

Magdalena Kocot-Kępska

## Etorykoksyb – nowe możliwości leczenia bólu. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii

Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

**N**iesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należą obecnie do najczęściej przepisywanych leków na świecie i są powszechnie stosowane przez pacjentów z dolegliwościami bólowymi w przebiegu różnorodnych schorzeń układu mięśniowo-szkieletowego. Według zaleceń ekspertów NLPZ są lekami pierwszego wyboru w leczeniu bólu krzyża, w przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), a także jako leki drugiego wyboru w leczeniu bólu w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS) [1–4]. Głównym czynnikiem ograniczającym stosowanie NLPZ jest ryzyko wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego (*gastrointestinal* – GI), w tym głównie w postaci krwawienia. Próbną rozwiązania tego problemu było opracowanie nowej klasy leków, takich jak selektywne inhibitory cykloksygenazy 2 (COX-2), które faktycznie w badaniach klinicznych powodowały mniej powikłań GI przy porównywalnej skuteczności z klasycznymi NLPZ. Część selektywnych inhibitorów COX-2, po początkowym entuzjazmie, została wycofana z rynku ze względu na obserwowany w badaniach klinicznych wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (*cardiovascular* – CV), np. rofekoksyb czy waldekoksyb [5]. Obecnie w praktyce klinicznej w Polsce dostępne są dwa leki należące do grupy tzw. koksobów – selektywnych inhibitorów COX-2, celekoksyb oraz etorykoksyb, których ogólny korzystny profil bezpieczeństwa i skuteczności został potwierdzony w badaniach klinicznych.

Pierwsze doniesienia dotyczące etorykoksybu ukazały się pod koniec lat 90. XX w. W badaniach eksperymentalnych lek ten wykazywał działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe w różnych modelach stanu zapalnego, bólu zapalnego i gorączki, a efekt ten był porównywalny z klasycznymi NLPZ [6]. W badaniach *in vitro* wykazano, że etorykoksyb hamuje COX-2 ok. 106 razy silniej niż COX-1 i w związku z tym nie hamuje syntezy prostaglandyn żołądkowych oraz nie wpływa na aktywność COX-1 w płytkach krwi [7]. W badaniach u ludzi wykazano też, że etorykoksyb przechodzi do płynu mózgowo-rdzeniowego, hamuje syntezę prostaglandyn na poziomie rdzeniowym i tym samym może hamować hiperalgezę ośrodkową, co ma znaczenie zarówno w bólu ostrym, jak i przewlekłym [8, 9].

Spośród innych efektów terapeutycznych etorykoksyb w badaniach eksperymentalnych wykazywał działanie przeciwnowotworowe (poprzez hamowanie cytokin, hamowanie angiogenezy i indukcję apoptozy) w modelu raka jelita grubego oraz raka płuca [10, 11], a w ostatnich latach ukazały się także prace eksperymentalne dotyczące możliwego efektu przeciwdrgawkowego dzięki hamowaniu syntezy prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym [12].

Etorykoksyb (Roticox) jest dostępny w Polsce w postaci tabletek doustnych w dawkach 30, 60 i 90 mg. Może być stosowany raz dziennie. Po podaniu doustnym lek jest dobrze wchłaniany. Działanie może rozpocząć się szybciej, jeśli preparat zostanie przyjęty

na czczo. Całkowita dostępność biologiczna wynosi ok. 100%. Stężenie maksymalne w osoczu występuje po ok. 1 godzinie. W ok. 92% wiąże się z białkami osocza. Etorykoksyb jest w znacznym stopniu metabolizowany do nieaktywnych metabolitów przez enzymy układu cytochromu P450, a następnie wydalany przez nerki. Stężenia w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 7 dni przyjmowania preparatu raz na dobę w dawce 120 mg, a  $T_{0,5}$  wynosi ok. 22 godzin. Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku [13].

Etorykoksyb jest zarejestrowany w Polsce, podobnie jak w innych krajach Europy, do leczenia objawowej choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS), reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), zesztwniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz leczenia bólu i objawów stanu zapalnego stawów w ostrej fazie dny moczanowej u osób powyżej 16. roku życia. Może być także stosowany w krótkotrwałym leczeniu bólu o nasileniu umiarkowanym, związanego ze stomatologicznym zabiegiem chirurgicznym u osób powyżej 16. roku życia [13].

## CHOROBA ZWYRODNIENIOWA STAWÓW

Z dostępnych badań klinicznych z randomizacją kontrolowanych placebo wynika, że etorykoksyb w dawkach dobowych 30, 60, 90 mg skutecznie,

**Tabela 1.** Skuteczność analgetyczna etorykoksybu, celekoksybu, naproksenu i ibuprofenu w badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów na podstawie Moore i wsp. [19]

Ulga w bólu	Tydzień leczenia			
	2.	4.	8.	12.
	NNT			
Etorykoksyb 30 mg				
≥ 30%	3,7	3,9	3,7	4,3
≥ 50%	4,6	4,4	5,0	5,1
Etorykoksyb 60 mg				
≥ 30%	<b>3,2</b>	<b>3,2</b>	<b>3,3</b>	<b>4,0</b>
≥ 50%	<b>3,7</b>	<b>3,7</b>	<b>3,7</b>	<b>4,7</b>
Celekoksyb 200 mg				
≥ 30%	3,9	4,0	4,1	4,7
≥ 50%	5,6	4,8	5,9	5,8
Naproksen 1000 mg				
≥ 30%	3,5	3,5	3,9	4,8
≥ 50%	4,1	3,9	4,3	4,8
Ibuprofen 2400 mg				
≥ 30%	5,0	5,6	6,6	ns
≥ 50%	6,5	6,9	6,4	8,4

