyków oraz uwzględniać:

- rodzaj i natężenie bólu,
- istniejące lub potencjalne czynniki ryzyka działań niepożądanych,
- możliwe interakcje lekowe,
- wiek i stan zdrowia pacjenta,
- choroby współistniejące,
- skuteczność i bezpieczeństwo dotychczas stosowanych analgetyków,
- preferencje pacjenta.

Systemowo stosowane NLPZ mogą powodować wiele działań niepożądanych, m.in:

- ze strony przewodu pokarmowego – przez blokowanie COX-1, które powoduje spadek prostanoidów i ich funkcji cytoprotekcyjnej,
- ze strony układu krążenia – przez blokowanie COX-2, które powoduje wzrost ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych,
- ze strony OUN, nerek, wątroby.

Do grupy wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych związanych ze stosowaniem NLPZ należą pacjenci z incydentami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie (zawał serca, udar, nadciśnienie tętnicze), powyżej 75. roku życia, z cukrzycą oraz palący papierosy [4, 16].

Przeciwwskazaniem do stosowania NLPZ są [4, 10, 16]:

- okres ciąży i karmienia piersią,
- poważne schorzenia nerek w wywiadzie,
- poważne schorzenia wątroby w wywiadzie,
- aktywna choroba wrzodowa lub wysokie ryzyko choroby wrzodowej.

W populacji geriatrycznej NLPZ należy stosować bardzo ostrożnie, kiedy bezpieczniejsze metody zawiodą. Zawsze powinno się rozważyć bilans korzyści i ryzyka, mając na uwadze, że długoterminowe stosowanie niesie ze sobą większe ryzyko powikłań dotyczących przewodu pokarmowego, nerek, układu sercowo-naczyniowego i OUN w tej grupie wiekowej. W związku z tym u osób starszych NLPZ powinny być stosowane zawsze z inhibitorami pompy protonowej (PPI) lub mizoprostolem, przez krótki okres i pod warunkiem ścisłego monitorowania terapii [47, 48].

Zgodnie z zaleceniami ekspertów w każdej grupie wiekowej NLPZ jako leki przeciwbólne powinny być stosowane w najniższej skutecznej dawce i możliwie najkrócej [4, 7, 46]. Należy również pamiętać o efekcie pułapowym – stosowanie wyższych dawek niż zalecane i łączenie NLPZ nie zwiększa efektu analgetycznego, natomiast zwiększa ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych: krwawienia z przewodu pokarmowego (OR = 3,5), hepatotoksyczności (OR = 6,0), nefrotoksyczności (OR = 7,7) [4, 10, 49, 50].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne wchodzi w interakcje z wieloma lekami. Najpoważniejsze interakcje zachodzą z pochodnymi kumaryny. Jest to związane z wysokim powinowactwem NLPZ do białek krwi i wypieraniem z tych połączeń doustnych antykoagulantów, co może prowadzić do wzrostu ryzyka krwawień. Przy równoczesnym stosowaniu NLPZ i leków z grupy inhibitorów wy-

chwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) w wyniku zahamowania wychwyty serotoniny w płytkach również wzrasta ryzyko krwawień [4, 10]. Podczas jednoczesnego stosowania ASA w dawkach przeciwpłytkowych oraz takich NLPZ, jak: ibuprofen, naproksen, piroksydam, dochodzi do osłabienia działania przeciwpłytkowego ASA oraz do wzrostu ryzyka wystąpienia krwawień.

Polscy eksperci w terapii bólu ostrego zdecydowanie zalecają analgezję multimodalną ukierunkowaną na zmniejszenie zapotrzebowania na opioidy lub rezygnację z ich stosowania, której elementem jest podawanie NLPZ pod warunkiem braku przeciwwskazań [8].

Wybór odpowiedniego leku z grupy NLPZ ma kluczowe znaczenie ze względu na skuteczność terapii przeciwbólowej i możliwe działania niepożądane, zwłaszcza jeśli konieczne jest długotrwałe stosowanie leku [4, 10].

