

Niesteroidowe leki przeciwzapalne a powikłania sercowo-naczyniowe i gastroenterologiczne — algorytm wyboru

Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular
and gastroenterological complications: algorithm of choice

Włodzimierz Samborski¹, Arkadiusz Niklas², Krzysztof J. Filipiak³, Jacek Kaczmarczyk⁴,
Agnieszka Dobrowolska⁵, Andrzej Tykarski²

¹Katedra Fizjoterapii, Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁴Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁵Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) wykazują wysoką skuteczność w terapii przeciwzapalnej i przeciwbólowej. Leki z tej grupy są obciążone dość licznymi działaniami niepożądanymi, często również poważnymi. Działanie NLPZ wiąże się z blokowaniem cyklooksygenaz. Mechanizm ten stanowi podstawę występowania większości działań niepożądanych NLPZ. Przez lata podejmowano próby opracowania algorytmu wyboru NLPZ, zależnie od ryzyka rozwoju powikłań związanych z lekami z tej grupy, w indywidualnych przypadkach. Niniejsze opracowanie stanowi kolejną próbę podsumowania tego zagadnienia przy zaktualizowanym stanie wiedzy wynikającym z opublikowania wyników badania PRECISION i przedstawiono w nim algorytm wyboru NLPZ w zależności od ryzyka gastroenterologicznego i sercowo-naczyniowego, z wykorzystaniem tak zwanej koncepcji NLPZ „złotego środka” oraz z uwzględnieniem interakcji między niektórymi NLPZ a kwasem acetylosalicylowym stosowanym kardioprotekcyjnie.

Słowa kluczowe: niesteroidowe leki przeciwzapalne, powikłania gastroenterologiczne, powikłania sercowo-naczyniowe
Przedrukowano za zgodą z: Choroby Serca i Naczyń 2017; 14 (5): 238–247

Wprowadzenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są najczęściej stosowanymi lekami na świecie. Ich wysoką skuteczność udokumentowano zarówno w terapii przeciwzapalnej,

jak i przeciwbólowej. Poza szczególnymi właściwościami do powszechnego stosowania NLPZ przyczyniła się ich szeroka dostępność, zwłaszcza że niektóre są dostępne bez recepty. Szacuje się, że dziennie 30–50 milionów osób na świecie stosuje NLPZ.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel. 61 854 90 00, faks 61 852 94 72, e-mail: tykarski@o2.pl

Tabela 1. Podział niesteroidowych leków przeciwzapalnych ze względu na budowę chemiczną

Salicylany	Pochodne kwasu indolooctowego	Pochodne kwasu fenylooctowego	Pochodne kwasu fenylopropionowego	Pochodne kwasu fenamowego	Pochodne kwasów enolowych
kwas acetylosalicylowy	indometacyna	aceklofenak	ibuprofen	kwas mefenamowy	oksykamy (piroksykam, meloksykam)
salicylamid	acemetacyna	diklofenak	naproksen		
	tolmetyna	fenklofenak	deksketoprofen	kwas meklofenamowy	pirazolidynodiony (fenylobutazon, oksyfenbutazon)
			ketoprofen		

Niestety, leki te są obarczone dość licznymi działaniami niepożądanymi, w tym poważnymi powikłaniami. Działanie NLPZ wiąże się z blokowaniem cyklooksygenaz (COX, *cyclooxygenases*). Ten mechanizm, powodujący ograniczenie korzystnego działania prostaglandyn fizjologicznych, stanowi przyczynę występowania większości działań niepożądanych NLPZ.

Przez lata podejmowano próby opracowania algorytmu wyboru NLPZ w zależności od ryzyka rozwoju powikłań związanych z lekami tej grupy w indywidualnych przypadkach. Niniejsze opracowanie stanowi kolejną próbę podsumowania tego zagadnienia przy obecnym stanie wiedzy wynikającym przede wszystkim z opublikowania wyników dużego badania PRECISION (*Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen*).

