

**Krzysztof Reil**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

# Wybrane aspekty bezpieczeństwa leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w świetle ostatnich doniesień

## Selected aspects of safety profile of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the light of recent reports

### Streszczenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są podstawowymi lekami stosowanymi w terapii bólu, szczególnie w chorobach narządu ruchu. Ich rozpowszechnienie i dostępność wiążą się z dużą częstością objawów niepożądanych. Główny mechanizm działania NLPZ polega na zmniejszaniu aktywności cyklooksygenaz (COX). Preparaty selektywne silniej działają na COX-2, a tzw. klasyczne w zbliżonym stopniu na COX-1 i COX-2. Ma to wpływ na częstość występowania objawów niepożądanych podczas stosowania tych leków. Wśród tzw. klasycznych NLPZ największe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych wykazuje diklofenak. Częstość występowania powikłań zależy od czasu leczenia oraz dawki leku. Według najnowszych badań u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym bezpieczniejszymi lekami są naproksen i celekoksyb (w małej dawce). Ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego można zmniejszyć poprzez stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP). Największe ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby opisywano po nimesulidzie, którego stosowanie zostało ograniczone przez producentów leku.

### Słowa kluczowe

niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), działania niepożądane, powikłania sercowo-naczyniowe, cyklooksygenaza, hepatotoksyczność

### Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the cornerstone of pain therapy, particularly in conditions of the musculoskeletal system. However, their widespread use contributes to a high incidence of adverse effects. The main mechanism of action of NSAIDs is associated with reduced activity of cyclooxygenase (COX). Selective compounds predominantly affect COX-2, while "classic" ones inhibit both COX-1 and COX-2 to a similar degree. This influences the incidence of adverse effects during their use. Among "classic" NSAIDs, diclofenac is associated with the highest risk of cardiovascular complications. The incidence depends also on duration of treatment and dosage regimen. According to the latest research, in patients at high risk of cardiovascular complications, naproxen and celecoxib (in small doses) are safer. Risk of damage of the digestive tract may be reduced by concomitant use of proton pump inhibitors. The greatest risk of severe liver damage has been correlated with nimesulide, resulting in a considerable limitation of indications by manufacturers.

### Key words

non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), adverse effects, cardiovascular complications, cyclooxygenase, hepatotoxicity

## Wstęp

Wprowadzenie do leczenia niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) było wielkim sukcesem medycyny i pozwoliło na skuteczne leczenie dolegliwości występujących szczególnie często u ludzi starszych. Są to bardzo skuteczne leki o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym, bez których nie wyobrażamy sobie współczesnej medycyny.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne przewlekłe stosuje ok. 5% populacji, a wśród osób po 65. roku życia już 10–20%. Rocznie wypisywanych jest ponad 500 mln recept, a zużycie samego kwasu acetylosalicylowego (ASA) przekracza 45 ton. Co szósty dorosły człowiek cierpi na przewlekłe choroby reumatyczne, 80% dorosłych ma co najmniej raz w życiu bóle kręgosłupa. W Polsce na chorobę zwyrodnieniową choruje ok. 5 mln osób, a na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) ok. 400 tys. Przy tak szerokim stosowaniu nawet niewielki procent działań niepożądanych przekłada się na bardzo liczne przypadki. Dlatego problem bezpieczeństwa terapii NLPZ jest tak aktualny. Wiele doniesień podkreśla, że NLPZ różnią się pomiędzy sobą stopniem bezpieczeństwa i częstością występowania działań niepożądanych. Może to wynikać z innego profilu działania (np. selektywność względem COX-2), ze specyficznych cech farmakologicznych (np. okres półtrwania wpływa na interakcje z innymi lekami) oraz różnych cząsteczek NLPZ. Dlatego **w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa nie możemy mówić o efekcie klasy i musimy mieć świadomość istotnych różnic pomiędzy NLPZ.**

## Wpływ NLPZ na cyklooksygenazę

Główny mechanizm działania NLPZ polega na zahamowaniu aktywności cyklooksygenazy (COX) – enzymu przekształcającego kwas arachidonowy w prostaglandyny. Prostaglandyny są mediatorami bólu i procesu zapalnego, ale w niektórych tkankach spełniają inne ważne zadania. Wpływają m.in. na prawidłowe funkcjonowanie nerek, śluzówki

przewodu pokarmowego i krzepiwość krwi. Istnieją trzy izoformy enzymu o różnej lokalizacji i odmiennym działaniu. Cyklooksygenaza COX-1 obecna jest m.in. w śluzówce przewodu pokarmowego oraz w nerkach, COX-2 – w komórkach śródbłonna oraz w tkankach objętych procesem zapalnym, COX-3 – głównie w mózgu i jej rola nie jest do końca poznana. Skutki zablokowania aktywności cyklooksygenaz w różnych tkankach przedstawia tabela 1.

