

Niesteroidowe leki przeciwzapalne — czy wszystkie są równie bezpieczne dla pacjentów obciążonych podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym?

Non-steroidal anti-inflammatory drugs — are they equally safe in patients at high cardiovascular risk?

dr n. med. Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Wysoka częstość występowania poszczególnych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz częstość zachorowań na te choroby sprawiają, że obecnie konieczne jest uwzględnianie ryzyka sercowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem większości leków, w tym także tych pozornie niezwiązanych z układem krążenia. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAID) stanowią jedną z najczęściej przepisywanych i stosowanych grup leków na świecie. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że część leków z tej grupy może się przyczyniać do zwiększenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych, a także zgonów z ich przyczyny. Jednak poszczególne substancje z grupy NSAID znacząco się różnią nie tylko pod względem właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych, ale także wpływu na opisane wyżej ryzyko. Z dotychczasowych badań wynika, że najbezpieczniejszym lekiem dla pacjentów obciążonych podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym jest naproksen. Uwzględnienie opisanych wyżej właściwości, ocena ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz wybór NSAID odpowiedniego dla danego chorego wydają się konieczne w celu poprawy bezpieczeństwa leczonych pacjentów.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (4), 189–195

Słowa kluczowe: NSAID, ryzyko sercowo-naczyniowe, naproksen

ABSTRACT

The high prevalence of cardiovascular risk factors, along with the incidence of these diseases and deaths caused by them, force physicians to take that risk into account when selecting the treatment strategy and choosing the most appropriate drugs. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are among the most widely prescribed and used pharmacological agents in the world. Data collected over the past decades show that part of this group of drugs may contribute to an increased incidence of adverse

Adres do korespondencji:

dr n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: 22 599 19 58, faks: 22 599 19 57
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

cardiovascular events , and cardiovascular deaths. However, the individual NSAIDs vary considerably in terms of pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, but also in terms of impact on the risk described above . Previous studies show that naproxen is the safest NSAID in the terms of the risk of cardiovascular diseases. The assessment of the risk of adverse cardiovascular effects and the choice of a formulation suitable for the case are necessary in order to improve patient safety in everyday clinical practice.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (4), 189–195

Key words: NSAID, cardiovascular risk, naproxen

WPROWADZENIE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAID, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) stanowią jedną z najczęściej stosowanych grup leków na świecie. Przewlekłe stosuje je około 15% pacjentów w podeszłym wieku, ale praktycznie sięgają po nie osoby w każdym wieku [1]. Rocznie wypisywanych jest blisko pół miliarda recept, co stanowi 3–9% wszystkich zalecanych pacjentom leków [2]. Należy pamiętać, że te szacunkowe dane nie uwzględniają preparatów dostępnych bez recepty (OTC, *over the counter*). Niesteroidowe leki przeciwzapalne były pierwszymi lekami, które niejako „wyszły z aptek na ulicę”. Obecnie nikogo nie dziwi już fakt, że w większości sklepów czy stacji benzynowych na półce, tuż obok słodczy, leżą NSAID. Za sprawą tego stanu rzeczy pacjenci mają poczucie, że wszystkie NSAID to leki bezpieczne, bo „co złego może się stać po zażyciu leku kupionego na stacji benzynowej czy w kiosku?”. Mówiąc kolokwialnie, leki te stosują „wszyscy na wszystko”, począwszy od takich wskazań, jak bóle zębów, stawów czy bóle przewlekłe, poprzez infekcje, a skończywszy na przewlekłym leczeniu w chorobach reumatycznych. Mimo pewnych różnic między poszczególnymi substancjami można przyjąć, że działanie całej grupy polega na zmniejszaniu bólu i obniżaniu temperatury ciała, a w przypadku większości substancji również na działaniu przeciwzapalnym. Poniższe opracowanie jest próbą odpowiedzi na pytanie, czy wszystkie NSAID są równie bezpieczne dla pacjentów obciążonych podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