Mechanizm działania NLPZ

Wytwarzanie prostaglandyn zależy od uwalniania kwasu arachidonowego z fosfolipidów błony komórkowej za pośrednictwem fosfolipazy A₂ po stymulacji komórki, na przykład przez jej uszkodzenie. Kwas arachidonowy podlega następnie serii reakcji enzymatycznych (kaskada kwasu arachidonowego), w której można wyodrębnić dwa główne szlaki – COX i lipooksygenazy (LOX, *lipooxygenase*). Na drodze szlaku LOX powstają leukotrieny, szlak COX natomiast prowadzi do wytworzenia prostanoidów – prostaglandyn, prostacyklin oraz tromboksanów.

Znane są dwie formy COX – COX-1 oraz COX-2. Obie izoformy są homologiczne w około 60%, mają podobne centra aktywne oraz masę cząsteczkową, jednak są kodowane przez różne geny, występują w różnych komórkach i charakteryzują się odmiennym działaniem. Cyklooksygenaza 1, enzym konstytutywny, za pośrednictwem wytwarzanych prostaglandyn wykazuje działanie ochronne na błonę śluzową żołądka oraz wpływa na naczynia krwionośne. Cyklooksygenaza 2 natomiast jest wytwarzana przez uszkodzone tkanki, komórki śródbłonna, makrofagi oraz fibroblasty i stanowi formę indukowaną enzymu, pełniącą istotną rolę w procesach zapalnych.

Prostaglandyny (zwłaszcza prostaglandyna E [PGE]) rozkurczają mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, niektóre jednak (PGF_{2α}) powodują skurcz naczyń i oskrzeli. Tromboksan A₂ (TXA₂, *thromboxane A₂*) wywołuje silny

skurcz mięśniówki naczyń, a prostacyklina (PGI₂) stanowi jedną z najsilniej działających substancji produkowanych przez śródbłonek. W dużej części jest ona wytwarzana za pośrednictwem COX płytkowej, która wykazuje 50-krotnie większą aktywność niż COX znajdująca się w ścianie naczyń. Prostacyklina działa antyagregacyjnie, naczyniorozszerzająco, hamuje odkładanie się cholesterolu w ścianie naczyń oraz uwalnianie ze śródbłonna czynnika wzrostowego. Działa aktywująco na fibrynolizę, jednak wykazuje także działanie prozapalne.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne działają jako konkurencyjne inhibitory COX, blokując COX poprzez acetylację tego enzymu. Podczas tej reakcji grupa acetylowa leku z grupy NLPZ wiąże się kowalencyjnie z grupą hydroksylową seryny (Ser-530 w ludzkich płytkach krwi) znajdującej się na N-terminalnym końcu cząsteczki COX. Blokada ta jest nieodwracalna. Acetylacja seryny powoduje niespecyficzne hamowanie reakcji enzym–substrat poprzez zablokowanie dostępu kwasu arachidonowego do centrum katalitycznego COX. Niesteroidowy lek przeciwzapalny hamuje więc reakcję kompleksu syntazy endoperoksydu tylko na jej pierwszym, mediowanym przez COX, etapie, nie wpływając na reakcję, w której udział bierze peroksydaza.

Podział NLPZ

Niesteroidowe leki przeciwzapalne to grupa leków o różnorodnej budowie chemicznej i różnych możliwościach zastosowań, wykazując jednak co najmniej trzy istotne cechy wspólne, tj. identyczne właściwości farmakologiczne, podobny podstawowy mechanizm działania oraz zbliżone działania niepożądane. Ze względu na dużą różnorodność leków z tej grupy często wyodrębnia się mniejsze, bardziej spójne podgrupy. Niesteroidowe leki przeciwzapalne można podzielić zależnie od ich budowy chemicznej (tab. 1).

Najbardziej istotny pod względem klinicznym wydaje się jednak podział NLPZ ze względu na zdolność do hamowania aktywności poszczególnych izoenzymów COX. Cyklooksygenaza to enzym biorący udział w przemianie kwasu arachidonowego. Aktywacja COX prowadzi do uwalniania prostaglandyn, tromboksanu i prostacykliny. Produkty te są mediatorami stanu zapalnego i uczestniczą w przekazaniu bodźców bólowych oraz w procesie termoregulacji.

