

Etorykoksyb i diklofenak w bólu zapalnym

Etoricoxib and diclofenac for inflammatory pain

dr n. med. Maja Copik

Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

SELEKTYWNOŚĆ WOBEC COX I SIŁA DZIAŁANIA PRZECIWZAPALNEGO

Podstawowym mechanizmem działania NLPZ jest hamowanie cyklooksygenazy i zmniejszenie syntezy prostaglandyn uczestniczących w powstawaniu bólu, obrzęku i innych objawów procesu zapalnego [4]. COX-1 pełni przede wszystkim funkcje fizjologiczne, m.in. uczestniczy w ochronie błony śluzowej przewodu pokarmowego i prawidłowej funkcji płytek krwi. COX-2 jest natomiast w większym stopniu indukowana w miejscu zapalenia.

Etorykoksyb należy do wysoko selektywnych inhibitorów COX-2. W badaniach eksperymentalnych wykazano zdecydowanie większe powinowactwo do COX-2 niż do COX-1 [3]. Diklofenak również preferencyjnie hamuje COX-2, jednak jego oddziaływanie na COX-1 jest wyraźnie większe.

Z punktu widzenia działania przeciwzapalnego obie cząsteczki są skuteczne. Różnica zaczyna nabierać znaczenia wtedy, gdy zwrócimy uwagę na konsekwencje równoczesnego zahamowania COX-1. Ograniczenie syntezy prostaglandyn

ochronnych błony śluzowej przewodu pokarmowego zwiększa ryzyko nietolerancji oraz powikłań gastroenterologicznych. Wysoka selektywność etorykoksylu pozwala zatem zachować działanie przeciwzapalne przy mniejszym wpływie na mechanizmy zależne od COX-1 [3, 5].

DZIAŁANIE WYKRACZAJĄCE POZA OBWODOWE ZAHAMOWANIE PROSTAGLANDYN

Mechanizm działania NLPZ jest bardziej złożony niż samo ograniczenie produkcji prostaglandyn w miejscu zapalenia. Ma to znaczenie szczególnie w przewlekłym bólu, w którym wraz z komponentem obwodowym mogą występować mechanizmy sensytyzacji ośrodkowej.

Etorykoksyl był oceniany pod kątem dystrybucji do ośrodkowego układu nerwowego. U pacjentów po operacjach ortopedycznych stwierdzano obecność leku w płynie mózgowo-rdzeniowym [6]. W badaniach u chorych z bolesną chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego wykazano ponadto zmiany parametrów ilościowej oceny bólu wskazujące na ograniczenie komponenty ośrodkowej [7]. Wyniki te nie oznaczają oczywiście, że etorykoksyl należy traktować jako lek przeznaczony do leczenia bólu pierwotnie ośrodkowego, ale wskazują, że jego efekt przeciwbólowy nie musi ograniczać się wyłącznie do miejsca zapalenia.

Diklofenak również posiada pozaprostaglandynowe mechanizmy działania. W badaniach opisywano m.in. wpływ na migrację leukocytów do miejsca zapalenia oraz mechanizmy związane z receptorem NMDA [1]. W przypadku obu preparatów dodatkowe mechanizmy mogą zatem częściowo tłumaczyć zróżnicowaną odpowiedź poszczególnych chorych na leczenie.

Z praktycznego punktu widzenia wynika z tego jeszcze jeden ważny wniosek: nieskuteczność jednego NLPZ nie oznacza automatycznie nieskuteczności całej grupy. Jeśli wskazanie jest właściwe, a nie występują przeciwwskazania, zmiana częstotliwości może przynieść poprawę.

FARMAKOKINETYKA I WYGODA DAWKOWANIA

W leczeniu bólu zapalnego znaczenie ma nie tylko odpowiedź po pojedynczej dawce, ale także regularne stosowanie preparatu. Im bardziej złożony schemat dawkowania, tym większe ryzyko pomijania dawek, przyjmowania ich w niewłaściwym czasie lub równoczesnego sięgania po inne NLPZ.