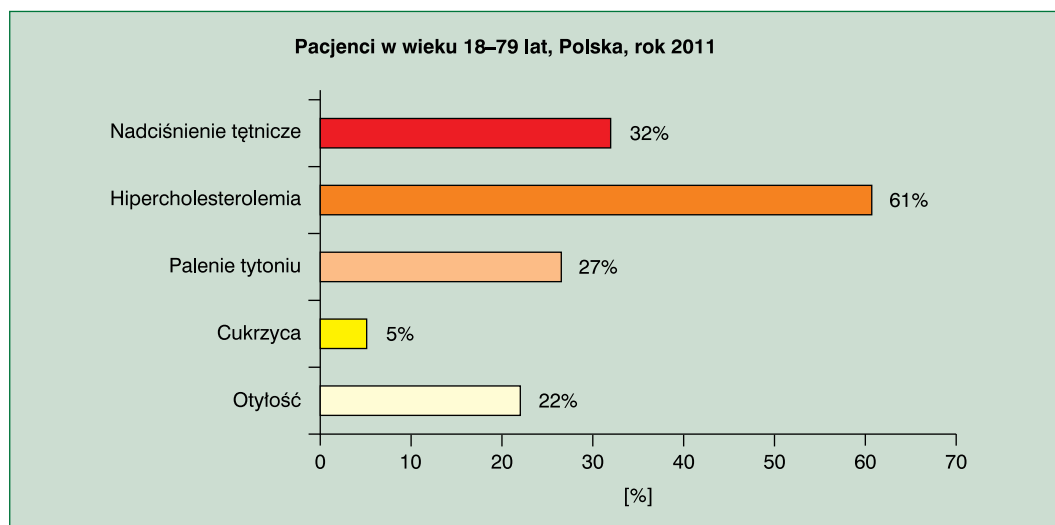
PACJENCI ZE SCHORZENIAMI UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO JAKO SZCZEGÓLNA GRUPA CHORYCH

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią obecnie najczęstszą przyczynę zarówno zgonów, jak i hospitalizacji nie tylko w Polsce, ale również w Europie czy na świecie [3]. Tak duże zachorowalność i umieralność są pochodnymi wysokiej częstości występowania i złej

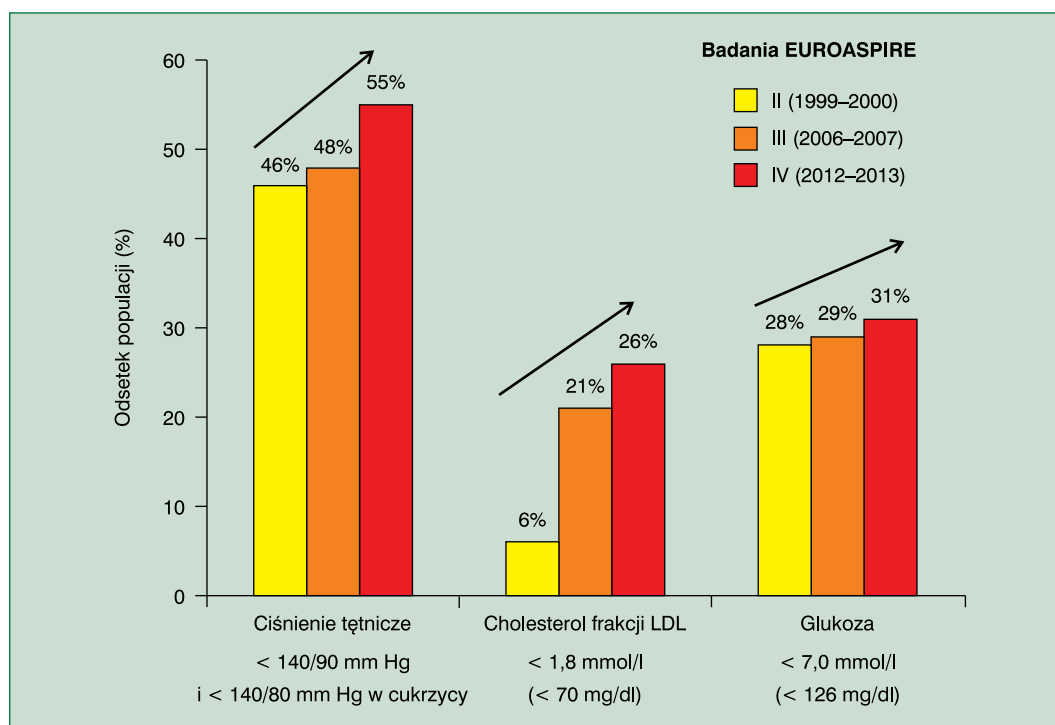
kontroli poszczególnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Najpełniejszych i najnowszych danych dotyczących tego zagadnienia dostarczyły wyniki badania NATPOL 2011 przeprowadzonego w reprezentatywnej grupie dorosłych mieszkańców Polski. W badaniu wykazano, że czynniki ryzyka chorób układu krążenia są, niestety, bardzo rozpowszechnione wśród dorosłych Polaków. Około 1/3 badanych miała nadciśnienie tętnicze, niewiele mniej paliło tytoń, a u ponad 60% wykryto zaburzenia gospodarki lipidowej (ryc. 1).