NNT – number needed to treat; liczba pacjentów, u których trzeba zastosować dany lek, by u jednego z nich uzyskać dany efekt kliniczny, w tym przypadku 30- lub 50-procentową ulgę w bólu

dawkozależnie i znamienne zmniejszał nasilenie bólu, sztywność poranną, tkliwość stawu, nasilenie hiperalgezji obwodowej i ośrodkowej, poprawiał funkcjonowanie fizyczne i wskaźnik WOMAC u pacjentów z ChZS [14–17]. Najlepszy efekt terapeutyczny obserwowano podczas stosowania dawki 60 mg/dobę [15]. Efekt terapeutyczny pojawiał się już w 2. dniu stosowania leku i utrzymywał w ciągu 52-tygodniowej obserwacji [14, 16]. W badaniu prospektywnym Lin i wsp. [18] u pacjentów ze źle kontrolowanym bólem w przebiegu ChZS zamiana na etorykoksyb spowodowała przynajmniej 30-procentową poprawę w zakresie bólu, funkcjonowania oraz ogólnej jakości życia u ponad połowy z nich. Liczne badania z randomizacją wykazały u chorych z ChZS porównywalną skuteczność przeciwbólową etorykoksybu w stosunku do innych NLPZ (diklofenaku, naproksenu, ibuprofenu i celekoksybu), co przeanalizowano w przeglądach systematycznych i metaanalizach. W metaanalizie Moore i wsp. [19] obejmującej 3554 pacjentów z ChZS obliczono NNT dla 30- i 50-procentowej ulgi w bólu dla etorykoksybu w dawce 30 i 60 mg/dobę, celekoksybu 200 mg/dobę, naproksenu 1000 mg/dobę oraz ibuprofenu 2400 mg/dobę. Dane te przedstawiono w tabeli 1. Najniższe NNT, a tym samym najlepszy efekt przeciwbólowy u chorych z ChZS, obserwowano w przypadku etorykoksybu w dawce 60 mg/dobę, a efekt ten utrzymywał się w 12. tygodniu obserwacji.

Metaanaliza Song i wsp. [20] wykazała, że najmniejsze ryzyko przerwania leczenia z powodu braku skuteczności lub objawów ze strony przewodu pokarmowego u osób z ChZS dotyczyło właśnie etorykoksybu w porównaniu z celekoksybem i naproksenem.

Metaanaliza badań porównujących skuteczność etorykoksybu i diklofenaku u chorych z ChZS wykazała, że etorykoksyb w dawce 60 mg/dobę jest tak samo skuteczny jak diklofenak w dawce 150 mg/dobę przy mniejszym ryzyku powikłań ze strony przewodu pokarmowego [21]. Autorzy metaanalizy badań klinicznych obejmujących ponad 58 tys. pacjentów z ChZS wskazują, że tylko stosowanie 150 mg/dobę diklofenaku lub 60 mg/dobę etorykoksybu daje prawie 100-procentową pewność, że leczenie spowoduje istotną klinicznie poprawę w dolegliwościach [22].

Etorykoksyb w dawce 90 mg/dobę może także zmniejszać ryzyko kostnienia pozastawowego po artroplastyce stawu biodrowego [23].

Obecnie zalecana dawka etorykoksybu w leczeniu ChZS wynosi 30 mg raz na dobę i nie powinna być większa niż 60 mg na dobę [13].

## ZESZTYWNIAJĄCE ZAPALENIE STAWÓW KRĘGOSŁUPA

W badaniu klinicznym z randomizacją przeprowadzonym przez van der Heijde i wsp. [24] etorykoksyl w dawce 90 i 120 mg/dobę znamiennie w stosunku do placebo i naproksenu w dawce 1000 mg/dobę zmniejszał nasilenie bólu pleców o 21–29%, nasilenie objawów choroby oceniane przez pacjentów o 18–25% oraz poprawiał wskaźnik *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) o 11–15%. Efekt terapeutyczny pojawiał się już w 1. dniu stosowania etorykoksylu i utrzymywał na niezmienionym poziomie w ciągu 52-tygodniowej obserwacji. W grupie stosującej etorykoksyl w dawce 90 mg/dobę aż 71% pacjentów uzyskało dobrą i bardzo dobrą odpowiedź kliniczną.

Podobną skuteczność obserwowano w badaniach Gossec i wsp. [25] oraz Balazcs i wsp. [26], gdzie etorykoksyl w dawce 90 i 120 mg/dobę zmniejszał znamiennie w stosunku do placebo i porównywalnie z naproksenem 1000 mg/dobę nasilenie bólu pleców, nasilenie entezopatii, sztywności porannej i aktywności choroby oraz poprawiał wskaźnik BASFI o 20–30%. W badaniu Balazcs i wsp. [26] najmniejszą skuteczną dawką etorykoksylu w leczeniu ZZSK była dawka 60 mg/dobę. W analizie Peloso i wsp. [27] na podstawie powyższych badań klinicznych obliczono NNT dla etorykoksylu w dawce 90, 120 mg/dobę oraz naproksenu 1000 mg/dobę, a dane te przedstawiono w tabeli 2.