Etorykoksyb stosowany jest raz na dobę. W badaniu u chorych z chorobą zwyrodnieniową stawów etorykoksyb 60 mg raz dziennie porównywano z diklofenakiem 50 mg podawanym trzy razy na dobę. Pomimo prostszego schematu uzyskano porównywalną skuteczność kliniczną [5]. Podobnie w przewlekłym bólu dolnego odcinka kręgosłupa etorykoksyb 60 mg/24 h wykazywał skuteczność terapeutycznie równoważną diklofenakowi 150 mg/24 h [8].

Dawkowanie raz na dobę trudno uznać jedynie za kwestię komfortu. U pacjentów aktywnych zawodowo, wielolekowych lub mających trudności z przestrzeganiem zaleceń upraszcza ono terapię i ogranicza liczbę sytuacji, w których może dojść do błędu. Jest to tym bardziej istotne, że ryzyko działań niepożądanych NLPZ zależy od całkowitej dawki i czasu ekspozycji.

SKUTECZNOŚĆ PRZECIWBÓLOWA W ŚWIELE BADAŃ KLINICZNYCH

Porównując dwa leki przeciwbólowe, naturalnie chcemy odpowiedzieć przede wszystkim na pytanie: który działa skuteczniej? W przypadku etorykoksylu i diklofenaku odpowiedź jest mniej oczywista, ponieważ bezpośrednie badania wskazują przede wszystkim na porównywalną skuteczność obu preparatów.

W chorobie zwyrodnieniowej stawów etorykoksyb 60 mg raz na dobę zapewniał redukcję bólu i poprawę funkcji porównywalną z diklofenakiem 150 mg/24 h [5]. Podobną równowagę wykazano w przewlekłym bólu dolnego odcinka kręgosłupa [8]. Etorykoksyb cechuje ponadto dobrze udokumentowane działanie w bólu ostrym. Przegląd systematyczny dotyczący bólu pooperacyjnego wykazał, że pojedyncza dawka zapewnia klinicznie istotną analgezję i wydłuża czas do konieczności zastosowania leku ratunkowego [9].

NLPZ pozostają również podstawowym elementem leczenia bólu w chorobach zapalnych układu ruchu. Zalecenia ASAS-EULAR wskazują je jako leczenie pierwszego wyboru w aktywnej osiowej spondyloartropatii [10], natomiast w ostrym napadzie dny są jedną z podstawowych możliwości terapeutycznych obok kolchicyny i glikokortykosteroidów [11].

Interesującym sposobem oceny skuteczności jest analiza responderów, czyli odsetka chorych osiągających klinicznie istotną poprawę. W metaanalizie badań nad etorykoksylbem w chorobie zwyrodnieniowej stawów potwierdzono istotną odpowiedź u znacznej części pacjentów [12]. Taki sposób przedstawienia danych jest bliższy rzeczywistej praktyce niż sama średnia zmiana natężenia bólu w całej badanej grupie.

Bezpośrednie porównania nie dają jednak podstaw do jednoznacznego stwierdzenia, że jeden z preparatów jest wyraźnie skuteczniejszy przeciwbólowo.

TOLERANCJA I BEZPIECZEŃSTWO FUNKCJI PRZEWODU POKARMOWEGO

Powikłania ze strony przewodu pokarmowego należą do najważniejszych czynników ograniczających stosowanie NLPZ. Oprócz poważnych zdarzeń, takich jak krwawienie czy perforacja, znaczenie mają także częstsze objawy – dyspepsja, ból nadbrzusza czy nudności – które prowadzą do samodzielnego odstawienia leku.

Najważniejszych danych z bezpośredniego porównania etorykoksytu z diklofenakiem dostarczył program MEDAL. Wykazano w nim mniejszą częstość klinicznych zdarzeń z górnego odcinka przewodu pokarmowego podczas stosowania etorykoksytu [14]. W analizach porównawczych obserwowano również mniejsze prawdopodobieństwo przerwania terapii z powodu dolegliwości gastroenterologicznych [13, 14].