Nawet mimo rozwoju medycyny, a przede wszystkim farmakologii, który nastąpił między poprzednią edycją badania NATPOL w 2002 roku a ostatnią w 2011 roku, omawiane czynniki ryzyka — jak wskazują wyniki tych badań — nadal nie są leczone ani kontrolowane na tyle skutecznie, na ile należałoby sobie tego życzyć. Jeszcze poważniejsza jest sytuacja pacjentów z już rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Kolejne edycje badania EUROASPIRE dotyczyły skuteczności kontroli poszczególnych czynników ryzyka w grupie osób z rozpoznaną chorobą wieńcową [4]. Wykazano, że chociaż w ostatnich dziesięcioleciach odnotowano pewną poprawę, to w przypadku najskuteczniej kontrolowanego ze wszystkich badanych czynników ryzyka, tj. nadciśnienia tętniczego, jedynie u co drugiego pacjenta udaje się uzyskać jego wartości niższe od 140/90 mm Hg (ustalane na podstawie obowiązujących wówczas wytycznych); skuteczna kontrola stężeń lipidów czy glukozy jest osiągnięta u jeszcze mniejszego odsetka pacjentów (ryc. 2).

Jak widać, problem podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego dotyka ogromnej części pacjentów. W ocenie ryzyka podstawowe znaczenie mają dobrze zebrany wywiad (m.in. na temat tego, czy chory przeżył zawał serca, udar mózgu; czy rozpoznano u niego niewydolność serca; czy rozpoznano u niego nadciśnienie tętnicze; czy jest osobą otyłą; czy pali papierosy) oraz



Rycina 1. Rozpowszechnienie czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce na podstawie wyników badania NATPOL 2011



Rycina 2. Skuteczność kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową na podstawie wyników serii badań EUROASPIRE (na podstawie [3]); LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości

narzędzia, takie jak skala ryzyka SCORE czy zaproponowana przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) tabela pozwalająca na stratyfikację ryzyka na podstawie występowania pojedynczych czynników ryzyka oraz wartości ciśnienia tętniczego [5]. Z tabeli 1 [6] — podobnie jak z badań populacyjnych — wynika, że podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe będzie stwierdzane u większości pacjentów.

Każdy lekarz powinien sobie odpowiedzieć na pytanie, u jakiego odsetka pozostających pod jego opieką pacjentów nie występują podwyższone wartości ciśnienia tętniczego ani inne czynniki ryzyka oraz jaki procent stanowią chorzy po zawale serca, udarze mózgu czy pacjenci z niewydolnością serca. Wiedza ta ma znaczne implikacje kliniczne. Występowanie podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego będzie warunkowało

Tabela 1. Stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego (źródło [6])