Poszczególne NLPZ w różnym stopniu blokują COX-1 i COX-2, co ma wpływ na ich odmienny profil bezpieczeństwa. Zahamowanie COX-2 wywołuje efekt przeciwzapalny – korzystny, ale równocześnie hamuje wytwarzanie przez śródbłonek prostacykliny, która m.in. chroni przed zakrzepem. Tak działają selektywne i wybiórcze NLPZ, do których zaliczamy koksyby, meloksykam i nimesulid. Postuluje się, że konsekwencją silniejszego zahamowania COX-2 może być wzrost ryzyka powstania zakrzepu w naczyniach. W odmienny sposób działają klasyczne NLPZ. Blokują one z podobną siłą COX-2 i COX-1. Zahamowanie aktywności COX-1 w płytkach po klasycznych NLPZ zmniejsza wytwarzanie tromboksanu i ma ochronne działanie przeciwzakrzepowe. Te dwa przeciwstawne efekty blokowania COX-1 i COX-2 w układzie krążenia mogą się częściowo znosić, co może tłumaczyć obserwowane mniejsze ryzyko powikłań zakrzepowych po klasycznych NLPZ, a większe po większości preparatów silniej blokujących COX-2. Podział NLPZ ze względu na selektywność działania przedstawia tabela 2.

Aktualne badania wykazują, że niektóre z dawno stosowanych NLPZ silniej blokują COX-2 niż COX-1. Określa się je nadal jako „klasyczne” lub „tradycyjne” NLPZ, ale np. diklofenak w niektórych badaniach hamował COX-2 blisko 20 razy silniej niż COX-1, a jego pojedyncza dawka powodowała zahamowanie aktywności COX-2 w 99% [1, 2].

Diklofenak jest lekiem wykazującym wyraźną selektywność względem COX-2. Ten mechanizm działania może tłumaczyć, dlaczego **diklofenak zwiększa**

**Tabela 1.** Korzystne i niekorzystne skutki zablokowania aktywności cyklooksygenazy-1 (COX-1) i cyklooksygenazy-2 (COX-2) pod wpływem niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Cyklooksygenaza	Skutek zahamowania aktywności	Efekt
COX-1	zahamowanie syntezy prostaglandyn w śluzówce żołądka	wrzodotwórczy
	zahamowanie syntezy tromboksanu w płytkach	przeciwpłytkowy
COX-2	zahamowanie syntezy prostaglandyn w miejscu zapalenia	przeciwzapalny i przeciwbólowy
	zahamowanie syntezy prostaglandyn w śródbłonnku	prozakrzepowy

**Tabela 2.** Podział najpopularniejszych niesteroidowych leków przeciwzapalnych z uwzględnieniem ich selektywności względem cyklooksygenazy-1 (COX-1) i cyklooksygenazy-2 (COX-2), na podstawie [3]

Siła działania na COX-1 większa niż na COX-2	Preparaty nieselektywne (klasyczne) – siła działania na COX-1 i na COX-2 podobna	Preparaty selektywne – siła działania na COX-2 większa niż na COX-1	Preparaty wybiórcze (koksycyby) – siła działania na COX-2 zdecydowanie większa niż na COX-1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• kwas acetylosalicylowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ibuprofen</li> <li>• indometacyna</li> <li>• ketoprofen</li> <li>• naproksen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nimesulid</li> <li>• meloksykam</li> <li>• diklofenak</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• celekoksyb</li> <li>• etorykoksyb</li> <li>• rofekoksyb</li> </ul>

ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w stopniu wyraźnie większym niż niektóre inne klasyczne NLPZ, niewykazujące takiej selektywności (np. naproksen i ketoprofen).

W ostatnim czasie wykazano, że NLPZ działają nie tylko poprzez wpływ na cyklooksygenazę. Leki te hamują wydzielanie prozapalnych cytokin (przez hamowanie czynnika jądrowego NF-κB), aktywują endogenne czynniki przeciwzapalne – lipoksyny, hamują ekspresję syntazy tlenu azotu biorącego udział w procesie zapalnym, nasilają apoptozę komórek uczestniczących w procesie zapalnym, hamują obumieranie chondrocytów, mogą wpływać na aktywność receptorów dla glikokortykosteroidów. Niektóre NLPZ hamują przechodzenie leukocytów przez ścianę naczynia do miejsca zapalenia i mogą wpływać na uwalnianie endogennych endorfin [4]. Wiele z tych mechanizmów potwierdzono w odniesieniu do naproksenu, który hamuje także aktywność elastazy – enzymu wydzielanego przez neutrofile w miejscu zapalenia, rozkładającego białka macierzy chrząstki i tkanek okołostawowych.

### Wskazania do stosowania NLPZ

Niesteroidowe leki przeciwzapalne stosuje się głównie jako leki przeciwbólowe oraz przeciwzapalne. Zmniejszają one obrzęk i przekrwienie, poprawiają ruchomość stawów. Efekt ten jest szczególnie ważny we wszystkich schorzeniach narządu ruchu, którym towarzyszą objawy zapalenia, np. w zaostrzeniu RZS, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), a także przy powszechnych urazach i stanach przeciążeniowych. Zmniejszając stan zapalny, NLPZ redukują dodatkowe dolegliwości, co daje im przewagę nad lekami działającymi tylko przeciwbólowo, takimi jak paracetamol lub opioidy. Wskazaniem do stosowania NLPZ są bóle różnego pochodzenia: bóle mięśniowe, bóle kostne, bóle stawowe, bóle głowy, bóle zębów, bóle pooperacyjne, bóle menstruacyjne.