Obecnie dostępne NLPZ, różniące się między sobą profilem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym, pozwalają na racjonalną i bezpieczną terapię bólu ostrego, również w grupie osób obciążonych schorzeniami sercowo-naczyniowymi i gastroenterologicznymi.

Epizod bólu ostrego może ustąpić samoistnie, lecz przy niekorzystnych czynnikach może dochodzić do progresji bólu, zmian neuroplastycznych w układzie nocycepcji i utrwalenia patologii, a wtedy ból z objawu staje się chorobą sam w sobie, dlatego nie należy lekceważyć żadnego epizodu bólu ostrego [2].

Piśmiennictwo

- Dobrogowski J, Wordliczek J, Szczudlik A i wsp. Zasady stosowania silnie działających opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego – przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. *Ból* 2015; 3: 9-30.
- Kocot-Kępska M, Zajączkowska R, Dobrogowski J, Przeklasa-Muszyńska A. Ból przewlekły – koncepcja leczenia w oparciu o mechanizm powstawania. *Ból* 2018; 1: 42-49.
- Wordliczek J, Kotlińska-Lemieszek A, Leppert W. Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwory – zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii. *Ból* 2017; 18: 11-53.
- Woroń J. Nieopiodowe leki przeciwbólowe w leczeniu bólu. W: *Kompedium leczenia bólu*. Malec-Milewska M, Woron J (red.). Medical Education, Warszawa 2017: 23-41.
- Wordliczek J, Dobrogowski J. Mechanizmy powstawania bólu. W: *Leczenie bólu*. Wordliczek J, Dobrogowski J (red.). PZWL, Warszawa 2017: 1-16.
- Morlion B, Coluzzi F, Aldington D i wsp. Pain chronification: what should a non-pain medicine specialist know? *Curr Med Res Opin* 2018; 34: 1169-1178.
- Coluzzi F, Fornasari D, Pergolizzi J, Romualdi P. From acute to chronic pain: tapentadol in the progressive stages of this disease entity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 1672-1683.
- Misiołek H, Zajączkowska R, Daszkiewicz A i wsp. Postoperative pain management – 2018 consensus statement of the Section of Regional Anaesthesia and Pain Therapy of the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy, the Polish Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the Polish Association for the Study of Pain and the National Consultant in Anaesthesiology and Intensive Therapy. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2018; 50: 173-199.
- Young Casey C, Greenberg MA, Nicassio PM i wsp. Transition from acute to chronic pain and disability: a model including cognitive, affective, and trauma factors. *Pain* 2008; 134: 69-79.
- Wordliczek J, Woron J, Dobrogowski J. Nieopiodowe leki przeciwbólowe. W: *Leczenie bólu*. Wordliczek J, Dobrogowski J (red.). PZWL, Warszawa 2017: 30-36.
- Woron J. Ketoprofen w farmakoterapii bólu – dlaczego warto go stosować? *Gazeta Farmaceutyczna* 2017; 11: 19-22.
- Diaz-Reval MI, Ventura-Martinez R, Deciga-Campos M i wsp. Evidence for a central mechanism of action of S-(+)-ketoprofen. *Eur J of Pharmacology* 2004; 483: 241-248.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Ketonal.
- Gaskell H, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5: CD007355.
- Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L i wsp. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systemic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatology* 2013; 31: 731-738.
- Przeklasa-Muszyńska A. NLPZ – czy mamy nowe dane odnoszące się do grupy leków o ugruntowanej pozycji w praktyce lekarskiej. Aspekt bezpieczeństwa gastroenterologicznego. *Ból* 2018; 19, numer specjalny.
- Zhang W, Doherty M, Leeb BF i wsp. Eular evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 377-388.
- Fernandes L, Hagen BK, Bijlsma JW i wsp. EULAR recommendations for non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1125-1135.
- Alindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC i wsp. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee arthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 363-388.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. NICE clinical guidelines 177. Osteoarthritis: care and management in adults. *NICE* 2014; 177: 1-36.
- Derry S, Moore RA, Gaskell H i wsp. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 6: CD007402.

22. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA i wsp. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5: CD008609.
23. Le Loet X. Safety of Ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20,000 patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 1989; 83: 21-27.
24. SOS Final Report. www.sos-nsaids-project.org
25. Hohlfeld T, Saxena A, Schrör K. High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs – pharmacological mechanisms and clinical relevance. *Thromb Haemost* 2013; 109: 825-833.
26. Samborski W, Niklas A, Filipiak KJ i wsp. Niesteroïdowe leki przeciwwzapalne a powikłania sercowo-naczyniowe i gastroenterologiczne – algorytm wyboru. *Choroby Serca i Naczyn* 2017; 14: 238-247.
27. Rafaniello C, Ferrajolo C, Sullo MG i wsp. Risk of gastrointestinal complications associated to NSAID, low-dose aspirin and their combinations: results of a pharmacovigilance reporting system. *Pharmacol Res* 2016; 104: 108-114.
28. Moss P, Benson HA, Will R, Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2017; 25: 1781-1791.
29. Ghanghas P, Jain S, Rana C, Sanyal SN. Chemoprevention of colon cancer through inhibition of angiogenesis and induction of apoptosis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2016; 35: 273-289.
30. Nadda N, Vaish V, Setia S, Sanyal SN. Angiostatic role of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib (MK0663) in experimental lung cancer. *Biomed Pharmacother* 2012; 66: 474-483.
31. Citraro R, Leo A, Marra R i wsp. 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.
32. Charakterystyka Produktu Leczniczego Kostarox.
33. Navarra S, Rubin BR, Yu Q i wsp. Association of baseline disease and patient characteristics with response to etoricoxib and indomethacin for acute gout. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1685-1691.
34. van Durme C, Wechalekar M, Buchbinder R i wsp. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD010120.
35. Clarke R, Derry S, Moore RA. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5: CD004309.
36. Daniels SE, Bandy DP, Christensen SE i wsp. Evaluation of the dose range of etoricoxib in an acute pain setting using the postoperative dental pain model. *Clin J Pain* 2011; 27: 1-8.
37. Boonriong T, Tangtrakulwanich B, Glabglay P i wsp. Comparing etoricoxib and celecoxib for preemptive analgesia for acute postoperative pain in patients undergoing arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2010; 11: 246.
38. Renner B, Walter G, Strauss J i wsp. Preoperative administration of etoricoxib in patients undergoing hip replacement causes inhibition of inflammatory mediators and pain relief. *Eur J Pain* 2012; 16: 838-848.
39. Puura A, Puolakka P, Rorarius M i wsp. Etoricoxib premedication for post-operative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 688-693.
40. Kocot-Kępska M. Etorikoksyb – nowe możliwości leczenia bólu. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii. *Reumatologia News* 2017; 3: 179-186.
41. Maquirriain J, Kokalj A. Management of acute Achilles tendinopathy: effect of etoricoxib on pain control and leg stiffness. *Georgian Med News* 2013; 222: 36-43.
42. Yu Q, Zhu X, Zhang X i wsp. Etoricoxib in the treatment of primary dysmenorrhea in Chinese patients: a randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1863-1870.
43. 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.
44. 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.
45. Walker C. Are all oral COX-2 selective inhibitors the same? A consideration of Celecoxib, Etoricoxib, and Diclofenac. *Int J Rheumatol* 2018; 2018: 1302835.
46. Kwiatkowska B, Majdan M, Mastalerz-Migas A i wsp. Status of etoricoxib in the treatment of rheumatic diseases. Expert panel opinion. *Reumatologia* 2017; 55: 290-297.
47. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1331-1346.
48. Makris UE, Abrams RC, Gurland B, Reid MC. Management of persistent pain in the older patient a clinical review. *JAMA* 2014; 312: 825-836.
49. Coxib and Traditional NSAIDs Trialists 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.
50. Whittle BJ. COX-1 and COX-2 products in the gut: the therapeutic impact of COX-2 inhibitors. *Gut* 2000; 47: 320-325.

Adres do korespondencji:

Ilek. med. Agnieszka Kurbiel
 Poradnia Leczenia Bólu
 Szpital Uniwersytecki w Krakowie
 ul. Śniadeckich 10
 31-531 Kraków
 e-mail: akurbiel@su.krakow.pl