Wyróżnia się dwa główne izoenzymy COX – konstytucyjna COX-1 oraz indukowaną przez czynniki prozapalne i proonkogenne COX-2. Cyklooksygenazie 1 jest przypisywana rola ochronna, natomiast COX-2 – rola destrukcyjna. Ze względu na zdolność do hamowania aktywności poszczególnych izoenzymów COX leki z grupy NLPZ dzieli się na:

- selektywne COX-1 – tak działa kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) w dawce kardiologicznej 75–150 mg;
- nieselektywne COX-1 (tzw. klasyczne NLPZ) – wykazujące większe powinowactwo do COX-1 niż do COX-2. Do tej grupy należą: ibuprofen (o największym w tej grupie powinowactwie do COX-2), diklofenak, ketoprofen i naproksen (o pośrednim powinowactwie do COX-2) oraz ASA w dawce klasycznej, piroksydam i indometacyna (o najmniejszym w tej grupie powinowactwie do COX-2);
- preferencyjne COX-2 – wykazujące większe powinowactwo do COX-2 niż do COX-1. Do tej grupy zaliczają się na przykład nimesulid i meloksykam;
- selektywne COX-2 (tzw. koksylidy) – wykazujące 200 lub więcej razy większe powinowactwo do COX-2 niż COX-1. Spośród obecnie dostępnych należą do nich celekoksylid i etoriksylid.

Zastosowanie NLPZ

Mimo ogromnego postępu farmakoterapii i wprowadzania wielu, wciąż nowych leków, NLPZ są nadal szeroko stosowane i zajmują ważne miejsce w reumatologii oraz w szeroko pojętej strategii leczenia bólu.

Obecnie NLPZ mają bardzo szerokie zastosowanie, zwłaszcza w reumatologii. Stosuje się je we wszystkich chorobach reumatycznych o podłożu zapalnym i niezapalnym. Zgodnie z międzynarodowymi standardami terapeutycznymi leki te są podstawową grupą leków w reumatoidalnym zapaleniu stawów (tzw. leki pierwszego rzutu). Ponadto są stosowane w spondyloartropatiach seronegatywnych, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, w innych chorobach autoimmunologicznych z towarzyszącym zapaleniem stawów, chorobie zwyrodnieniowej stawów i kręgosłupa, regionalnych zespołach bólowych i przeciążeniowych z grupy tak zwanego reumatyzmu tkanek miękkich.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne znalazły także zastosowanie poza reumatologią. Stosuje się je w zwalczaniu praktycznie wszystkich rodzajów bólu, w tym również bólów nowotworowych. Leki z tej grupy znajdują się na pierwszym szczeblu tak zwanej drabiny analgetycznej. Jako leki przeciwbólowe wskazane są między innymi w bólach pourazowych i mięśniowych, bólach po zabiegach chirurgicznych czy ekstrakcji zęba, w nerwobólach, zespołach korzeniowych, dyskopatiach, kolce nerkowej i wątrobowej, bólach nowotworowych, w migrenie oraz bólach miesiączkowych. W przypadku silniejszych dolegliwości bólowych można je stosować w połączeniu z opioidami. Poza tym NLPZ stosuje

się miejscowo – w leczeniu zmian pourazowych, przeciążeniowych czy zapalnych tkanek okołostawowych i mięśni.

W zależności od powinowactwa do poszczególnych izoenzymów COX leki z grupy NLPZ różnią się między sobą, zwłaszcza pod względem liczby objawów niepożądanych. Niestety wszystkie NLPZ mogą wywołać charakterystyczne działania niepożądane, do których zalicza się: objawy dyspeptyczne i uszkodzenie błony śluzowej żołądka oraz dwunastnicy (nadżerki, owrzodzenia, krwawienie z przewodu pokarmowego, perforacja), upośledzenie funkcji nerek i martwicę brodawek nerkowych, uszkodzenie wątroby, nasilenie objawów niewydolności krążenia oraz wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego, niedokrwistość hemolityczną, granulocytopenię czy upośledzenie funkcji płytek krwi, działanie ototoksyczne, reakcje nadwrażliwości (zmiany skórne, astma aspirynowa).