Najczęstsze choroby przewlekłe, w których stosuje się NLPZ, wymieniono w tabeli 3.

W wielu chorobach narządu ruchu NLPZ są stosowane jako leki pierwszego rzutu. Inne leki przeciwbólowe są mniej skuteczne w łagodzeniu towarzyszących objawów. W chorobie zwyrodnieniowej siła działania przeciwbólowego paracetamolu i NLPZ jest porównywalna, chociaż autorzy niektórych prac podkreślają przewagę NLPZ. W metaanalizie 15 badań z randomizacją i grupą kontrolną wykazano wyższą skuteczność przeciwbólową NLPZ niż paracetamolu u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego i kolanowego [5]. W badaniach tych paracetamol był mniej skuteczny w zmniejszeniu obrzęku i sztywności stawów.

Należy pamiętać, że paracetamol może powodować uszkodzenie wątroby. W USA zatrucie paracetamolem jest jedną z częstszych przyczyn przeszczepienia wątroby i postuluje się, aby większe dawki leku były dostępne tylko na receptę. Stosowanie tramadolu w leczeniu choroby zwyrodnieniowej nie jest leczeniem pierwszego rzutu ze względu na liczne objawy niepożądane i stosunkowo niewielkie korzyści.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne stosuje się także jako leczenie objawowe w infekcjach i w gorączkach różnego pochodzenia. Naproksen wykazywał szybsze działanie przeciwgorączkowe niż np. diklofenak i indometacyna oraz skutecznie eliminował

**Tabela 3.** Najczęstsze wskazania do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych w chorobach narządu ruchu

reumatoidalne zapalenie stawów
choroba zwyrodnieniowa stawów
reumatyzm tkanek miękkich
zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa
łuszczycowe zapalenie stawów
zespoły bólowe kręgosłupa
powikłania osteoporozy (złamania)
urazy
zespoły przeciążeniowe

gorączkę występującą w chorobie nowotworowej, czego nie obserwowano po podaniu paracetamolu i ASA [6]. **Dane te świadczą, że naproksen może być traktowany jako skuteczny, objawowy lek w infekcjach przebiegających z gorączką.**

**Naproksen jest wymieniany w zaleceniach jako jeden z leków pierwszego rzutu w leczeniu napadów ostrego bólu migrenowego oraz jako lek drugiego rzutu w profilaktyce migreny, szczególnie związanej z miesiączką [7]. Korzystne działanie naproksenu w leczeniu migreny może być wynikiem zahamowania rozpadu płytek i uwalniania serotoniny, która bierze udział w patomechanizmie powstawania migreny.**

**Skuteczność naproksenu potwierdziły metaanalizy oceniające ustąpienie bólu w ciągu 2 godz. od przyjęcia leku oraz utrzymywanie się długotrwałego efektu przeciwbólowego w ciągu 24 godz. od przyjęcia leku [8]. Analizowane prace wykazały zbliżoną skuteczność naproksenu i sumatryptanu – leku pierwszego rzutu w leczeniu migrenowego bólu głowy pod warunkiem wczesnego zastosowania w odpowiednio wysokiej dawce.**

Niektóre NLPZ mają zarejestrowane wskazanie do stosowania w ostrym ataku dny moczanowej, co świadczy o ich dużej sile działania. Należą do nich m.in. etorykoksyb, niektóre preparaty diklofenaku oraz naproksen. Podwyższony poziom kwasu moczowego jest obecnie uznawany za czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Naproksen, który ma lepszy profil bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego niż inne zarejestrowane w tym wskazaniu NLPZ, wydaje się predestynowany do leczenia tej choroby. Celekoksyb nie ma zarejestrowanego wskazania do leczenia dny moczanowej.

**Tabela 4.** Najczęstsze potencjalne działania niepożądane niesteroidowych leków przeciwzapalnych

uszkodzenie górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego (zapalenie błony śluzowej, nadżerki i owrzodzenia, enteropatie)
uszkodzenie wątroby (hipertransaminazemia, rzadko martwica hepatocytów i ostra niewydolność wątroby)
powikłania sercowo-naczyniowe (zwiększone ciśnienie tętnicze, nasilenie niewydolności serca, zwiększone ryzyko wystąpienia zawału i udaru mózgu)
uszkodzenie nerek (niewydolność nerek, hiperpotasemia, martwica brodawek nerkowych, zapalenie śródmiąższowe nerek)
skórne reakcje uczuleniowe (pokrzywka alergiczna, reakcje fototoksyczne)
objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego
toksyczny wpływ na szpik

## Powikłania podczas stosowania NLPZ

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, podobnie jak wszystkie inne leki, mogą powodować działania niepożądane. Ze względu na ich bardzo powszechne stosowanie skala problemu jest duża. Najczęściej występujące działania niepożądane NLPZ przedstawiono w tabeli 4.