Metaanaliza Wang i wsp. [28] dotyczyła skuteczności 20 różnych NLPZ stosowanych w badaniach klinicznych u pacjentów z ZZSK. **Autorzy wskazują, że największą różnicę pomiędzy grupą badaną a kontrolną, i tym samym największy efekt przeciwbólowy (standardized mean difference – SMD) zaobserwowano dla etorykoksylu.** Nie wykazano różnic pomiędzy badanymi NLPZ w odniesieniu do czasu trwania sztywności porannej oraz ryzyka objawów niepożądanych.

Dobra skuteczność etorykoksylu u chorych z ZZSK została także potwierdzona w badaniu Gratacos i wsp. [29], w którym u chorych z dolegliwościami opornymi na dotychczas stosowane NLPZ włączono etorykoksyl. U ok. 30% pacjentów po 4-tygodniowym leczeniu uzyskano znamienną kliniczną poprawę dolegliwości i normalizację poziomu CRP. W leczeniu ZZSK zalecana dawka wynosi 60 mg raz na dobę. U niektórych pacjentów z niedostatecznym złagodzeniem objawów zwiększenie dawki do 90 mg raz na dobę może zwiększyć skuteczność terapii [13].

**Tabela 2.** Skuteczność analgetyczna etorykoksylu i naproksenu w badaniach klinicznych u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa na podstawie analizy Peloso i wsp. [27]

Ulga w bólu	Tydzień leczenia		
	2.	4.	6.
	NNT		
Etorykoksyl 90 mg			
≥ 30%	2,3	2,2	1,9
≥ 50%	2,5	2,7	2,7
Etorykoksyl 120 mg			
≥ 30%	2,4	2,1	2,0
≥ 50%	2,4	2,3	2,5
Naproksen 1000 mg			
≥ 30%	3,3	3,1	3,3
≥ 50%	3,4	3,3	3,7

NNT – number needed to treat; liczba pacjentów, u których trzeba zastosować dany lek, by u jednego z nich uzyskać dany efekt kliniczny, w tym przypadku 30- lub 50-procentową ulgę w bólu

## REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW

Wyniki badań klinicznych z randomizacją u pacjentów z RZS wskazują, że etorykoksyl w dawce 90 mg/dobę nie tylko skutecznie i znamiennie w stosunku do placebo zmniejszał nasilenie bólu, lecz także ogólnych objawów RZS (w skali IGADA – *Investigator Global Assessment of Disease Activity*, PGADA – *Patient Global Assessment of Disease Activity*, liczbę obrzękniętych i liczbę tkliwych stawów), poprawiał funkcjonowanie oraz ogólną jakość życia w kwestionariuszu SF-36. Skuteczność przeciwbólowa etorykoksylu u osób z RZS była porównywalna z naproksenem w dawce 1000 mg/dobę, a w niektórych parametrach, jak np. jakość życia czy stopień niesprawności, nawet lepsza [30–33]. Efekt leczniczy etorykoksylu pojawiał się w ciągu 2 tygodni leczenia i nie zmieniał się nawet w trakcie 174-tygodniowej obserwacji [32]. W badaniu Bickham i wsp. [34] wykazano także, że dawka etorykoksylu 60 mg skutecznie łagodzi objawy u pacjentów z RZS w porównaniu z dawką 90 mg/dobę, choć jest znamiennie mniej skuteczna w aspekcie przeciwbólowym.

Z praktycznego punktu widzenia w leczeniu chorych z RZS istotna jest również możliwość łączenia etorykoksylu np. z metotreksatem. Według charakterystyki produktu leczniczego **etorykoksyl w dawkach 60 mg i 90 mg nie wpływa na stężenie metotreksatu w osoczu ani na klirens nerkowy metotreksatu [13].**

W leczeniu RZS zalecana dawka etorykoksylu wynosi 60 mg raz na dobę. U niektórych pacjentów z niedostatecznym złagodzeniem objawów zwiększenie dawki do 90 mg raz na dobę może zwiększyć skuteczność terapii [13].

szenie dawki do 90 mg raz na dobę może zwiększyć skuteczność leczenia [13].

### OSTRE ZAPALENIE STAWÓW W PRZEBIEGU DNY MOCZANOWEJ

Wyniki badań klinicznych z randomizacją wykazują podobną skuteczność przeciwbólową i przeciwzapalną etorykoksylu stosowanego przez 8 dni w dawce 120 mg/dobę w leczeniu ostrego zapalenia stawu w przebiegu dny moczanowej w porównaniu z indometacyną w dawce 150 mg/dobę, diklofenakiem w dawce 150 mg/dobę lub prednizolonem w dawce 35 mg/dobę, przy lepszym profilu bezpieczeństwa niż pozostałe NLPZ [35–39]. Etorykoksyl zmniejszał znacząco nasilenie bólu, tkliwość i obrzęk zajętego stawu oraz był pozytywnie oceniany w kwestionariuszu PGADA i IGADA. Efekt kliniczny pojawiał się szybko, w ciągu 4 godzin od podania leku, porównywalnie z indometacyną [35, 36].

W ostrym napadzie dny moczanowej zalecana dawka etorykoksylu wynosi 120 mg raz na dobę, a leczenie z zastosowaniem takiej dawki może trwać maksymalnie 8 dni [13].

### BÓL PO STOMATOLOGICZNYM ZABIEGU CHIRURGICZNYM

W badaniach klinicznych z randomizacją prowadzonych u osób z ostrym bólem po zabiegu stomatologicznym wykazano, że skuteczność przeciwbólowa etorykoksylu w dawce 90 lub 120 mg/dobę jest podobna do ibuprofenu w dawce 1800 mg/dobę oraz większa niż paracetamolu z kodeiną w dawce 600/60 mg/dobę. Odczuwalna ulga w bólu występowała średnio po 28 minutach od zastosowania etorykoksylu [40].