Inne czynniki ryzyka, choroby lub bezobjawowe powikłania narządowe	Ciśnienie tętnicze [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe SBP 130–139 lub DBP 85–89	NT 1. stopnia SBP 140–159 lub DBP 90–99	NT 2. stopnia SBP 160–179 lub DBP 100–109	NT 3. stopnia SBP ≥ 180 lub DBP ≥ 110
Bez innych czynników ryzyka		Niskie ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Wysokie ryzyko
1–2 czynniki ryzyka	Niskie ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Ryzyko umiarkowane do wysokiego	Wysokie ryzyko
≥ 3 czynniki ryzyka	Niskie do umiarkowanego	Ryzyko umiarkowane do wysokiego	Wysokie ryzyko	Wysokie ryzyko
Powikłania narządowe, ≥ 3. stadium CKD, cukrzyca	Ryzyko umiarkowane do wysokiego	Wysokie ryzyko	Wysokie ryzyko	Ryzyko wysokie do bardzo wysokiego
Objawowa CVD, ≥ 4. stadium CKD, cukrzyca z powikłaniami narządowymi lub innymi czynnikami ryzyka	Bardzo wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko

SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; NT — nadciśnienie tętnicze; CKD (*chronic kidney disease*) — przewlekła choroba nerek; CVD (*cardiovascular disease*) — choroba układu sercowo-naczyniowego

preferencję niektórych rodzajów farmakoterapii i wykluczało stosowanie innych. Podobnie w przypadku NSAID, mając na uwadze ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego, w tym incydentu zakończonym zgonem, lekarz jest niejako zmuszony „porzucić” pewne leki z tej grupy (np. diklofenak, ibuprofen w dawce > 2 g/d., koksyby), zastępując je innymi — niezwiększającymi ryzyka sercowo-naczyniowego (np. naproksen).

DLACZEGO NIEKTÓRE NSAID SĄ BEZPIECZNIEJSZE OD INNYCH?

Niesteroidowe leki przeciwzapalne stanowią bardzo dużą grupę leków zróżnicowanych nie tylko pod względem budowy, właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych, ale także skuteczności działania i profilu bezpieczeństwa [7]. Główny mechanizm ich działania polega na zahamowaniu aktywności cyklooksygenazy 1 (COX-1, *cyclooxygenase 1*) i COX-2 (COX-2, *cyclooxygenase 2*) — dwóch izoform enzymu cyklooksygenazy biorących udział w szlaku przemian kwasu arachidonowego, różniących się nieco profilem działania. Produkowane za pośrednictwem COX-1 prostaglandyny, prostacykliny i tromboksan odpowiadają za ochronę śluzówki żołądka przed niekorzystnym wpływem kwasu solnego, utrzymanie przepływu krwi przez nerki oraz aktywność płytek krwi, natomiast prostanoidy wyprodukowane dzięki udziałowi COX-2 hamują reakcję zapalną, znosząc jednocześnie ból. Większość NSAID oddziałuje zarówno na COX-1, jak i na COX-2, ale poszczególne substancje znacząco się różnią pod względem stopnia powinowactwa do obu izoenzymów [8]. Duża częstość stosowania NSAID,

jak również łatwa dostępność do nich przyczyniają się do coraz częstszych działań niepożądanych, jakich należy się spodziewać w codziennej praktyce. Dotychczas skupiano się głównie na powikłaniach ze strony przewodu pokarmowego związanych z uszkodzeniem śluzówki żołądka [9]. Analizując profil działania poszczególnych izoenzymów COX, badacze doszli do wniosków, że selektywna inhibicja COX-2 wiązałaby się z zachowaniem korzystnych przeciwzapalnych i przeciwbólowych właściwości NSAID, przy jednoczesnym zniwelowaniu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Doprowadziło to do wprowadzenia na rynek farmaceutyczny koksobów — selektywnych inhibitorów COX-2. Jednak, po krótkiej fali entuzjazmu, okazało się, że chociaż koksoby rzeczywiście znacząco ograniczyły częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, to spowodowały zwrócenie uwagi na inny, wydaje się, że jeszcze poważniejszy, problem związany ze stosowaniem NSAID — powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego. Wzrost ryzyka niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych związanych ze stosowaniem leków z tej grupy doprowadził ostatecznie do wycofania wszystkich z nich z rynku, poza ostatnim — celekoksybem [10].

KTÓRY NSAID JEST NAJKORZYSTNIEJSZY DLA PACJENTA OBCIĄŻONEGO PODWYŻSZONYM RYZYKIEM SERCOWO-NACZYNIOWYM?