Dużym przełomem wydawało się wprowadzenie do leczenia tak zwanych selektywnych inhibitorów COX-2 (tzw. koksylidów). Związki te wykazują ponad 200 razy większe powinowactwo do COX-2 niż COX-1. Wydawało się, że wyeliminuje to działania niepożądane NLPZ. W dużych badaniach klinicznych wykazano, że selektywne inhibitory COX-2 rzeczywiście powodują mniej objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, jednak selektywne hamowanie COX-2 nie jest, niestety, wykładnikiem zmniejszenia ogółu powikłań występujących w trakcie leczenia. Nie stwierdzono różnic pod względem stopnia upośledzenia funkcji nerek, ale w wielu wczesnych badaniach zaobserwowano tendencję do częstszego występowania powikłań sercowo-naczyniowych, co spowodowało wycofanie wielu leków z tej grupy. W związku z powyższym przez wiele lat „złotym standardem” w reumatologii niezmiennie pozostają klasyczne NLPZ, które w przypadku stosowania odpowiedniej dawki i przestrzegania zaleceń oraz ewentualnych przeciwwskazań cechowały się korzystnym stosunkiem efektywności do toksyczności.

Bardzo powszechne stosowanie NLPZ, a zwłaszcza ASA, pozwoliło zaobserwować, że mogą one odgrywać rolę na przykład w zapobieganiu rozwojowi raka jelita grubego, piersi, przełyku, żołądka, płuc, jajnika, prostaty czy choroby Alzheimera. Przeciwnowotworowe działanie NLPZ może wynikać z hamowania aktywności COX-2, 15-LOX-1 i białka p21, przez co wpływają na angiogenezę i apoptozę. Działanie ochronne niektórych NLPZ w chorobie Alzheimera przypisuje się natomiast zmniejszaniu ilości amyloidogenego białka w mózgu. Wydaje się więc, że znaczenie i zastosowanie NLPZ będzie się stale zwiększało, nie tylko w reumatologii.

Powikłania sercowo-naczyniowe NLPZ

Zagadnienie stosowania NLPZ u pacjentów z chorobami kardiologicznymi jest omawiane w kilku różnych dokumentach, o których należy wspomnieć.

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST elevation myocardial infarction*) wskazuje się, że NLPZ, takie jak ibuprofen, mogą poprzez łączenie się z COX-1 hamować nieodwracalne blokowanie tego enzymu przez ASA. Także blokowanie COX-2 rodzi zagrożenie działaniem prozakrzepowym i z tej przyczyny należy unikać stosowania tych leków w terapii skojarzonej z ASA (klasa rekomendacji III, poziom dowodów C).

Z kolei w wytycznych ESC dotyczących ostrych zespołów wieńcowych z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) nie rekomenduje się NLPZ do stosowania przeciwbólowego w bólach dławicowych. Również w tych wytycznych podkreśla się, że inne NLPZ, w tym także selektywne inhibitory COX-2, zwiększają ryzyko zgonu, ponownego niedokrwienia, pęknięcia serca oraz innych powikłań i z tej przyczyny należy przerwać ich stosowanie w STEMI. Niesteroidowe leki przeciwzapalne powinny być także stosowane szczególnie ostrożnie w przypadku niewydolności serca, ponieważ 2-krotnie zwiększają ryzyko ostrej niewydolności tego organu, mogą pogarszać czynność nerek oraz zwiększać ryzyko zaostrzenia dny moczanowej. Na podstawie najnowszej metaanalizy dotyczącej stosowania NLPZ w 4 europejskich krajach wykazano zwiększenie o 24% częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca, w tym istotne zwiększenie częstości niewydolności serca u osób leczonych indometacyną (55%), nabumetone i refokoksybem (48%), piroksykiem (28%), ibuprofenem (24%), diklofenakiem (21%), nimesulidem (19%), naproksenem (18%) oraz zmniejszenie tej częstości o 4% nieznaczące statystycznie [NS] u pacjentów leczonych celekoksybem.

Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe podczas stosowania NLPZ, poza pogorszeniem stosunku prostacykliny do TXA₂, może być także spowodowane osłabianiem działania ASA w dawce kardiologicznej. Ten niekorzystny mechanizm polega na odwracalnym blokowaniu miejsc receptorowych COX przez NLPZ, co uniemożliwia nieodwracalne zablokowanie tych miejsc przez ASA. Wykazano, że niektóre NLPZ, takie jak ibuprofen, naproksen i piroksykiem, interferują z przeciwpłytkowym działaniem ASA, natomiast innych, takich jak celekoksybek, diklofenak i ketoprofen, nie cechuje takie działanie.

W 2016 roku ukazało się stanowisko Grupy Roboczej ds. Farmakoterapii Układu Krążenia ESC dotyczące bezpieczeństwa stosowania NLPZ, w którym naproksen, zgodnie z metaanalizami Kearneya i Trelle, wykazał najmniej szkodliwe działanie na układ sercowo-naczyniowy. Pozycja diklofenaku jako bezpiecznego kardiologicznie NLPZ została zachwiana po opublikowaniu kilku metaanaliz, w których wykazano zwiększenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych o ponad 40% w porównaniu z placebo. Skutkowało to wy-

daniem przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) alertu dotyczącego bezpieczeństwa stosowania diklofenaku, zwłaszcza u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Na podstawie analizy informacji z medycznych baz danych ubezpieczycieli, dotyczących populacji kanadyjskiej i europejskiej obejmującej blisko 450 tys. pacjentów (tzw. dane z *real world*), stwierdzono, że ryzyko zawału serca wzrasta już w pierwszym tygodniu stosowania NLPZ, jest najwyższe w pierwszym miesiącu i wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki stosowanego leku. W pierwszy tygodniu stosowania odnotowano nieistotny wzrost ryzyka zawału serca w odniesieniu do celekoksybu i ibuprofenu oraz istotny, o 50%, wzrost w przypadku diklofenaku i o 53% w przypadku naproksenu oraz o 58% w przypadku refokoksybu.

W najnowszym badaniu PRECISION, które dotyczyło ponad 24 tys. pacjentów, w przeważającej większości – osób z chorobą zwyrodnieniową stawów, u których średni czas obserwacji wynosił 34 miesiące, potwierdzono, że celekoksybek jest bezpieczniejszy pod względem ryzyka powikłań gastroenterologicznych niż naproksen i ibuprofen, a ponadto zaobserwowano, że celekoksybek jest bezpieczniejszy w odniesieniu do bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego niż ibuprofen. Jednocześnie wykazano, że stosowanie celekoksybu wiąże się z istotnie niższym ryzykiem uszkodzenia nerek niż stosowanie ibuprofenu. Coraz więcej danych wskazuje na to, że celekoksybek istotnie różni się od pozostałych koksyków, a zwłaszcza od refokoksybu, który jest brany pod uwagę w większości metaanaliz i których wyniki może wypaczać. Potwierdza to metaanaliza Gunter i wsp., w której celekoksybek i naproksen w porównaniu z innymi NLPZ istotnie obniżały ryzyko wystąpienia zawału serca.

Te obserwacje skłaniają do sformułowania następujących dodatkowych wskazówek dotyczących stosowania NLPZ:

- w celu ograniczenia niekorzystnych dla ryzyka sercowo-naczyniowego interakcji ASA chorzy powinni go przyjmować co najmniej 2 h przed zastosowaniem nieselektywnych NLPZ;
- do NLPZ cechujących się najniższym ryzykiem interakcji z ASA należą celekoksybek, aceklofenak, diklofenak i ketoprofen;
- NLPZ (nieselektywne, takie jak i inhibitory COX-2) nie powinny być stosowane w okresie 3–6 miesięcy po ostrym zespole wieńcowym, bez względu na sposób jego leczenia; wynika to ze zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego stwierdzonego w odniesieniu do dużych dawek nieselektywnych NLPZ oraz inhibitorów COX-2 bez względu na ich dawkę.