Najczęstsze objawy niepożądane po zastosowaniu NLPZ dotyczą przewodu pokarmowego. Na ich występowanie ma wpływ obecność innych czynników ryzyka, rodzaj stosowanego preparatu, jego dawka i czas leczenia. Najczęstsze czynniki ryzyka wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego zestawiono w tabeli 5.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą wywoływać objawy dyspeptyczne o różnym stopniu nasilenia, takie jak nudności, wzdęcia, wymioty, zaburzenia rytmu wypróżnień. W czasach gdy nie stosowano powszechnie inhibitorów pompy protonowej, oceniano, że bóle brzucha podczas stosowania NLPZ występowały u 5–50% leczonych chorych. W badaniu endoskopowym już po 2 tygodniach leczenia NLPZ stwierdzano zmiany w postaci zapalenia, nadżerek i wybroczyn, najczęściej bez objawów klinicznych. Inne powikłania występujące w jelitach to zmiany o charakterze enteropatii, zapalenie błony śluzowej, włóknienie i zwężenie.

Obecnie częstość występowania powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego udaje się zdecydowanie zmniejszyć dzięki stosowaniu profilaktycznie inhibitorów pompy protonowej. Ich podawanie wraz z tzw. klasycznymi NLPZ istotnie zmniejsza ryzyko owrzodzenia [10]. Inne metody zapobiegania owrzodzeniu przewodu pokarmowego (np. podawanie blokerów receptora H<sub>2</sub>) są

**Tabela 5.** Najczęstsze czynniki ryzyka wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego podczas stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) [9]

powikłane owrzodzenie przebyte w przeszłości
równoczesne stosowanie licznych NLPZ
wysoka dawka NLPZ
choroba wrzodowa w przeszłości
wiek powyżej 70 lat
równoczesne stosowanie niektórych innych leków (niektóre antydepresanty, leki przeciwkrzepliwie, leki z grupy blokerów receptora H <sub>2</sub> , kortykosteroidy)
unieruchomienie
reumatoidalne zapalenie stawów

zdecydowanie mniej skuteczne, mogą maskować wczesne objawy lub nie są dobrze tolerowane przez chorych. Mizoprostol sam może powodować bóle brzucha i musi być stosowany kilka razy dziennie, co w praktyce zniechęca do jego przyjmowania.

Zastosowanie wraz z klasycznym NLPZ profilaktycznego leczenia inhibitorem pompy protonowej jest obecnie zalecane szczególnie u osób z podwyższonym ryzykiem owrzodzenia, np. u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadach, przy równoczesnym leczeniu lekami przeciwkrzepliwymi, kortykosteroidami, przy długotrwałej terapii dużą dawką NLPZ. Mniejsze ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego obserwuje się po stosowaniu NLPZ działających wybiórczo lub selektywnie. Preparaty te nie są jednak całkowicie wolne od takich działań niepożądanych, a równocześnie zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. U osób z największym ryzykiem owrzodzenia nie powinno się stosować NLPZ, a w wyjątkowych sytuacjach należy wybrać NLPZ działające wybiórczo na COX-2 i równocześnie podawać inhibitory pompy protonowej.

Wiele chorób narządu ruchu wymaga stosowania leków długotrwale, nawet przez wiele tygodni, a czasami miesiący. Dłuższe leczenie NLPZ zwiększa jednak ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Odpowiedni dobór leku mniej toksycznego, dostosowanie dawki i ewentualnie aktywna profilaktyka powikłań z zastosowaniem inhibitorów pompy protonowej mogą istotnie zmniejszyć ryzyko.

### Ryzyko uszkodzenia wątroby

W ostatnim czasie zwraca się uwagę na potencjalne ryzyko uszkodzenia wątroby podczas stosowania NLPZ. O ile potrafimy dość skutecznie zredukować ryzyko rozwoju owrzodzenia przewodu pokarmowego, to nie mamy środków zmniejszających ryzyko hepatotoksyczności niektórych leków. W tej sytuacji szczególnego znaczenia nabiera wybór bezpieczniejszego NLPZ. **Do najbardziej hepatotoksycznych preparatów należą nimesulid oraz**

**diklofenak.** Ryzyko uszkodzenia wątroby podczas stosowania różnych NLPZ przedstawia tabela 6.

Uszkodzenie wątroby po nimesulidzie i diklofenaku występuje blisko 2 razy częściej niż po innych NLPZ. Najczęściej obserwuje się tylko wzrost transaminaz i objawy dyspeptyczne, ale może pojawić się nieodwracalna niewydolność wątroby. Opisywano też przypadki zgonów z powodu niewydolności wątroby pacjentów leczonych nimesulidem. Uszkodzenie wątroby może pojawić się już po krótkim czasie stosowania tego leku. Występuje częściej u osób nadużywających alkoholu.

W maju 2010 r. wszyscy producenci nimesulidu w Polsce wydali oświadczenie, w uzgodnieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. **Oficjalny dokument rozesłany do wszystkich fachowych pracowników ochrony zdrowia ostrzegwał przed groźbą uszkodzenia wątroby po nimesulidzie i jednoznacznie podkreślał, że nimesulid należy stosować wyłącznie jako lek drugiego rzutu po dokładnej klinicznej ocenie ogólnego ryzyka u poszczególnych pacjentów,** w najmniejszej skutecznej dawce i przez najkrótszy okres, nie dłużej niż przez 15 dni. Nimesulid powinno się stosować po wykluczeniu uzależnień od innych środków hepatotoksycznych, w tym alkoholu. Nieprzestrzeganie tych zaleceń może mieć poważne konsekwencje dla chorego, a także dla lekarza w sytuacji roszczeń ze strony pacjenta, u którego doszło do uszkodzenia wątroby po nimesulidzie. Należy podkreślić, że takie ograniczenia dotyczą tylko nimesulidu spośród wszystkich NLPZ, co świadczy o istotnym ryzyku powikłań. Nimesulid w związku z najwyższą potencjalną hepatotoksycznością nie powinien być stosowany w leczeniu przewlekłych stanów bólowych, a wszystkie ograniczenia zawarte w ChPL nadal obowiązują.