Niesteroidowy lek przeciwzapalny przeznaczony dla pacjenta z chorobami układu sercowo-naczyniowego (tj. zawał serca, udar mózgu czy niewydolność serca) lub też

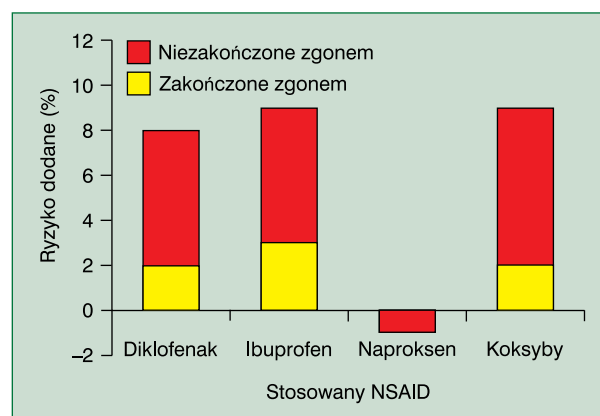
obciążonego podwyższonym ryzykiem ich wystąpienia powinien mieć kilka cech. Powinien to być lek, który nie osłabia działania hipotensyjnego leków obniżających ciśnienie tętnicze, nie powinien on powodować aktywacji płytek krwi, a tym samym — zwiększać ryzyka zakrzepowo-zatorowego oraz, co najważniejsze, nie powinien zwiększać ogólnego ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego i zgonu z ich przyczyny. W stosunku do pierwszego z wymienionych parametrów, czyli wpływu na ciśnienie tętnicze, niepokojące dane dotyczą zarówno ibuprofenu, jak i diklofenaku. W jednym z badań, w którym oceniano wpływ stosowania ibuprofenu na wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów powyżej 50. roku życia, bez zdiagnozowanego nadciśnienia tętniczego, wykazano, że stosowanie ibuprofenu powoduje wzrost średnich dobowych wartości skurczowego ciśnienia tętniczego o około 2,2 mm Hg już po 4 tygodniach stosowania leku [11]. Podobne niepokojące dane można również znaleźć na temat działania diklofenaku [12]. Dotychczasowe metaanalizy, w których porównywano wpływ poszczególnych substancji z grupy NSAID, dowiodły, że lekami, które pod tym względem cechują się dobrym profilem bezpieczeństwa i brakiem niekorzystnego wpływu na wartości ciśnienia tętniczego, są naproksen oraz sulindak. W tym samym badaniu ponownie potwierdzono negatywny wpływ ibuprofenu oraz wykazano podobne działanie piroksykanu oraz indometacyny [13].

Udowodniono również, że jeden z NSAID — naproksen — jest lekiem, który podobnie jak kwas acetylosalicylowy wykazuje działanie hamujące agregację płytek krwi; oczywiście działanie nie jest wyrażone tak znamienne, jak w przypadku kwasu acetylosalicylowego będącego nieodwracalnym inhibitorem COX-1, niemniej jednak naproksenowi nie można odmówić istotnego, korzystnego wpływu przeciwplatekowego [14, 15]. Działanie to jest szczególnie istotne w grupie pacjentów poddanych leczeniu przeciwplatekowemu (w większości za pomocą kwasu acetylosalicylowego) w ramach pierwotnej prewencji niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. W dotychczasowych badaniach dowiedziono, że inne NSAID nie tylko takiego działania nie wykazują, ale część z nich wchodzi w interakcje z kwasem acetylosalicylowym i nawet blokuje jego działanie. Dzieje się tak na przykład w przypadku ibuprofenu, który zmienia farmakokinetykę kwasu acetylosalicylowego i upośledza jego wpływ na COX-1 [16–18].

