

ETORYKOKSYB – WSPÓLNY MIANOWNIK DLA FARMAKOTERAPII CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ, REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW, ZESZTYWNIĄJĄCEGO ZAPALENIA STAWÓW KRĘGOSŁUPA ORAZ DNY MOCZANOWEJ

¹Interdyscyplinarna Akademia Medycyny Praktycznej, Warszawa

²Specjalistyczne Centrum Reumatologii i Osteoporozy, Rheuma Medicus, Warszawa

WSTĘP

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są stosowane powszechnie, a u pacjentów z zapalnymi chorobami stawów i chorobą zwyrodnieniową stawów są rekomendowane do stosowania przewlekłego [1, 2]. W związku z tym niezmiernie istotne jest upowszechnienie szczegółowych informacji dotyczących bezpieczeństwa poszczególnych preparatów. Przy doborze terapii lekarz powinien uwzględnić nie tylko skuteczność stosowanego leku, lecz także ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Optymalny wybór NLPZ stanowi więc jedną z najtrudniejszych decyzji podejmowanych w codziennej praktyce klinicznej zarówno przez reumatologów, jak i lekarzy rodzinnych.

Leki z grupy NLPZ różnią się między sobą profilem działania na różne izoformy cyklooksygenazy COX-1 i COX-2. Działanie terapeutyczne NLPZ związane jest przede wszystkim z zahamowaniem COX-2, indukowanej w trakcie procesów zapalnych, podczas gdy większość działań niepożądanych, przede wszystkim dotyczących przewodu pokarmowego, zależy od inhibicji konstytutywnej COX-1 [3].

Najpoważniejszą obawą związaną ze stosowaniem NLPZ pozostają wciąż powikłania gastroenterologiczne, w tym uszkodzenie górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego, zapalenie błony śluzowej, nadżerki, owrzodzenia i enteropatie [4]. Dzięki zastosowaniu selektywnych inhibitorów COX-2 w znacznym stopniu udało się ograniczyć częstość tych powikłań. Zahamowanie syntezy prostaglandyn prowadzi do podwyższenia oporu naczyniowego, zmniejszenia perfuzji nerkowej, obniżenia przesączania kłębuszkowego oraz retencji sodu [5]. Te mechanizmy patofizjologiczne odpowiadają za powikłania sercowo-naczyniowe, podwyższone ciśnienie tętnicze, nasilenie niewydolności serca, zwiększone ryzyko wystąpienia zawału serca i udaru mózgu. Wśród częstych działań niepożądanych NLPZ należy pamiętać również o ryzyku uszkodzenia wątroby, podwyższonej aktywności

enzymów wątrobowych [6] oraz rzadko występujących powikłaniach, takich jak martwica hepatocytów czy ostra niewydolność wątroby [7]. Przy rozpoczynaniu terapii NLPZ należy rozważyć również możliwość uszkodzenia nerek prowadzącego do ich niewydolności, hiperkaliemii, martwicy brodawek nerkowych lub śródmiąższowego zapalenia nerek [8]. U niektórych pacjentów obserwuje się skórne reakcje uczuleniowe, pokrzywkę alergiczną, reakcje fototoksyczne, związane z zahamowaniem COX-1 [9]. Do rzadkich powikłań należą m.in. objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego [10] oraz toksyczny wpływ na szpik.

ETORYKOKSYB A UKŁAD KRĄŻENIA

W ostatnich kilkunastu latach do leczenia zostały wprowadzone selektywne inhibitory COX-2 (koksyby), które zaprojektowano tak, aby zmniejszyć ryzyko powikłań żołądkowo-jelitowych, a jednocześnie zachować siłę działania tradycyjnych, nieselektywnych NLPZ. Pierwsze wprowadzone na rynek leki (rofekoksyb i waldekoksyb) zwiększały ryzyko powikłań naczyniowych i z tego powodu zostały wycofane [11]. Kolejno wprowadzane koksyby zostały więc poddane wnikliwym badaniom oceniającym ryzyko działań niepożądanych. Etorokoksyb, coraz szerzej dostępny na polskim rynku selektywny inhibitor COX-2, charakteryzuje się zdecydowanie korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Lek ten znacząco redukuje ryzyko powikłań gastroenterologicznych w porównaniu z nieselektywnymi inhibitorami COX, natomiast częstość powikłań naczyniowych w trakcie jego przewlekłego stosowania jest porównywalna z diklofenakiem. Niezwykle istotnych informacji dostarczył przeprowadzony w latach 2002–2006 wieloośrodkowy, randomizowany program kliniczny MEDAL (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term programme*) [12] obejmujący 34 701 pacjentów po 50. roku życia (41% ≥ 65 lat), w tym pacjentów obciążonych wcześniejszymi powikłaniami naczyniowymi (24 913 chorych na chorobę zwyrodnieniową stawów

i 9787 chorych na reumatoidalne zapalenie stawów). Czas terapii NLPZ wynosił średnio 18 miesięcy (SD 11,8). W grupie leczonej etorykoksybem stwierdzono 320, a w grupie leczonej diklofenakiem 323 incydenty zakrzepowo-zatorowe, określając częstość powikłań naczyniowych w obu grupach odpowiednio na 1,24 i 1,30 na 100 pacjentolat, a współczynnik ryzyka na 0,95 (95% CI 0,81–1,11) dla etorykoksybu w porównaniu z diklofenakiem.