### Ryzyko sercowo-naczyniowe

Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych po NLPZ zależy od wielu czynników. Leki te zwiększają pod-

**Tabela 6.** Ryzyko uszkodzenia wątroby po różnych niesteroidowych lekach przeciwzapalnych [11]

Lek	Względne ryzyko uszkodzenia wątroby	Istotność statystyczna
diklofenak	2,1 (1,2–3,8)	tak
nimesulid	1,9 (1,1–3,3)	tak
ketoprofen	1,4 (0,6–3,4)	nie
piroksykam	1,2 (0,5–3,4)	nie
naproksen	1,4 (0,3–5,7)	nie
meloksykam	1,3 (0,2–8,1)	nie

stawowe, całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe, które zależy od chorób towarzyszących (szczególnie układu krążenia), wieku, płci, palenia tytoniu, wartości ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu, obecności cukrzycy i in. Można je określić, m.in. posługując się skalą SCORE. Leczenie NLPZ zwielokrotnia to podstawowe ryzyko – im jest ono wyższe wyjściowo, tym kardiotoksyczny wpływ NLPZ będzie większy.

Do uznanych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych podczas leczenia NLPZ należą istniejące już schorzenia, takie jak: choroba wieńcowa, przebyty zawał serca lub rewaskularyzacja naczyń wieńcowych, przebyty przemijający atak niedokrwienny lub udar mózgu, dyslipidemie, przewlekłe choroby nerek, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, cukrzyca, RZS.

Wielkość ryzyka zależy też od wyboru preparatu NLPZ, czasu trwania leczenia oraz dawki leku. Przyjmuje się, że silniejsze działanie hamujące COX-2 w porównaniu z COX-1 (czyli selektywność działania względem COX-2) jest cechą niekorzystną z punktu widzenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Preparaty działające selektywnie i wybiórczo wywołują częściej powikłania zakrzepowo-zatorowe niż klasyczne NLPZ, chociaż najnowsze badania nie potwierdzają tego w odniesieniu do celekoksybu. W wielu pracach klinicznych wykazano również większą częstość powikłań sercowo-naczyniowych po leczeniu diklofenakiem niż po innych klasycznych NLPZ. W dużym zestawieniu opublikowanym w „Circulation” w 2006 r. diklofenak miał zbliżone ryzyko wystąpienia zawału serca jak rofekoksyb (Vioxx), który z powodu zwiększania ryzyka zakrzepowo-zatorowego został wycofany przez producenta. Względne ryzyko zgonu w tej pracy u chorych leczonych rofekoksybem wynosiło 2,80, a u chorych leczonych diklofenakiem 2,40 [12].

Stosowanie niektórych NLPZ zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe nawet u osób bez wcześniejszych chorób układu krążenia [13]. Wykazano to w odniesieniu do diklofenaku, ibuprofenu, rofekoksybu, celekoksybu. Oczywiście bezwzględne ryzyko zdrowej populacji jest niższe niż np. osób po przebytym zawał serca. Trzeba jednak pamiętać, że w praktyce często nie wiemy, czy zgłaszający się do nas pacjent ma rzeczywiście niskie ryzyko sercowo-naczyniowe, dlatego tym bardziej powinniśmy zachować dużą ostrożność w doborze leku.

U pacjentów po przebytym zawał serca ryzyko zgonu rosło już w pierwszym tygodniu stosowania diklofenaku, w drugim tygodniu stosowania ibu-

profenu, trzecim tygodniu stosowania celekoksybu i czwartym miesiącu stosowania naproksenu [14].

W wielu pracach wykazano, że ryzyko rośnie wraz z dawką NLPZ. Szczególnie dobrze zostało to udowodnione w odniesieniu do rofekoksybu (lek wycofany) oraz diklofenaku. W jednej z prac względne ryzyko zawału było podwyższone już dla dawki diklofenaku 50 mg/dobę. Dla dawki 100 mg/dobę wynosiło ono 1,65, a dla dawki 150 mg/dobę 1,80 [15]. Nawet mała lub przeciętna dawka diklofenaku może być niebezpieczna, szczególnie w przypadku pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

W 2010 r. ukazał się artykuł przeglądowy podsumowujący wszystkie prace oceniające ryzyko sercowo-naczyniowe związane ze stosowaniem diklofenaku [16]. Według większości publikacji diklofenak jest jednym z bardziej kardiotoksycznych NLPZ. W 2007 r. naproksen został uznany za najbezpieczniejszy w wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego dla chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wymagających leczenia NLPZ. Preparatem o zbliżonym profilu działania do naproksenu i ASA (a więc bez selektywności względem COX-2) jest ketoprofen, jednak w piśmiennictwie nie ma dużo prac oceniających jego profil bezpieczeństwa kardiologicznego. Nieliczne doniesienia sugerują także stosunkowo niewielkie ryzyko sercowo-naczyniowe związane z podawaniem tego leku [17].