Różnica ma szczególne znaczenie wtedy, gdy terapia nie ogranicza się do kilku pojedynczych dawek. Pacjent, który z powodu bólu nadbrzusza przerywa leczenie przedwcześnie, nie wykorzystuje potencjalnego działania przeciwzapalnego niezależnie od tego, jak skuteczny byłby lek przy prawidłowym stosowaniu.

Selektywność wobec COX-2 nie eliminuje oczywiście ryzyka poważnych powikłań. U pacjentów starszych, z chorobą wrzodową lub krwawieniem w wywiadzie, a także stosujących ASA, antykoagulanty lub glikokortykosteroidy konieczna pozostaje ocena wskazań do gastroprotekcji inhibitorem pompy protonowej [15, 16]. Jeżeli jednak porównujemy oba preparaty pod względem tolerancji górnego odcinka przewodu pokarmowego, wyniki badań wskazują kierunek dość jednoznacznie.

UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY I FUNKCJA NEREK

Selektywność COX-2 nie oznacza neutralności wobec układu sercowo-naczyniowego. Dotyczy to jednak nie tylko koksytów. Metaanaliza CNT wykazała, że wysokie dawki diklofenaku wiążą się ze wzrostem ryzyka poważnych zdarzeń naczyniowych porównywalnym z obserwowanym dla selektywnych inhibitorów COX-2 [17].

Europejska Agencja Leków zwróciła szczególną uwagę na ryzyko związane z diklofenakiem zwłaszcza przy stosowaniu dawki 150 mg/24 h i podczas leczenia długotrwałego. Lek jest przeciwwskazany m.in. u pacjentów z rozpoznaną cho-

robą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych, chorobą naczyń mózgowych oraz określonymi postaciami niewydolności serca [18].

Bezpośrednich danych porównawczych ponownie dostarcza program MEDAL. W dużej, międzynarodowej populacji chorych z chorobą zwyrodnieniową stawów lub reumatoidalnym zapaleniem stawów ryzyko zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych było podobne dla etorykoksylu i diklofenaku [19]. Rozmiar programu i jego wielośrodkowy charakter zwiększają możliwość odnoszenia tych wyników do szerszej populacji pacjentów leczonych przewlekłe NLPZ.

Etorykoksyl wymaga natomiast szczególnej uwagi w zakresie ciśnienia tętniczego i retencji płynów. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić kontrolę nadciśnienia, a po wdrożeniu terapii okresowo monitorować ciśnienie [15]. Podobnie przedstawia się wpływ obu leków na nerki. Hamowanie syntezy prostaglandyn może prowadzić do pogorszenia perfuzji nerkowej, retencji sodu i wody oraz wzrostu ciśnienia tętniczego. Ryzyko jest szczególnie istotne u osób starszych, odwodnionych, z przewlekłą chorobą nerek, niewydolnością serca oraz leczonych diuretykiem w skojarzeniu z inhibitorem układu renina–angiotensyna [2].

W tej rundzie nie ma więc podstaw do wskazania jednoznacznego zwycięzcy. Oba leki wymagają właściwej kwalifikacji chorego, stosowania najmniejszej skutecznej dawki i możliwie krótkiego czasu terapii.

OCHRONA FUNKCJI WĄTROBY

Bezpieczeństwo funkcjonowania metabolicznego wątroby jest w dyskusji dotyczącej NLPZ analizowane rzadziej niż powikłania gastroenterologiczne czy sercowo-naczyniowe. W przypadku diklofenaku zagadnienie to ma jednak znaczenie praktyczne. Lek jest dobrze udokumentowaną przyczyną polekowego uszkodzenia wątroby. Stosowanie pełnych dawek może prowadzić do zwiększenia aktywności aminotransferaz, a znacznie rzadziej do klinicznie jawnego, niekiedy ciężkiego uszkodzenia wątroby [20]. Ryzyko nabiera szczególnego znaczenia podczas dłuższego stosowania oraz u pacjentów z wcześniejszą chorobą wątroby lub nieprawidłowymi parametrami laboratoryjnymi.