Nadciśnienie tętnicze a NLPZ

Wyniki licznych badań wskazują, że NLPZ mają właściwości hipertensynogenne, zwłaszcza w odniesieniu do

skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*). U osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym te właściwości NLPZ są mniej nasilone niż u chorych na nadciśnienie tętnicze.

Spośród NLPZ najbardziej nasilone właściwości hipertensynogenne wykazują ibuprofen, indometacyna i naproksen. W badaniu PRECISION-ABPM (*Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement*), w którym u większości pacjentów dobrze kontrolowano ciśnienie tętnicze za pomocą leków hipotensyjnych, celekoksyb nie wpływał na wysokość ciśnienia tętniczego w odróżnieniu od naproksenu i buprofeny. Istotnie największy wzrost ciśnienia obserwowano u chorych leczonych ibuprofenem, a wzrost ciśnienia w ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) do wartości uznawanych za nadciśnienie tętnicze był 2-krotnie rzadszy u pacjentów leczonych celekoksybem niż u leczonych ibuprofenem i naproksem.

W odróżnieniu od NLPZ stosowanych w pełnych dawkach ASA w małej dawce (75 mg) nie wykazuje istotnego działania hipertensynogenne. Zagadnienie to było jednym z przedmiotów badania HOT (*Hypertension Optimal Treatment Study*). W badaniu tym, z udziałem ponad 18 tys. chorych na nadciśnienie tętnicze, u chorych leczonych ASA stwierdzono jedynie niewielkie, prawdopodobnie bez znaczenia klinicznego, zwiększenie ciśnienia tętniczego o 0,6/0,3 mm Hg.

Do nadciśnienia tętniczego związanego ze stosowaniem NLPZ prowadzą trzy mechanizmy. Powstawanie prostaglandyny E₂ (PGE₂) i prostacykliny (PGI₂), które wykazują działanie wazodylatoryjne, pod wpływem NLPZ ulega zmniejszeniu, co prowadzi do zwiększenia napięcia ściany naczyń krwionośnych i uwrażliwia ściany naczyń krwionośnych na działanie endoteliny. Niesteroidowe leki przeciwzapalne zmniejszają także wytwarzanie PGE₂ przez komórki tkanki śródmiąższowej, głównie w rdzeniu nerek, przez co nasileniu ulega reabsorpcja sodu i wody w cewkach nerkowych, powodując retencję płynów w ustroju. Ponadto, po zmniejszeniu aktywności COX, kwas arachidonowy w większym stopniu jest metabolizowany przez cytochrom P450, a jego metabolity powstające na tej drodze (m.in. kwas epoksyekoza-tetraenowy i kwas hydroksyeikoza-tetraenowy) wykazują właściwości hipertensynogenne. W związku z tym:

- u chorych, zwłaszcza w podeszłym wieku, z zaburzoną czynnością nerek stosowanie NLPZ implikuje potrzebę ścisłego monitorowania ciśnienia tętniczego oraz funkcji nerek;
- u chorych z nadciśnieniem tętniczym w przypadku włączenia leczenia NLPZ (w tym także inhibitorami COX-2) należy uważnie monitorować ciśnienie tętnicze, szczególnie przez pierwsze 3 miesiące terapii;

to zalecenie szczególnie dotyczy chorych ze współistniejącą cukrzycą, zaburzeniem czynności nerek oraz leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), sartanami lub beta-adrenolitykami — ze względu na możliwość wzrostu ciśnienia tętniczego i nasilenia objawów niewydolności serca;