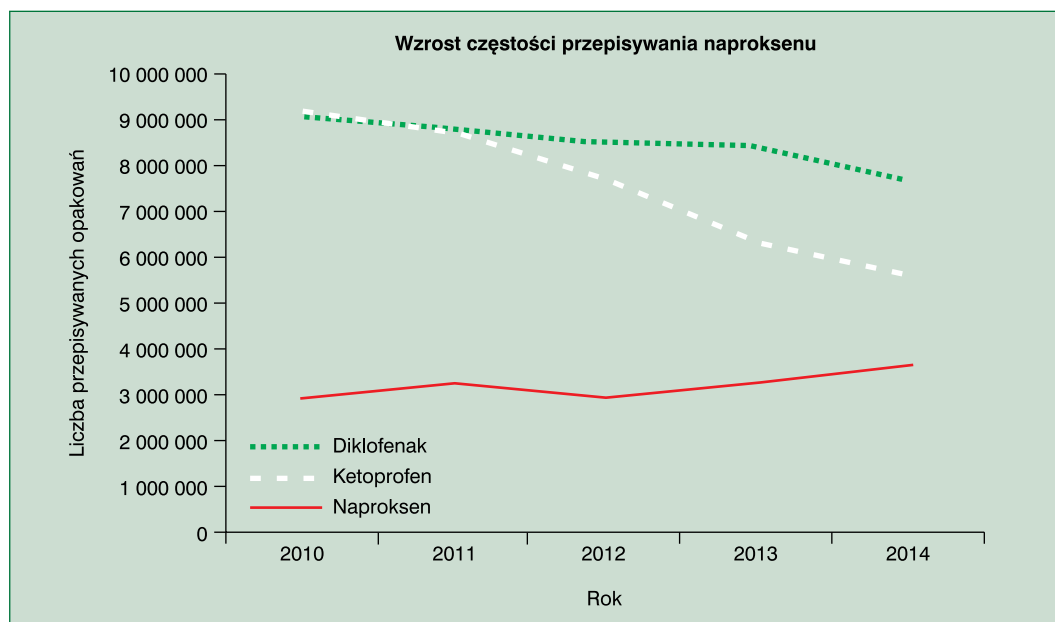
W odniesieniu do ryzyka wystąpienia zawału serca najmniej korzystne dane dotyczą stosowania wspomnianych już koksycybów, a w przypadku częściej stosowanych leków z grupy NSAID, udowodniono, że diklofenak, ibuprofen i piroksykan, zwłaszcza stosowane w dużych dawkach, powodują istotne zwiększenie częstości występowania zawałów serca [19, 20]. Sam diklofenak powoduje także kolejne działanie niepożądane związane ze zwiększeniem częstości występowania udaru mózgu [21]. Dane dotyczące tego leku są o tyle niepokojące, że diklofenak ciągle pozostaje jednym z najczęściej stosowanych NSAID dostępnych na receptę, a szacowane ryzyko dodane związane z jego stosowaniem w kontekście powikłań zakrzepowo-zatorowych może wynosić aż 63% w grupie pacjentów obciążonych podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [22].

Najliczniejszych danych odnoszących się do omawianego zagadnienia dostarczyła prawdopodobnie jedna z największych przeprowadzonych dotychczas analiz, znana pod akronimem CNT (*Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration*) [23]. Dane płynące z tej analizy dotyczyły 350 tysięcy pacjentów przyjmujących różne rodzaje NSAID lub placebo. Obserwowano ich pod kątem ryzyka wystąpienia niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych (takich jak zawał serca, udar mózgu, zaostrenie niewydolności serca) lub zgonu z tej przyczyny. Najważniejsze wyniki tej analizy przedstawiono na rycinie 3. Obrazuje ona, o ile procent w stosunku do populacji ogólnej, niestosującej tego typu leczenia, wzrasta ryzyko wystąpienia istotnych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów przyjmujących poszczególne substancje. Można zauważyć, że diklofenak, ibuprofen, jak również koksycyby zwiększają ryzyko wystąpienia in-

nych już koksycybów, a w przypadku częściej stosowanych leków z grupy NSAID, udowodniono, że diklofenak, ibuprofen i piroksykan, zwłaszcza stosowane w dużych dawkach, powodują istotne zwiększenie częstości występowania zawałów serca [19, 20]. Sam diklofenak powoduje także kolejne działanie niepożądane związane ze zwiększeniem częstości występowania udaru mózgu [21]. Dane dotyczące tego leku są o tyle niepokojące, że diklofenak ciągle pozostaje jednym z najczęściej stosowanych NSAID dostępnych na receptę, a szacowane ryzyko dodane związane z jego stosowaniem w kontekście powikłań zakrzepowo-zatorowych może wynosić aż 63% w grupie pacjentów obciążonych podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [22].