Analiza Cochrane 6 badań klinicznych (łącznie 1214 pacjentów) dotyczących stosowania etorykoksylu w ostrym bólu pooperacyjnym pozwoliła na obliczenie NNT dla tego leku. Dla etorykoksylu w dawce 120 mg/dobę i dla 50-procentowej ulgi w bólu NNT wynosi 1,8, a w badaniach dotyczących bólu ostrego w stomatologii NNT jest nawet niższe i wynosi 1,6. **Tak niski wskaźnik NNT (najniższy w porównaniu z innymi NLPZ) świadczy o dużej skuteczności analgetycznej leku. Pojedyncza dawka etorykoksylu skutecznie uśmierza ból ostry i – co należy podkreślić – przy porównywalnym z towarzyszącym przyjmowaniu placebo ryzyku objawów niepożądanych** [41].

W uśmierzaniu bólu ostrego po zabiegu stomatologicznym zalecana dawka etorykoksylu wynosi

90 mg raz na dobę, a leczenie z zastosowaniem takiej dawki może trwać maksymalnie 3 dni [13].

Obecnie coraz więcej prowadzi się także badań dotyczących stosowania etorykoksylu przed zabiegiem chirurgicznym jako element analgezji multimodalnej. **Zastosowanie etorykoksylu w dawce 120 mg przed operacją poprawiało jakość analgezji pooperacyjnej, zmniejszało zapotrzebowanie na analgetyki (w tym opioidowe), a także hamowało produkcję cytokin prozapalnych, tym samym zmniejszając nasilenie hiperalgezji miejscowej i ośrodkowej** [42–44]. **Preemptywne podanie etorykoksylu, ze względu na niskie ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego oraz układu krzepnięcia, może więc stanowić opcję terapeutyczną w przypadku uśmierzenia bólu ostrego pooperacyjnego.**

### ZASTOSOWANIE ETORYKOKSYBU W INNYCH, POZAREJESTRACYJNYCH WSKAZANIACH

#### BÓL OSTRY Z UKŁADU MIĘŚNIOWO- SZKIELETOWEGO

W badaniu Maquirriain i Kokalj [45], prowadzonym u kulturystów z ostrym stanem zapalnym ścięgna Achillesa etorykoksyl w dawce 120 mg/dobę przez 7 dni był podobnie skuteczny jak diklofenak 100 mg/dobę, przy mniejszym ryzyku objawów niepożądanych.

#### BÓL KRZYŻA

**Etorykoksyl w dawkach 60 i 90 mg/dobę był skuteczny w leczeniu pacjentów z przewlekłym bólem krzyża, a efekt kliniczny pojawiał się w pierwszym tygodniu stosowania i utrzymywał przez 3 miesiące stosowania leku** [46, 47]. Skuteczność etorykoksylu 60 mg/dobę była porównywalna ze skutecznością diklofenaku w dawce 150 mg/dobę przy podobnym ryzyku wystąpienia objawów niepożądanych [48]. Analiza powyższych badań klinicznych przeprowadzona przez Moore i wsp. [49] pozwoliła na obliczenie NNT dla etorykoksylu w leczeniu przewlekłego bólu krzyża. Wskaźnik ten dla 30–50-procentowej ulgi w bólu wahał się od 4 w 2. tygodniu leczenia do 7–8 w 12. tygodniu leczenia, nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy dawką 60 a 90 mg/dobę. Na podstawie analizy autorzy wnioskują, że ok. 60% pacjentów z przewlekłym bólem krzyża leczonych etorykoksylem może się spodziewać przynajmniej 30-procentowej ulgi w bólu, która będzie się utrzymywała przez 12 tygodni leczenia, a 45% pacjentów może się spodziewać zmniejszenia dolegliwości o 50%.



### BOLESNE MIESIĄCZKOWANIE

W badaniach klinicznych etorykoksybu w dawce 120 mg/dobę lepiej niż ibuprofen w dawce 1800 mg/dobę zmniejszał nasilenie bólu w ciągu pierwszych 6 godzin od zastosowania, przy porównywalnej dobrej tolerancji leków [50]. Skuteczność przeciwbólowa etorykoksybu obserwowana we wcześniejszych badaniach w tym wskazaniu spowodowała, iż w niektórych krajach Europy etorykoksybu jest zarejestrowany także do stosowania w bolesnym miesiączkowaniu.

### PROFIL BEZPIECZEŃSTWA ETORYKOKSYBU

O korzystnym profilu bezpieczeństwa i skuteczności etorykoksybu świadczy fakt, że zarówno wśród pacjentów z ChZS, jak i wśród chorych z różnymi schorzeniami mięśniowo-szkieletowymi obserwowano najniższe ryzyko zaprzestania terapii etorykoksybem w porównaniu z innymi NLPZ, nie tylko z powodu braku skuteczności, lecz także z powodu objawów niepożądanych, w tym ze strony przewodu pokarmowego [20, 51]. Zawsze jednak decyzję o przepisaniu selektywnego inhibitora COX-2 należy podejmować na podstawie oceny indywidualnych zagrożeń mogących wystąpić u pacjenta, w tym głównie ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego, sercowo-naczyniowych i nerkowych [5].