W 2013 r. w czasopiśmie „Lancet” ukazała się największa dotychczas metaanaliza 639 (!) badań z randomizacją (353 tys. pacjentów) oceniających bezpieczeństwo stosowania różnych NLPZ [18]. W pracy tej wykazano, że leczenie naproksenem nie zwiększało ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych ani wieńcowych. Stosowanie diklofenaku, ibuprofenu i różnych koksybów łącznie zwiększało istotnie to ryzyko.

Oszacowano, że u każdego tysiąca pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym leczonych przez rok ibuprofen powodował 9 dodatkowych przypadków zawałów lub udarów, w tym 3 śmiertelne, diklofenak powodował dodatkowe 8 przypadków zawałów lub udarów, w tym 2 śmiertelne, a koksyby powodowały 7 dodatkowych zawałów lub udarów, w tym 2 śmiertelne. Stosowanie naproksenu nie powodowało dodatkowych zawałów ani udarów. Równocześnie naproksen powodował dodatkowo 16 zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego, ibuprofen 15, diklofenak i koksyby po 4. Naproksen (stosowany u prawie

49 tys. pacjentów) został uznany za najbezpieczniejszy NLPZ dla pacjentów z obciążeniami kardiologicznymi, którzy muszą otrzymywać takie leczenie.

Należy pamiętać, że leczenie przeciwbólowe pacjenta z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych powinno się zaczynać od innych preparatów, np. paracetamolu, unikając podawania każdego NLPZ. Ewentualne leczenie należy prowadzić minimalną skuteczną dawką w jak najkrótszym czasie, dokładnie obserwując pacjenta pod kątem występowania objawów niepożądanych. Nie ma NLPZ całkowicie bezpiecznego dla serca (poza ASA).

Na podstawie szeregu publikacji wskazujących na najwyższe ryzyko sercowo-naczyniowe podczas leczenia diklofenakiem EMA wydała w czerwcu 2013 r. oświadczenie skierowane do wszystkich fachowych pracowników ochrony zdrowia [19]. Zalecono w nim, aby diklofenaku nie stosować u chorych z niewydolnością serca, chorobą niedokrwinną serca, naczyń obwodowych i mózgowych, a u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, palących papierosy lub z cukrzycą typu 1 – tylko po dokładnym rozważeniu konieczności takiej terapii. Zalecenia te nadal obowiązują, chociaż w praktyce lekarze rzadko o nich pamiętają. Diklofenak został też wycofany ze sprzedaży bez recepty m.in w Wielkiej Brytanii.

W 2016 r. ukazało się prospektywne badanie z randomizacją oceniające bezpieczeństwo kardiologiczne celekoksylu, naproksenu i ibuprofenu u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową lub RZS. Do badania PRECISION włączono pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub istniejącą chorobą układu krążenia [20]. W pracy wykazano, że celekoksyl w małej dawce (dawka średnia 209 mg/dobę) nie był gorszy niż ibuprofen (dawka średnia 2045 mg/dobę) i naproksen (dawka średnia 852 mg/dobę) pod względem bezpieczeństwa kardiologicznego. W porównaniu z celekoksylem obserwowano istotnie więcej powikłań ze strony przewodu pokarmowego w grupie leczonej naproksemem i ibuprofenem oraz więcej powikłań nerkowych w grupie leczonej ibuprofenem. W grupie ibuprofenu wystąpiło istotnie statystycznie więcej zawałów serca w porównaniu z grupą naproksenu.

### Niesteroidowe leki przeciwzapalne a kwas acetylosalicylowy

Często zdarza się, że pacjent z chorobą wieńcową leczony małą dawką ASA wymaga podawania NLPZ. Jest to jedyny wyjątek, kiedy dopuszcza się równoczesne stosowanie dwóch różnych prepara-

tów NLPZ. Należy jednak pamiętać, że podawanie obu tych leków zwiększa ryzyko owrzodzenia przewodu pokarmowego i w takiej sytuacji pacjent powinien przyjmować profilaktyczną dawkę inhibitora pompy protonowej od początku leczenia. Zaleca się przyjmowanie ASA minimum 2 godziny przed NLPZ, aby uniknąć niekorzystnej interakcji pomiędzy lekami. Nie powinno się łączyć ASA z ibuprofenem ze względu na największe ryzyko zmniejszenia skuteczności przeciwplatekcyjnej ASA.