Rycina 3. Wyniki badania CNT obrazujące wpływ poszczególnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAID, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) na ryzyko wystąpienia niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych w stosunku do populacji niestosującej leków z tej grupy (na podstawie [23])



Rycina 4. Zmiany ilości poszczególnych niesteroidowych leków przeciwpalniczych przepisywanych w ostatnich latach — dane IMS 04.2014

cydentów sercowo-naczyniowych (zarówno zakończonych, jak i niezakończonych zgonem). W przeciwieństwie do wyżej wymienionych leków naproksen jako jedyny nie tylko nie zwiększał ryzyka, ale wręcz je obniżał.

W tym miejscu należy wspomnieć, że od momentu, gdy zaczęły się pojawiać niekorzystne dane ukazujące zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego, częstość przepisywania/stosowania zarówno diklofenaku, jak i ketoprofenu z roku na rok maleje, w przeciwieństwie do naproksenu, którego częstość przepisywania/stosowania się zwiększa (ryc. 4).

Zarówno na podstawie wyników omówionej wyżej pracy, jak i wielu innych badań 25 września 2013 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) wydała ostrzeżenie dotyczącego stosowania diklofenaku [24]. Jest w nim mowa o tym, że nie zaleca się stosowania tego leku u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (m.in.: zawał serca, udar mózgu, niewydolność serca), a „w przypadku występowania innych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie cholesterolu, cukrzyca lub palenie tytoniu, lekarz powinien ocenić zasadność stosowania i optymalny sposób przyjmowania diklofenaku”. 13 czerwca 2014 roku EMA wydała kolejny komunikat o konieczności przebadania dużych dawek ibuprofenu (2400 mg) pod kątem bezpieczeństwa kardiologicznego.

Mimo że przedstawione dane dość dobitnie udowadniają przewagę naproksenu nad innymi NSAID, to nadal są prowadzone duże, randomizowane badania, mające

na celu rzetelne ugruntowanie tej wiedzy. Jednym z tocących się badań jest PRECISION (*Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen*) prowadzone w grupie pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, ze wskazaniami do ciągłego stosowania NSAID, którzy są poddani randomizacji do stosowania ibuprofenu, naproksenu lub ostatniego z dostępnych koksycybów — celekoksycybu [25].

W wyborze NSAID dla pacjenta z grupy podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego powinno się uwzględnić również inne działania niepożądane związane z jego stosowaniem. Należy pamiętać, że wszystkie NSAID wpływają niekorzystnie na śluzówkę żołądka, a w przypadku omawianego naproksenu może to być wyrażone nawet bardziej niż w przypadku, na przykład, diklofenaku [24]. Niemniej jednak obecnie można skutecznie chronić śluzówkę żołądka i ograniczyć liczbę powikłań związanych ze stosowaniem NSAID za pomocą takich leków, jak inhibitory pompy protonowej (np. pantoprazol). W tym momencie warto wspomnieć, że w grupie pacjentów stosujących naproksen z inhibitorem pompy protonowej obserwuje się rzadsze występowanie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego niż u pacjentów przyjmujących ostatni dostępny koksycyb — celekoksycyb.

Wszystkie dane na temat zróżnicowanego bezpieczeństwa NSAID są tym bardziej istotne, że większość stosujących je osób nie zdaje sobie sprawy z zagrożenia, traktując leki z tej grupy jako całkowicie bezpieczne,