### BEZPIECZEŃSTWO ZE STRONY PRZEWODU POKARMOWEGO

Jedną z pierwszych analiz ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego (GI) dla etorykoksybu przeprowadził Cannon i wsp. [52] na podstawie wyników badań MEDAL, EDGE i EDGE II. Wskaźnik występowania objawów niepożądanych (najczęściej dyspepsja, ból w nadbrzuszu, nudności) z górnego odcinka przewodu pokarmowego oceniono na 0,67 (95% CI: 0,57–0,77) na 100 pacjentolat dla etorykoksybu, natomiast dla diklofenaku wskaźnik ten był znamienne wyższy i wynosił 0,97 (0,85–1,10) na 100 pacjentolat. Wskaźnik dla objawów ze strony dolnego odcinka przewodu pokarmowego wynosił 0,32/100 pacjentolat (95% CI: 0,25–0,39) w grupie etorykoksybu i 0,38/100 pacjentolat (0,31–0,46) dla diklofenaku. Obserwowano znamienne niższe ryzyko (*relative risk* – RR 0,5) zaprzestania leczenia etorykoksybem z powodu objawów ze strony przewodu pokarmowego, w tym wątrobowych, w porównaniu z diklofenakiem.

Analiza van Walssem i wsp. [21] wykazała, że ryzyko wystąpienia poważnych objawów GI jest najniższe

dla etorykoksybu, niższe niż dla diklofenaku, celekoksybu, naproksenu i ibuprofenu. W przypadku diklofenaku obserwowano także wyższe ryzyko zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek powodu (brak skuteczności i objawy niepożądane) w porównaniu z etorykoksybem (RR 1,2). Ryzyko przerwania leczenia z powodu objawów niepożądanych było porównywalne dla diklofenaku, naproksenu i ibuprofenu, natomiast niższe dla celekoksybu i etorykoksybu.

Według ChPL u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5–6 punktów wg skali Childa-Pugha) nie należy stosować dawki etorykoksybu większej niż 60 mg raz na dobę. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7–9 punktów wg skali Childa-Pugha) nie należy stosować dawki większej niż 30 mg raz na dobę. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby ( $\geq 10$  punktów wg skali Childa-Pugha) stosowanie etorykoksybu jest przeciwwskazane [13].

### BEZPIECZEŃSTWO ZE STRONY NEREK

Cyklooksigenaza typu 2 występuje w organizmie człowieka w warunkach fizjologicznych (konstitutywna COX-2), m.in. w komórkach kłębków nerkowych i dlatego podczas stosowania koksycybów należy brać pod uwagę ryzyko powikłań ze strony nerek. Analiza przeprowadzona przez Cannona i wsp. [52] wykazała, że ryzyko przerwania terapii etorykoksybem z powodu powikłań nerkowych jest porównywalne z występującym przy przyjmowaniu diklofenaku. Wcześniej podobne wyniki uzyskano w analizie Curtis i wsp. [53], gdzie ryzyko obrzęków kończyn dolnych, zwiększenia stężenia kreatyniny oraz nadciśnienia było porównywalne dla etorykoksybu (w dawkach 60, 90 i 120 mg) i klasycznych NLPZ – naproksenu (1000 mg/dobę) oraz ibuprofenu (2400 mg/dobę).

Z kolei w analizie kohortowej Kaewput i wsp. [54] wykazano, że długoterminowe (powyżej 6 miesięcy) stosowanie koksycybów powoduje znamienne obniżenie eGFR w 3. i 6. miesiącu leczenia oraz zwiększenie stężenia potasu w osoczu. Po zaprzestaniu stosowania koksycybów poziom eGFR się normalizował. Za czynniki ryzyka uszkodzenia nerek podczas stosowania koksycybów uznano wysokie dawki leków, czas stosowania powyżej 6 miesięcy oraz występowanie schorzeń współistniejących.

Według ChPL nie jest konieczne dostosowanie dawki etorykoksybu u pacjentów z klirensiem kreatyniny wynoszącym  $\geq 30$  ml/min. Stosowanie u pacjentów z klirensiem kreatyniny  $< 30$  ml/min jest przeciwwskazane [13].

W badaniu klinicznym Malskat i wsp. [55] wykazano, że w przypadku alergii na klasyczne NLPZ nawet 21% pacjentów może także wykazywać nadwrażliwość na koksyby, dlatego u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na NLPZ należy stosować koksyby ostrożnie.

### KOMENTARZ DOTYCZĄCY BEZPIECZEŃSTWA SERCOWO- -NACZYNIOWEGO ETORYKOKSYBU

Paweł Balsam

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski  
Uniwersytet Medyczny

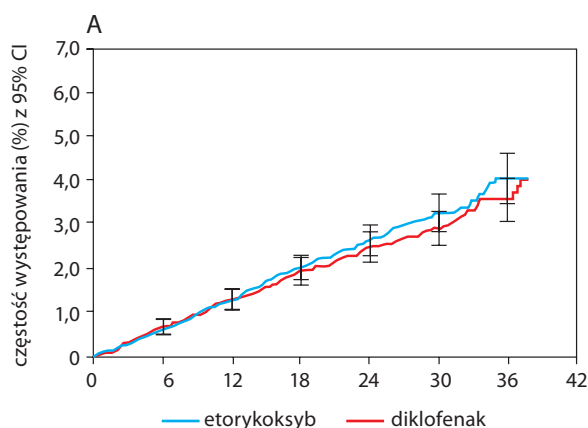
Opisywany w artykule etorykoksyb wydaje się bardzo ciekawą cząsteczką, co w dużej mierze wynika z dobrej tolerancji tego leku podczas stosowania. Porównanie powszechnie stosowanego na polskim rynku diklofenaku z etorykoksybem wykazało, że ten drugi cechuje się większą tolerancją oraz podobnym profilem bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego [52, 56].