W badaniu PRECISION przeprowadzono oddzielną analizę pacjentów otrzymujących równocześnie NLPZ i ASA oraz pacjentów niestosujących dodatkowo ASA [21]. Nie było istotnych różnic pomiędzy tymi grupami w częstości występowania działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego wśród chorych otrzymujących celekoksyl i naproksen. Więcej powikłań wystąpiło podczas leczenia ibuprofenem w grupie niestosującej dodatkowo ASA. Celekoksyl rzadziej powodował objawy ze strony przewodu pokarmowego i nerek, wykazując tym samym lepszy całkowity profil bezpieczeństwa. Jednak w grupie pacjentów leczonych dodatkowo ASA celekoksyl tracił przewagę i wykazywał zbliżony profil całkowitego bezpieczeństwa do naproksenu i minimalnie lepszy niż ibuprofen. Badanie potwierdziło, że celekoksyl w małej dawce u pacjentów leczonych ASA nie był gorszy niż naproksen w odniesieniu do ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

W komentarzach do badania PRECISION podkreśla się, że należy wziąć pod uwagę wiele czynników mogących wpływać na końcowe wyniki: proporcjonalnie niższą dawkę celekoksylu niż naproksenu i ibuprofenu, brak randomizacji w odniesieniu do podawania ASA, możliwość zmiany terapii ASA i brak danych o dawce leku, zmianę definicji punktu końcowego w trakcie badania oraz duży odsetek porzucania terapii [22]. Podnosi się także niższą skuteczność celekoksylu w dawce 200 mg w porównaniu z naproksemem. Wszystko to powoduje, że wnioski z badania muszą być (zgodnie z opinią samych autorów) bardzo ostrożne. Wydaje się, że kwestia bezpieczeństwa kardiologicznego NLPZ ciągle wymaga badań, szczególnie w przypadku stosowania wyższych dawek NLPZ i w tzw. życiu codziennym. Dla przykładu, w jednej z najnowszych dużych prac z 2018 r. opartej na analizie 533 tys. pacjentów ponownie stwierdzono, że najbezpieczniejszy kardiologicznie był naproksen, a największe ryzyko powodowały diklofenak i celekoksyl (HR = 1,44 i HR = 1,47, odpowiednio) [23].

## Nadciśnienie tętnicze

Szacuje się, że ok. 15% ludzi po 60. roku życia przyjmuje równocześnie przewlekle NLPZ i leki na nadciśnienie tętnicze. U ok. 30% z nich obserwuje się nieznaczne (średnio o ok. 3–5 mm Hg) podwyższenie ciśnienia tętniczego podczas stosowania leków przeciwzapalnych. Niesteroidowe leki przeciwzapalne zmniejszają skuteczność leków przeciwnadciśnieniowych poprzez zahamowanie produkcji prostaglandyn działających naczyniorozkurczowo i natriuretycznie. Konsekwencją jest retencja sodu i wody oraz wzrost ciśnienia. Efekt ten obserwuje się częściej u starszych pacjentów z niewydolnością serca lub z chorobami nerek leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Stopień wzrostu ciśnienia zależy od rodzaju leku hipotensyjnego, jego dawki i od długości terapii. Jest większy u chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych  $\beta$ -blokerami, inhibitorami konwertazy angiotensyny i sartanami. Sugeruje się, że  $\beta$ -bloker selektywne oraz tiazdy są bardziej odporne na działanie NLPZ. Najmniejszy wzrost ciśnienia po dołączeniu leków przeciwzapalnych obserwuje się u chorych leczonych dihydropirydynowymi blokerami kanału wapniowego. Te leki powinny być preferowane u osób z nadciśnieniem tętniczym długotrwale leczonych NLPZ. Zalecane jest też częstsze kontrolowanie przez samego pacjenta ciśnienia oraz ewentualne zwiększenie dawki stosowanych wcześniej leków hipotensyjnych. Ważne jest postępowanie niefarmakologiczne, przede wszystkim ograniczenie spożycia soli kuchennej.

W badaniu PRECISION średnie ciśnienie skurczowe z całodobowego pomiaru zwiększyło się istotnie tylko w grupie leczonej ibuprofenem. Jednak podczas stosowania celekoksylu rzadziej obserwowano rozwój nadciśnienia tętniczego (10,3%) niż podczas stosowania naproksenu (19%) i ibuprofenu (23,2%) u osób bez nadciśnienia przed rozpoczęciem leczenia [24].

Nadciśnienie tętnicze (poza skrajnymi wyjątkami) nie jest przeciwwskazaniem do leczenia NLPZ, wymagana jest jednak systematyczna kontrola ciśnienia tętniczego podczas leczenia.

## Niewydolność serca

Wszystkie NLPZ mogą powodować retencję płynów i nasilać lub ujawniać objawy niewydolności serca. Jest to szczególnie widoczne u chorych w III i IV klasie niewydolności serca wg NYHA i u tych osób NLPZ są przeciwwskazane. Kardiotoxyczność zależy od dawki leku i czasu trwania kuracji. Wydaje

się, że niektóre NLPZ mogą stanowić szczególnie duże zagrożenie. W jednej z prac bezwzględnie ryzyko zgonu u chorych z niewydolnością serca najbardziej zwiększało rofekoksyl (o 11%), a następnie diklofenak (o 9%) i celekoksyl (o 7%) [25]. Te trzy leki były wyraźnie bardziej kardiotoxyczne niż naproksen (2%) i ibuprofen (2%). Diklofenak zwiększał ryzyko względne już w dawce poniżej 100 mg/dobę i wielokrotnie bardziej w dawce powyżej 100 mg/dobę. U osób z niewydolnością serca, nawet I lub II stopnia, nie powinno się więc stosować szczególnie tych preparatów.