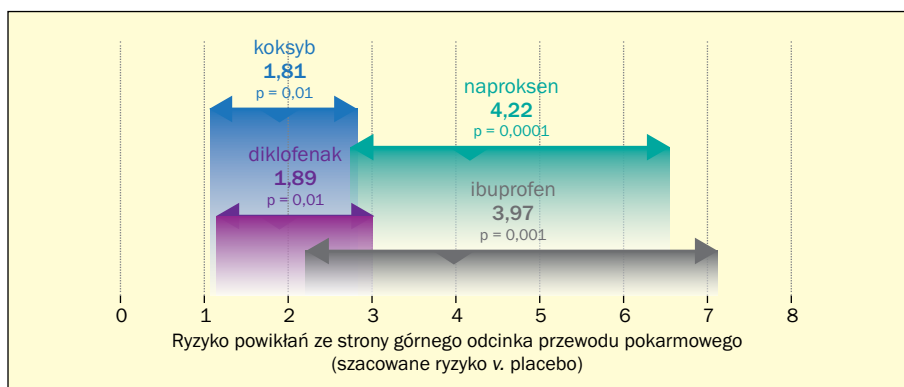
- chorzy bez nadciśnienia tętniczego po przebytych zdarzeniach sercowo-naczyniowych lub obciążeniach wieloma czynnikami ryzyka wymagają wnikliwego monitorowania ciśnienia tętniczego przez 2–4 tygodnie od momentu zastosowania NLPZ, a następnie co najmniej raz na 3 miesiące kontrolnego pomiaru, nawet w przypadku poprzednio odnotowywanych prawidłowych wartości;
- jeżeli w trakcie stosowania NLPZ u osób z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego dojdzie do rozwoju nadciśnienia tętniczego, to należy odstawić lub zmniejszyć dawkę NLPZ, a jeśli takie postępowanie nie przynosi poprawy, to trzeba zastosować leki hipotensyjne — preferowani są antagoniści wapnia (nie obserwowano istotnego wzrostu SBP przy jednoczesnym podawaniu NLPZ), w odróżnieniu od innych grup leków hipotensyjnych (w przypadku diuretyków stwierdzano wzrost SBP o 6,1 mm Hg, beta-adrenolityków — o 6,2 mm Hg, inhibitorów ACE — o 10,3 mm Hg i sartanów — o 4,6 mm Hg).

Powikłania gastroenterologiczne NLPZ

W wyniku hamowania COX-1 dochodzi do zmniejszenia działania PGE₂, ograniczenia przepływu podśluzówkowego oraz produkcji śluzu i wodorowęglanów, a tym samym zwiększenia cytotoksyczności *Helicobacter pylori*, zmniejszenia objętości soku żołądkowego, czego efektem jest spadek pH, hamowania angiogenezy i proliferacji komórek, co upośledza procesy gojenia. Dochodzi również do bezpośredniego uszkodzenia błony śluzowej przez aktywację wolnych rodników oraz mieloperoksydazy.

Zdecydowana przewaga działań niepożądanych po NLPZ dotyczy przewodu pokarmowego. Według dostępnych danych objawy niepożądane z przewodu pokarmowego mogą dotyczyć nawet 60–70% pacjentów przyjmujących NLPZ, a w niektórych doniesieniach raportuje się objawy nawet u 80–90% chorych, zwłaszcza w przypadku długotrwałej terapii. Dolegliwości i zmiany morfologiczne dotyczą całego przewodu pokarmowego, choć zdecydowanie częściej górnego odcinka przewodu pokarmowego niż dolnego odcinka przewodu pokarmowego.

Najczęściej obserwowane objawy związane z przewodem pokarmowym to dyspepsja (ból w nadbrzuszu, poposiłkowe uczucie pełności lub sytości), utrata apetytu, odbijania, ból brzucha o różnorodnym charakterze, nudności i wymioty, nasilenie objawów choroby refluksowej przełyku i zaburzenia rytmu wypróżnień: biegunki, zapar-



Rycina 1. Ryzyko powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (zmodyfikowano na podstawie: Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N. i wsp. *Lancet* 2013; 382: 769–779)

cia, wzdęcia. Do rzadszych należą chudnięcie i objawy krwawienia z przewodu pokarmowego (wymioty treścią krwistą/fusowatą lub/i domieszka krwi w stolcach czy „smoliste stolce”).