Program MEDAL, do którego włączono 34 701 pacjentów, został zaprojektowany w celu oceny ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych podczas leczenia selektywnym NLPZ, etorykoksybem, w porównaniu z klasycznym NLPZ, tj. diklofenakiem. Program MEDAL składał się z trzech badań klinicznych z randomizacją: MEDAL, EDGE (*Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness*) oraz EDGE II. W badaniu MEDAL pierwszych 4333 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (ChZS) oraz wszyscy z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) otrzymywali 90 mg etorykoksybu raz dziennie lub diklofenak 2 razy dziennie po 75 mg. Pozostali pacjenci z ChZS otrzymywali etorykoksyb w dawce raz dziennie 60 mg lub diklofenak w dawce 2 razy dziennie 75 mg. Wybór diklofenaku jako leku porównywanego był podyktowany faktem jego powszechnego stosowania w leczeniu schorzeń układu kostno-stawowego [57]. Długi czas leczenia, sięgający nawet 3,5 roku (średnia 18 miesięcy), duża populacja, ogólnosiwiatowa dystrybucja pacjentów i włączenie pacjentów z szerokim spektrum czynników ryzyka sercowo-naczyniowego pozwoliły dokładnie ocenić ryzyko sercowo-naczyniowe zastosowanych schematów leczenia. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował następujące incydenty zakrzepowo-zatorowe (zarówno zakończone, jak i niezakończone zgonem): zawał serca, niestabilna dusznicza bolesna, skrzeplina wewnątrzsercowa, zresuscytowane zatrzymanie

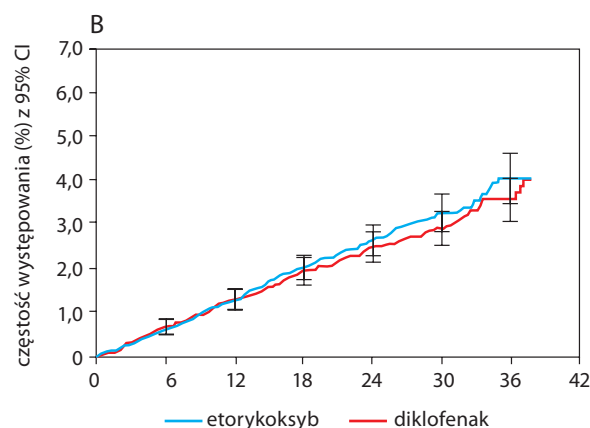
krążenia, niedokrwienny udar mózgu, zakrzepica naczyniowo-mózgowa, przejściowy atak niedokrwienny, zakrzepica żył obwodowych, zatorowość płucna, zakrzepica tętnicza, nagły lub niewyjaśniony zgon. W celu dokładnego oszacowania najistotniejszych punktów końcowych, takich jak zawał serca, udar mózgu i zgon z przyczyn naczyniowych, stworzono drugorzędowy punkt końcowy o nazwie APTC (*Anti-Platelet Trialists' Collaboration endpoint*). Oprócz oceny ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych badania skupiały się również na ocenie zdefiniowanych wcześniej punktów bezpieczeństwa: zaprzestanie leczenia wtórnie do wzrostu ciśnienia tętniczego, obrzęków, dysfunkcji nerek, powikłań żołądkowo-jelitowych oraz wzrostu aktywności enzymów wątrobowych. Wyniki badania wskazują, że pacjenci leczeni etorykoksybem mają podobne ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych jak leczeni diklofenakiem [52]. Co więcej, podobne wyniki dla leków zaobserwowano w poszczególnych subpopulacjach, w tym z różnymi poziomami ryzyka sercowo-naczyniowego – zarówno wśród tych bez czynników ryzyka, jak i ze znacznym ich nasileniem.

Spójrzmy teraz szczegółowo na wyniki wspomnianych badań: z całej badanej grupy 21 395 pacjentów przyjmowało NLPZ dłużej niż 12 miesięcy, a 12 854 powyżej 24 miesięcy.

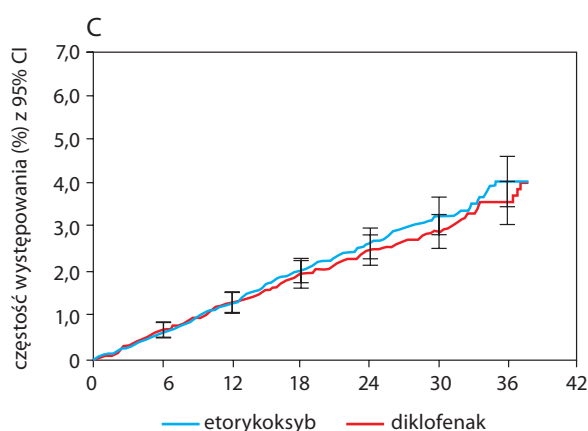
Roczne ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych dla całej populacji programu MEDAL wyniosło 1,25%. Współczynnik ryzyka (*hazard ratio* – HR) dla etorykoksybu wyniósł 0,85 (95% CI: 0,91–1,11), co wskazuje, że zgodnie z protokołem badania etorykoksyb nie jest gorszy od diklofenaku (badanie typu *non-inferiority*, którego celem jest pokazanie, że badana cząsteczka nie jest gorsza od porównywanego standardu). Najczęstszym incydentem sercowo-naczyniowym w badaniu był zawał serca (zarówno zakończony, jak i niezakończony zgonem), który wystąpił z częstością 0,43 na 100 pacjentów rocznie w grupie przyjmującej etorykoksyb oraz 0,49 na 100 pacjentów rocznie w grupie przyjmującej diklofenak – brak istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami. Częstość występowania incydentów zakrzepowych zakończonych zgonem wynosiła 0,17 na 100 pacjentów rocznie dla obydwu grup. Śmiertelność całkowita wyniosła 0,48 na 100 pacjentów rocznie w grupie przyjmującej etorykoksyb oraz 0,5 na 100 pacjentów rocznie w grupie przyjmującej diklofenak – w tym przypadku różnica również nie była istotna statystycznie. Gdy analizowano pojedyncze składowe złożonego