Etorykoksyl również jest metabolizowany w wątrobie i może powodować zwiększenie aktywności aminotransferaz, nie jest jednak uznawany za NLPZ o szczególnie wysokim potencjale hepatotoksycznym. W danych porównawczych obserwowano mniej przypadków przerwania terapii z powodów wątrobowych niż podczas stosowania diklofenaku. Nie oznacza to braku ograniczeń – u chorych z niewydol-

nością wątroby dawkowanie wymaga modyfikacji, natomiast w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby stosowanie etorykoksylu jest przeciwwskazane [15].

U pacjenta z prawidłową czynnością wątroby różnica ta może mieć ograniczone znaczenie. Przy dłuższej terapii lub istniejącym obciążeniu hepatologicznym staje się jednak kolejnym elementem przemawiającym za starannym wyborem cząsteczki.

PODSUMOWANIE

Pojedynek etorykoksylu z diklofenakiem nie pokazuje różnicy w podstawowym celu terapii – oba leki skutecznie zmniejszają ból i stan zapalny, a w bezpośrednich badaniach w chorobie zwyrodnieniowej stawów i przewlekłym bólu dolnego odcinka kręgosłupa ich skuteczność była porównywalna [5, 8].

Różnice ujawniają się natomiast w pozostałych cechach terapii. Etorykoksyl charakteryzuje się większą selektywnością wobec COX-2, jest stosowany raz na dobę i w programie MEDAL wykazywał korzystniejszą tolerancję górnego odcinka przewodu pokarmowego niż diklofenak [3, 5, 14]. W przypadku terapii wymagającej regularnego stosowania może to mieć bezpośrednie przełożenie na możliwość jej kontynuowania.

W zakresie ryzyka zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych bezpośrednio porównanie w programie MEDAL nie wykazało istotnej przewagi żadnej z cząsteczek [19]. Etorykoksyl wymaga szczególnej kontroli ciśnienia tętniczego i retencji płynów, natomiast dla diklofenaku istnieją istotne ograniczenia wynikające z ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie przy stosowaniu wysokich dawek [18, 20]. W przypadku obu preparatów obowiązuje również ostrożność u pacjentów zagrożonych pogorszeniem funkcji nerek.

Kolejną różnicę stanowi bezpieczeństwo wątrobowe. Hepatotoksyczność diklofenaku jest dobrze udokumentowana, podczas gdy dla etorykoksylu nie obserwuje się równie wyraźnego sygnału, choć także ten lek wymaga ostrożności w zaburzeniach czynności wątroby [15, 20].

W praktyce oznacza to, że przewaga etorykoksylu nie wynika z wyraźnie silniejszego działania przeciwbólowego. Jest raczej sumą cech, które przy porównywalnej skuteczności mogą ułatwiać prowadzenie leczenia: wysokiej selektywności wobec COX-2, prostego dawkowania oraz korzystniejszej tolerancji gastroenterologicznej. Nie zmienia to podstawowej zasady dotyczącej całej grupy NLPZ: wybór powinien być poprzedzony oceną ryzyka narządowego, a leczenie prowadzone najmniejszą skuteczną dawką przez możliwie najkrótszy czas.

STRESZCZENIE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne ze względu na swoją skuteczność są często pierwszym wyborem w leczeniu bólu o podłożu zapalnym, jednak w praktyce klinicznej wybór konkretnej substancji zależy od wielu czynników. O sukcesie terapii przeciwbólowej w typowych wskazaniach często przesądzają nie różnice w sile działania, lecz tolerancja, schemat dawkowania oraz profil bezpieczeństwa u pacjentów z różnorodnymi chorobami współistniejącymi. W niniejszym przeglądzie zestawiono dwa interesujące przykłady niesteroidowych leków przeciwzapalnych – eterykoksyb, selektywny inhibitor COX-2, oraz diklofenak, szeroko stosowany klasyczny preparat o aktywności wobec COX-1 i COX-2, ze znaczną przewagą hamowania drugiego z izoenzymów. Porównano ich mechanizmy działania, skuteczność w najczęstszych wskazaniach oraz najważniejsze aspekty bezpieczeństwa obejmujące przewód pokarmowy, układ sercowo-naczyniowy, nerki i wątrobę. Szczególną uwagę zwrócono na te właściwości, które w praktyce mogą decydować o możliwości kontynuowania leczenia przez okres niezbędny do uzyskania pełnego efektu przeciwzapalnego.