zwłaszcza w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego. Wyniki dotychczasowych badań wykazały, że blisko połowa pacjentów stosujących NSAID nie jest świadoma faktu, że po ich zastosowaniu mogą wystąpić jakiegokolwiek działania niepożądane. Również niewielu pacjentów przyjmujących te leki jest w jakikolwiek sposób informowana przez lekarza lub farmaceutę o istniejącym zagrożeniu wynikającym z niewłaściwego doboru NSAID [26]. Dlatego dalsza edukacja lekarzy i pacjentów oraz podkreślanie, że bilans zysków i strat w przypadku jednych NSAID jest korzystniejszy niż w przypadku drugich, pozostają ważnym aspektem dzisiejszej praktyki klinicznej.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, na podstawie wyników dotychczasowych badań, stanowiska EMA, wytycznych towarzystw naukowych oraz własnego doświadczenia można stwierdzić, że dla pacjentów obciążonych podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym najbezpieczniejszym lekiem z grupy NSAID z punktu widzenia kardiologa jest naproksen, który powinien być preferowanym lekiem w tej grupie chorych.

PIŚMIENNICTWO

- Valkhoff V.E., Schade R., Jong G.W. i wsp.; Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) project. Population-based analysis of non-steroidal anti-inflammatory drug use among children in four European countries in the SOS project: what size of data platforms and which study designs do we need to assess safety issues? *BMC Pediatr.* 2013; 13: 192.
- Singh G., Ramey D.R., Morfeld D. i wsp. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 1530–1536.
- Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 3028–3034.
- Kotseva K. EUROASPIRE IV: clinical reality of coronary prevention in Europe: a comparison of EUROASPIRE II, III and IV surveys. ESC Congress 2013, Amsterdam.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2159–2219.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31: 1281–1357.
- Harirforoosh S., Aghazadeh-Habashi A., Jamali F. Extent of renal effect of cyclo-oxygenase-2-selective inhibitors is pharmacokinetic dependent. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2006; 33: 917–924.
- Garcia Rodriguez L.A., 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.
- Sostres C., Gargallo C.J., Arroyo M.T., Lanás A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010; 24: 121–132.
- Bresalier R.S., Sandler R.S., Quan H. i wsp.; Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1092–1102.
- MacDonald T.M., Reginster J.Y., Littlejohn T.W. i wsp. Effect on blood pressure of lumiracoxib versus ibuprofen in patients with osteoarthritis and controlled hypertension: a randomized trial. *J. Hypertens.* 2008; 26: 1695–1702.
- Farkouh M.E., Greenberg B.P. An evidence-based review of the cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Cardiol.* 2009; 103:1227–1237.
- Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121: 289–300.
- Capone M.L., Tacconelli S., Sciulli M.G. i wsp. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. *Circulation* 2004; 109: 1468–1471.
- Zlotnick S., Oldenhof J., Schuller R., Schiff M., Hochberg M.C. Effect of over-the-counter doses of naproxen sodium on inhibition of platelet cyclooxygenase-1 in healthy volunteers. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14: S63.
- Renda G., Tacconelli S., Capone M.L. i wsp. Celecoxib, ibuprofen, and the antiplatelet effect of aspirin in patients with osteoarthritis and ischemic heart disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 80: 264–274.
- Gengo F.M., Rubin L., Robson M. i wsp. Effects of ibuprofen on the magnitude and duration of aspirin's inhibition of platelet aggregation: clinical consequences in stroke prophylaxis. *J. Clin. Pharmacol.* 2008; 48: 117–122.
- Capone M.L., Sciulli M.G., Tacconelli S. i wsp. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1295–1301.
- Kearney P., Baigent C., Goodwin J. i wsp. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302–1308.
- Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. i wsp. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: 7086.
- Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B. i wsp. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2011; 20: 1225–1236.
- McGettigan P., Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med.* 2013; 10: 1001388.
- Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhalra N., Emberson J., Merhi A. i wsp. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769–79.
- European Medicines Agency. Nowe zalecenia dotyczące bezpieczeństwa dla diklofenaku. EMA/592685/2013 http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Diclofenac-containing_medicinal_products/European_Commission_final_decision/WC500155819.pdf. Dostęp on-line: 13.05.2014.
- <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00346216> Dostęp on-line: 13.05.2014.
- Varga Z., Kriška M., Kristová V., Petrová M. Analysis of non-steroidal anti-inflammatory drug use in hospitalized patients and perception of their risk. *Interdiscip. Toxicol.* 2013; 6: 141–144.