liczba pacjentów narażonych na zdarzenie							
etorykoksyb	16819	13359	10733	8277	6427	4204	805
diklofenak	16483	12800	10142	7901	6213	3832	815



liczba pacjentów narażonych na zdarzenie							
etorykoksyb	16819	13362	10735	8277	6427	4024	805
diklofenak	16483	12801	10144	7903	6214	3832	815



liczba pacjentów narażonych na zdarzenie							
etorykoksyb	16819	13366	10745	8282	6429	4026	805
diklofenak	16483	12814	10155	7906	6218	3832	816

punktu końcowego, również nie zaobserwowano różnic pomiędzy badanymi cząsteczkami. Na rycinie 1. podano ryzyko wystąpienia poszczególnych punktów końcowych w zależności od stosowanego leku [52].

Warto również zwrócić uwagę na badanie porównujące skuteczność oraz bezpieczeństwo etorykoksytu z naproksenem wśród pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa autorstwa Balazcs i wsp. [26]. Wykazano, że częstość występowania działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku oraz poważnych działań niepożądanych była podobna we wszystkich trzech badanych grupach.

**Podsumowując – zgodnie z wynikami programu MEDAL etorykoksyb wykazuje takie same bezpieczeństwo kardiologiczne jak diklofenak. Główna różnica pomiędzy cząsteczkami to znacznie lepsza tolerancja etorykoksytu w aspekcie działań niepożądanych z przewodu pokarmowego.**

**Ryc. 1.** Czas do wystąpienia incydentów zakrzepowych według Cannon i wsp. [52]. A) Złożona częstość wszystkich incydentów zakrzepowo-zatorowych. B) Częstość występowania tętnicznych incydentów zakrzepowych. C) Częstość występowania incydentów o nazwie APTC (*Anti-Platelet Trialists' Collaboration endpoint*)

## PODSUMOWANIE

Etorykoksyb potwierdził swoją skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa w wielu badaniach klinicznych u pacjentów z bólem o różnej etiologii – ChZS, RZS, ZZSK, dna moczanowa, ból ostry pooperacyjny, bolesne miesiączkowanie oraz przewlekłe bóle krzyża. Z powodzeniem może być stosowany nie tylko w przewlekłym, lecz także w ostrym bólu w przebiegu schorzeń mięśniowo-szkieletowych. W metaanalizach i przeglądach systematycznych wykazano, że zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo etorykoksytu są porównywalne z innymi NLPZ, w tym ze standardowym lekiem w reumatologii, jakim jest diklofenak. W niektórych wskazaniach rejestracyjnych etorykoksyb wykazywał lepsze działanie analgetyczne w porównaniu z innymi NLPZ, np. u chorych z ChZS, ZZSK, a także w bólu ostrym, o czym świadczy niski współczynnik NNNT. Kluczowe aspekty farmakodynamiczne korzystne dla etorykoksytu to szybka i prawie 100-procentowa absorpcja po

podaniu doustnym, możliwość stosowania jeden raz dziennie bez konieczności dostosowywania dawki (z wyjątkiem niewydolności wątroby), najwyższa z dostępnych NLPZ selektywność w stosunku do COX-2, mniejszy niż innych NLPZ wpływ na aktywność płytek krwi. Najczęstsze objawy niepożądane, których można się spodziewać w czasie leczenia etorykoksybem, to objawy GI (dyspepsja, ból nadbrzusza, nudności i biegunki) oraz CV (wzrost CTK i obrzęki obwodowe). Należy podkreślić również, iż ryzyko objawów niepożądanych przy krótkoterminowym

stosowaniu etorykoksybu (np. w bólu ostrym) jest porównywalne z placebo.

Pomimo lepszego profilu bezpieczeństwa GI w porównaniu z klasycznymi NLPZ etorykoksyby należy stosować jak najkrócej, w najmniejszej skutecznej dawce dobowej. Przy wyborze leku należy się również kierować profilem bezpieczeństwa CV i stosować, podobnie jak inne NLPZ, z zachowaniem ostrożności u pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań CV [58].