Słowa kluczowe: eterykoksyb, diklofenak, COX-2, NLPZ, ból zapalny, bezpieczeństwo gastroenterologiczne, ryzyko sercowo-naczyniowe

ABSTRACT

Due to their effectiveness, nonsteroidal anti-inflammatory drugs are often the first tool in practice with a range of alternatives, but in practice, the choice of a specific tool is decided based on many factors. The success of analgesic therapy in typos is often determined by differences in action, tolerance, dosing regimen, and safety profile in patients with various co-occurring complications. The first review summarizes two interesting examples of nonsteroidal anti-inflammatory drugs – etoricoxib, a selective COX-2 inhibitor, and diclofenac, a broad classic drug with activity against COX-1 and COX-2, due to the risk of sequelae from isoenzymes. Their mechanisms of action, efficacy, technical data, and key safety aspects, including the gastrointestinal tract, the electrical and vascular system, the kidneys, and the liver, were compared. Particular attention was paid to those properties that may be practical in terms of the possibility of continuing treatment for the duration of the anti-inflammatory activity.

Key words: etoricoxib, diclofenac, COX-2, NSAIDs, inflammatory pain, gastrointestinal safety, electrovascular risk

PIŚMIENICTWO

1. Kurbiel A, Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M. Nowe mechanizmy działania diklofenaku i możliwość ich implementacji w leczeniu bólu – przegląd narracyjny. *Ból*. 2024; 25(4): 42-53.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management (NG59). NICE; 2016, update 2020.
3. Riendeau D, Percival MD, Brideau C et al. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001; 296(2): 558-66.
4. Malec-Milewska M. Treatment of inflammatory pain at primary care. *Lekarz POZ*. 2018; 4(5): 375-81.
5. Zacher J, Feldman D, Gerli R et al. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 2003; 19(8): 725-36.
6. Renner B, Zacher J, Buvanendran A et al. Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery – a pilot study. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2010; 381(2): 127-36.
7. Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode of action for etoricoxib in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2016; 157(8): 1634-44.
8. Zerbini C, Ozturk ZE, Grifka J et al. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in chronic low back pain: a 4-week randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21(12): 2037-49.
9. Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (2): CD004309.
10. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(6): 978-91.
11. Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(1): 29-42.
12. Moore RA, Moore OA, Derry S et al. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(2): 374-79.
13. van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM et al. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional NSAIDs and COX-2 inhibitors in OA/RA: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17: 66.
14. Laine L, Curtis SP, Cryer B et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in the MEDAL programme. *Lancet*. 2007; 369(9560): 465-73.
15. European Medicines Agency. Etoricoxib – Article 31 referral. EMA; 2008.
16. Tieleman MM, Eikendal T, Jansen JBMJ, van Oijen MGH. Identification of NSAID users at risk for gastrointestinal complications: systematic review of current guidelines and consensus agreements. *Drug Saf*. 2010; 33(6): 443-53.
17. Bhala N, Emberson J, Merhi A et al; 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(9894): 769-79.
18. European Medicines Agency. New safety advice for diclofenac – CMDh endorses PRAC recommendation. EMA; 2013.
19. Cannon CP, Curtis SP, Fitzgerald GA et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in the MEDAL programme. *Lancet*. 2006; 368(9549): 1771-81.
20. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Diclofenac. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda: NIDDK.

Adres autora:

dr n. med. Maja Copik

Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
41-800 Zabrze, ul. 3 Maja 13/15