Ponieważ jednym z mechanizmów patofizjologicznych zwiększających ryzyko naczyniowe może być indukowane przez NLPZ podwyższone ciśnienie tętnicze, dodatkowej analizie poddano zmiany wartości ciśnienia tętniczego w trakcie leczenia etorykoksybem bądź diklofenakiem [13]. Największe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych obserwowano u pacjentów z wyjściowo podwyższonymi wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego ($p < 0,001$). Ryzyko zwiększało się również u osób z wyjściowo obniżonymi wartościami ciśnienia rozkurczowego. Niewielkie zmiany wartości ciśnienia obserwowane w trakcie leczenia NLPZ nie miały istotnego wpływu na częstość tych powikłań. Nie stwierdzono różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do częstości incydentów zakrzepowo-zatorowych, natomiast w grupie leczonej etorykoksybem obserwowano większą częstość niewydolności serca. Przeprowadzona w latach 2000–2010 analiza elektronicznych baz danych systemów opieki zdrowotnej z czterech krajów europejskich (Holandia, Włochy, Niemcy i Wielka Brytania) wykazała, że stosowanie 7 tradycyjnych NLPZ (diklofenak, ibuprofen, indometacyna, ketorolak, naproksen, nimesulid i piroksydam) oraz 2 selektywnych inhibitorów COX-2 (etorykoksyb i rofekoksyb) wiąże się ze zwiększonym o ok. 24% ryzykiem niewydolności serca wymagającej hospitalizacji [14]. Ryzyko było zróżnicowane w zależności od stosowanego leku (iloraz szans wynosił od 1,16 dla naproksenu do 1,83 dla ketorolaku) i wzrastało proporcjonalnie do zastosowanej dawki.

U pacjentów z obciążeniami kardiologicznymi należy więc z dużą ostrożnością zalecać NLPZ, niezależnie od rodzaju preparatu, unikając ich stosowania u osób z niewydolnością serca.

ETORYKOKSYB A PRZEWÓD POKARMOWY

Selektywne inhibitory COX-2 mogą stać się natomiast lekami z wyboru w przypadku obciążeń gastroenterologicznych. W badaniu EDGE-II (*etoricoxib vs diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness trial*) [15] obejmującym 4086 chorych na reumatoidalne zapalenie stawów od 50. roku życia, randomizowanych do leczenia etorykoksybem 90 mg/dobę lub diklofenakiem 2 × 75 mg, powikłania gastroenterologiczne były powodem przerwania terapii NLPZ u 6,9% pacjentów leczonych diklofenakiem (mimo jednocześnie stosowanych inhibitorów pompy protonowej) i tylko u 4,3% pacjentów leczonych etorykoksybem. Najczęstszym powodem przerywania terapii z przyczyn gastroenterologicznych były pojawiające się w trakcie stosowania diklofenaku dolegliwości bólowe brzucha i zapalenie błony śluzowej

żołądka oraz obserwowane w badaniach laboratoryjnych podwyższenie aktywności aminotransferaz ALT i AST. Zarówno powikłania gastroenterologiczne, jak i powikłania wątrobowe znacznie rzadziej stwierdzano u pacjentów leczonych etorykoksybem.

Etorykoksyb wykazuje dużą przewagę również nad innymi tradycyjnymi NLPZ, takimi jak ibuprofen czy naproksen, w odniesieniu do działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego, obejmujących m.in. chorobę wrzodową, krwawienia i perforacje [16]. Częstość występowania działań niepożądanych w przypadku etorykoksybu określono na 1,24% vs 2,48% w przypadku innych NLPZ ($p < 0,001$).

Również we wcześniej omówionym badaniu MEDAL [12] częstość powikłań gastroenterologicznych była znacznie mniejsza w przypadku etorykoksybu w porównaniu z diklofenakiem [0,67 vs 0,97 na 100 pacjentolat, współczynnik ryzyka wynosił 0,69 (0,57–0,83)]. Nie wykazano jednak istotnej przewagi etorykoksybu nad diklofenakiem w zapobieganiu powikłaniom dotyczącym dolnego odcinka przewodu pokarmowego [17].

ETORYKOKSYB W TERAPII

Główne wskazania do stosowania etorykoksybu obejmują objawowe leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów oraz reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), przerywanie napadów dny moczanowej.

Etorykoksyb wykazuje bardzo wysoką skuteczność przeciwbólową. W grupie pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów jednorazowa dawka dobowo 30 mg wykazywała skuteczność porównywalną z ibuprofenem 2400 mg w trzech dawkach podzielonych, dawka 60 mg odpowiadała diklofenakowi w dawce 150 mg lub naproksenowi 1000 mg w dwóch dawkach podzielonych. Wysoka skuteczność etorykoksybu utrzymywała się również w czasie długotrwałej, 4–5-letniej terapii [18–20].