### Piśmiennictwo

- National Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE guideline [NG50], November 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59>.
- 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.
- Combe B, Landewe R, Daien CI i wsp. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 948-959.
- McAlindon E, Bannuru RR, Sullivan MC i wsp. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 363-388.
- Wordliczek J, Woroń J, Dobrogowski J. Nieopiodowe leki przeciwbólowe. W: Leczenie bólu. Wordliczek J, Dobrogowski J (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2017; 36-53.
- Chan CC, Boyce S, Brideau C i wsp. Pharmacology of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, L-745,337: A novel nonsteroidal anti-inflammatory agent with an ulcerogenic sparing effect in rat and nonhuman primate stomach. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1531-1537.
- Riendeau D, Percival MD, Brideau C i wsp. Etoricoxib (MK-0663): Preclinical Profile and Comparison with Other Agents That Selectively Inhibit Cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296: 558-566.
- Renner B, Zacher J, Buvanendran A i wsp. Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery – a pilot study. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol* 2010; 381: 127-136.
- Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain* 2016; 157: 1634-1644.
- 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.
- 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.
- 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.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Roticox.
- 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.
- Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C i wsp. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1052-1061.
- 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.
- Moss P, Benson HAE, 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; pii: S1063-4584(17)31091-9.
- Lin HY, Cheng TT, Wang JH i wsp. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2010; 13: 144-150.
- Moore RA, Moore OA, Derry S i wsp. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 374-379.
- Song GG, Seo YH, Kim JH i wsp. Relative efficacy and tolerability of etoricoxib, celecoxib, and naproxen in the treatment of osteoarthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials based on patient withdrawal. *Z Rheumatol* 2016; 75: 508-516.
- van Walssem 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.
- 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 metaanalysis. *Lancet* 2017; 390 (10090): e21-e33.
- Brunnekreef JJ, Hoogervorst P, Ploegmakers MJ. Is etoricoxib effective in preventing heterotopic ossification



- after primary total hip arthroplasty? *International Orthopaedics (SICOT)* 2013; 37: 583-587.
24. 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.
  25. Gossec L, van der Heijde D, Melian A i wsp. Efficacy of cyclo-oxygenase-2 inhibition by etoricoxib and naproxen on the axial manifestations of ankylosing spondylitis in the presence of peripheral arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1563-1567.
  26. Balazcs E, Sieper J, Bickham K i wsp. A randomized, clinical trial to assess the relative efficacy and tolerability of two doses of etoricoxib versus naproxen in patients with ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2016; 17: 426.
  27. Peloso PM, Gammaitoni A, Smugar S i wsp. Longitudinal Numbers-Needed-To-Treat (NNT) for Achieving Various Levels of Analgesic Response and Improvement with Etoricoxib, Naproxen, and Placebo in Ankylosing Spondylitis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011; 12: 165.
  28. Wang R, Dasgupta A, Ward MW i wsp. 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.
  29. Gratacós J, Moreno Martínez-Losa M, Font P i wsp. Etoricoxib Study Group. Etoricoxib in ankylosing spondylitis: is there a role for active patients refractory to traditional NSAIDs? *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: 94-99.
  30. 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: 1623-30.
  31. Collantes E, Curtis SP, Lee KW i wsp. A multinational randomized, controlled, clinical trial of Etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Fam Pract* 2002; 22: 10.
  32. Matsumoto A, Melian A, Shah A i wsp. Etoricoxib versus naproxen in patients with rheumatoid arthritis: a prospective, randomized, comparator-controlled 121-week trial. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2259-2268
  33. Greenwald M, Peloso PM, Mandel D i wsp. Further assessment of the clinically effective dose range of etoricoxib: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial in rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 2033-2042.
  34. 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 Musculoskeletal Disorders* 2016; 17: 331.
  35. Schumacher HR Jr, 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.
  36. 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.
  37. 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.
  38. 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.
  39. Xu L, Liu S, Guan M, Xue Y. Comparison of Prednisolone, Etoricoxib, and Indomethacin in Treatment of Acute Gouty Arthritis: An Open-Label, Randomized, Controlled Trial. *Med Sci Monit* 2016; 22: 810-817.
  40. 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.
  41. Clarke R, Derry S, Moore RA. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 5: CD004309.
  42. 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.
  43. 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.
  44. Puura A, Puolakka P, Rorarius M i wsp. Etoricoxib premedication for post-operative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 688-693.
  45. 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.
  46. Birbara CA, Puopolo AD, Munoz DR i wsp. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability – a randomized, placebo controlled, 3-month trial. *J Pain* 2003; 4: 307-315.
  47. Pallay RM, Seger W, Adler JL i wsp. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 257-266.
  48. Zerbin C, Ozturk ZE, Grifka J i wsp. Efficacy of etoricoxib 60mg/day and diclofenac 150mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 2037-2049.
  49. Moore RA, Smugar SS, Wang H i wsp. Numbers-needed-to-treat analyses – Do timing, dropouts, and outcome matter? Pooled analysis of two randomized, placebo-controlled chronic low back pain trials. *Pain* 2010; 151: 592-597.
  50. 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.
  51. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Discontinuation rates in clinical trials in musculoskeletal pain: meta-analysis from etoricoxib clinical trial reports *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R53.
  52. 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.
  53. Curtis SP, Ng J, Yu Q i wsp. Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials. *Clin Ther* 2004; 26: 70-83.
  54. Kaewput W, Disorn P, Satirapoj B. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor use and progression of renal function in

- patients with chronic kidney disease: a single-center retrospective cohort study. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016; 9: 273-278.
55. Malskat WS, Knulst AC, Buijnzeel-Koomen CA i wsp. Tolerance to alternative cyclooxygenase-2 inhibitors in nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitive patients. *Clin Transl Allergy* 2013; 3: 20.
56. Combe B, Swergold G, McLay J i wsp. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 425-432.
57. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC i wsp. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809-1817.
58. FDA US. Public Health Advisory – FDA Announces Important Changes and Additional Warnings for COX-2 Selective and Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). Dostępne na: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm150314.htm>. Accessed June 2015.