## Choroby nerek

W grupie starszych pacjentów leczonych NLPZ mogą znaleźć się osoby z chorobami nerek. Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą powodować upośledzenie funkcji nerek. Najczęściej dochodzi do zatrzymania sodu i wody, wzrostu ciśnienia i nasilenia obrzęków. Leki przeciwzapalne mogą też upośledzać przesączanie kłębuszkowe. Należy unikać podawania NLPZ u osób narażonych na te powikłania. Są to przede wszystkim pacjenci z już istniejącymi chorobami nerek (np. z zespołem nerczycowym lub niewydolnością nerek), z marskością wątroby, osoby starsze oraz osoby odwodnione i z hipotonią. W razie konieczności stosowania u nich NLPZ należy wcześniej uzupełnić płyny, zmniejszyć dawki leków odwadniających, odstawić leki nefrotoksyczne, wyrównać ciśnienie tętnicze. Dawki NLPZ powinny być dostosowane do wieku i sprawności nerek. Zaleca się stosowanie mniejszych dawek leków i częste kontrolowanie stężenia kreatyniny lub – lepiej – klirensu kreatyniny. Nie powinno się stosować żadnych NLPZ u pacjentów z jawną niewydolnością nerek i klirensem kreatyniny  $< 30$  ml/min. Być może leki o krótszym czasie półtrwania (np. ketoprofen i sulindak) wykazują mniejszą nefrotoksyczność, ale brakuje dużych badań porównawczych na ten temat. W największym badaniu oceniającym częstość powikłań nerkowych po NLPZ celekoksyl wykazywał lepszy profil bezpieczeństwa dla nerek niż ibuprofen i zbliżony do naproksenu w grupie leczonej równocześnie ASA [21].

## Podsumowanie

Każdy lekarz przepisujący NLPZ powinien zdawać sobie sprawę z istotnych różnic pomiędzy preparatami w zakresie ich bezpieczeństwa, szczególnie dla układu krążenia oraz dla przewodu pokarmowego. Odpowiedni dobór preparatu, zmniejszenie dawki, skrócenie czasu leczenia i ewentualne równoczesne

zastosowanie leków osłaniających może istotnie zmniejszyć częstość występowania powikłań po tych tak bardzo potrzebnych lekach. Nie ma NLPZ całkowicie bezpiecznego dla układu sercowo-naczyniowego i przewodu pokarmowego, szczególnie u pacjentów z obciążeniami.

#### Piśmiennictwo

1. FitzGerald GA. COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 879-890.
2. Hinz B, Dormann H, Brune K. More pronounced inhibition of cyclooxygenase 2, increase in blood pressure, and reduction of heart rate by treatment with diclofenac compared with celecoxib and rofecoxib. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 282-291.
3. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I i wsp. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7563-7568.
4. Woroń J, Wordliczek J, Dobrogowski J. Porównanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). *Medycyna po Dyplomie* 2011; 6: 55-63.
5. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG i wsp. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD004257.
6. Zasowska-Nowak A, Ciałkowska-Rysz A. Gorączka towarzysząca chorobie nowotworowej. *Medycyna Paliatywna* 2017; 9: 127-132.
7. Owecki MK, Łukasik M, Kozubski W. Współczesne zasady farmakoterapii migreny. *Nowiny Lekarskie* 2011; 80: 116-125.
8. Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10: CD009455.
9. Szechiński J. Zasady stosowania NLPZ, powikłania ze strony przewodu pokarmowego – metody zapobiegania i leczenia. *Nowa Klinika* 2004; Numer Specjalny: 3-8.
10. Brown TJ, Hooper L, Elliott RA i wsp. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modeling. *Health Technol Assess* 2006; 10: iii-iv, xi-xiii, 1-183.
11. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R i wsp. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003; 327: 18-22.
12. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN i wsp. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113: 2906-2913.
13. Jick SS, Kaye JA, Jick H. Diclofenac and acute myocardial infarction in patients with no major risk factors. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 662-667.
14. Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J i wsp. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2011; 123: 2226-2235.
15. García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1628-1636.
16. Krötz F, Struthmann L. A review on the risk of myocardial infarction associated with the NSAID diclofenac. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2010; 10: 53-65.
17. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM i wsp. Current use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 503-510.
18. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769-779.
19. New safety advice for diclofenac – CMD endorses PRAC recommendation. New measures aim to minimise cardiovascular risks. EMA /380 947/2013. <http://www.ema.europa.eu/>
20. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH i wsp. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016; 375: 2519-2529.
21. Reed GW, Abdallah MS, Shao M. Effect of aspirin coadministration on the safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1741-1751.
22. Antman EM. The aspirin-NSAID interaction. More data, but a lack of clarity remains. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1752-1754.
23. Barcella CA, Lamberts M, McGettigan P i wsp. Differences in cardiovascular safety with non-steroidal anti-inflammatory drug therapy – a nationwide study in patients with osteoarthritis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019; 124: 629-641.
24. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H i wsp. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) trial. *Eur Heart J* 2017; 38: 3282-3292.
25. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ i wsp. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2009; 169: 141-149.

#### Adres do korespondencji:

dr n. med. Krzysztof Rell  
 Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii  
 Uniwersyteckie Centrum Kliniczne  
 Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
 ul. Lindleya 4  
 02-005 Warszawa  
 e-mail: krell@vp.pl