U chorych na RZS krótkotrwałe (8–12 tygodni) leczenie objawowe etorykoksybem wykazywało nie tylko istotnie wyższą skuteczność w porównaniu z placebo, lecz także wyższą [21] lub porównywalną z naproksenem [22] czy diklofenakiem w pełnej dawce dobowej (badania MEDAL i EDGE II) [12, 15].

Etorykoksyb u chorych na RZS był dobrze tolerowany, znacząco rzadziej niż diklofenak powodował zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych ALT i AST [15]. Wyniki tego badania mogą mieć istotne znaczenie w podejmowaniu decyzji terapeutycznej dotyczącej wyboru NLPZ u pacjentów z RZS.

Badania kliniczne u chorych na ZZSK wskazują na wyższą efektywność etorykoksybu w dawce 90 mg/dobę w porównaniu z naproksenem 1000 mg/dobę [23]. Metaanalizy badań przeprowadzonych w grupach chorych na ZZSK wskazują na wyższą skuteczność etorykoksybu w redukcji bólu w porównaniu z celekoksybem, ketoprofenem czy tenoksykamem [24]. Zastosowanie etorykoksybu u chorych na ZZSK nieodpowiadających na tradycyjne NLPZ, kwalifikowanych wstępnie do leczenia biologiczne-

go, pozwoliło uzyskać znaczącą poprawę kliniczną i obniżenie laboratoryjnych wskaźników stanu zapalnego już po 4 tygodniach terapii u 46% pacjentów, utrzymującą się w dłuższej obserwacji u 33% pacjentów [25]. Eterykoksyby należy więc rozważać jako istotną opcję terapeutyczną również u chorych opornych na inne NLPZ.

Najwyższa dobową dawkę eterykoksybu (120 mg) była stosowana w badaniach klinicznych pacjentów z ostrymi napadami dny moczanowej. Wykazywała ona skuteczność przeciwzapalną i przeciwbólową porównywalną z indometacyną w dawce 50 mg 3 razy dziennie, przy czym eterykoksyby wyróżniał się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa i znacznie lepszą tolerancją [26, 27].

PODSUMOWANIE

Wysoka kliniczna skuteczność eterykoksybu potwierdzona w dobrze zaprojektowanych, dużych badaniach klinicznych obejmujących szerokie spektrum jednostek chorobowych oraz ograniczenie działań niepożądanych z przewodu pokarmowego sprawia, że stanowi on nowoczesną, korzystną i bezpieczną opcję terapeutyczną.

PIŚMIENNICTWO

- Braun Jv, Van Den Berg R, Baraliakos X i wsp. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 896-904.
- Jordan K, Arden N, Doherty M i wsp. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145-1155.
- FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *New Engl J Med* 2001; 345: 433-442.
- Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1491-1502.
- Bleumink GS, Feenstra J, Sturkenboom MC, Stricker BHC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and heart failure. *Drugs* 2003; 63: 525-534.
- Boelsterli UA. Diclofenac-induced liver injury: a paradigm of idiosyncratic drug toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 192: 307-322.
- Garcia Rodríguez LA, Williams R, Derby LE i wsp. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994; 154: 311-316.
- Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 588-598.
- Kowalski ML, Makowska J, Blanca M i wsp. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 2011; 66: 818-829.
- Hoppmann RA, Peden JG, Ober SK. Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: aseptic meningitis, psychosis, and cognitive dysfunction. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1309-1313.
- Sun SX, Lee KY, Bertram CT, Goldstein JL. Withdrawal of COX-2 selective inhibitors rofecoxib and valdecoxib: impact on NSAID and gastroprotective drug prescribing and utilization. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1859-1866.
- 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.
- Krum H, Swergold G, Gammaitoni A i wsp. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cardiovasc Ther* 2012; 30: 342-350.
- Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C i wsp. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016; 354: i4857.
- 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.
- Ramey DR, Watson DJ, Yu C i wsp. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 715-722.
- Laine L, Curtis SP, Langman M i wsp. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology* 2008; 135: 1517-1525.
- Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C i wsp. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology* 2002; 41: 1052-1061.
- Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE i wsp. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 49-58.
- Puopolo A, Boice J, Fidelholtz J 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.
- Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR i wsp. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1623-1630.
- Collantes E, Curtis SP, Lee KW i wsp. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis [ISRCTN25142273]. *BMC Family Practice* 2002; 3: 10.
- 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.
- 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.
- Gratacós J, Moreno M-LM, Font P i wsp. Etoricoxib in ankylosing spondylitis: is there a role for active patients refractory to traditional NSAIDs? *Clin Exp Rheum* 2016; 34: 94-99.
- Schumacher Jr HR, Boice JA, Daikh DI i wsp. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002; 324: 1488-1492.
- Rubin BR, Burton R, Navarra S i wsp. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 598-606.