Najczęstsze czynniki ryzyka zwiększające ryzyko gastroenterologicznych działań niepożądanych NLPZ to podeszły wiek (> 70. rż.), choroby nerek, wątroby, choroba wrzodowa w wywiadzie, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, dializoterapia, infekcja *H. pylori*, profil blokowania izoenzymów COX z przewagą COX-1, duża dawka NLPZ, stosowanie więcej niż jednego NLPZ, stosowanie H₂-blokerów (nie zabezpieczają przed powikłaniami po NLPZ) i równoczesne stosowanie innych leków uszkadzających błonę śluzową przewodu pokarmowego (glikokortykosteroidy, bifosfoniany, leki przeciwzakrzepowe, spironolakton, mukolityki).

Najpoważniejszymi powikłaniami przy stosowaniu NLPZ są krwawienia z przewodu pokarmowego, zwłaszcza z górnego odcinka. Zawsze stanowią ryzyko zagrożenia zdrowia i życia. Nie bez znaczenia pozostaje wysoki koszt hospitalizacji i intensywnej terapii, również endoskopowej. Wykazano, że w przypadku stosowania koksylbów i diklofenaku istnieje 2–3-krotnie niższe ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego niż przy stosowaniu indometacyny czy naproksenu (ryc. 1).

W wielu badaniach klinicznych i metaanalizach wykazano, że dołączenie inhibitora pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitor*) w licznych przypadkach przynosi zdecydowane korzyści i może zapobiegać lub znacznie ograniczać większość powikłań, ale tylko z górnego odcinka przewodu pokarmowego. W dawce profilaktycznej zaleca się stosowanie na przykład 20 mg pantoprazolu lub równoważnej dawki innego PPI raz/dobę. Ze względu na działania niepożądane zaleca się stosowanie PPI wybiórczo u pacjentów cechujących się zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Nie ma natomiast konieczności równoczesnego stosowania PPI u osób w młodym wieku, bez wywiadu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy czy krwawienia z przewodu pokarmowego,

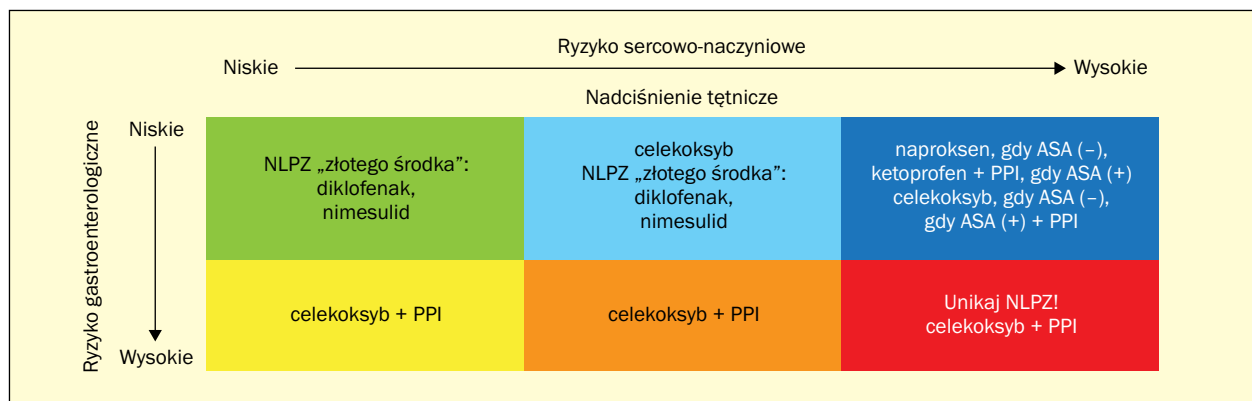
przy dobrej tolerancji NLPZ w przeszłości oraz krótkim czasie terapii i stosowaniu „bezpieczniejszych” leków z grupy NLPZ. Chorzy obciążeni jednocześnie zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym i gastrologicznym powinni przyjmować PPI niezależnie od tego, czy stosują niselektywny NLPZ, czy inhibitor COX-2; alternatywą u chorych obarczonych bardzo wysokim ryzykiem są opioidy.

Całkiem nowe światło na bezpieczeństwo stosowania NLPZ w populacji pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem zarówno krwawień z przewodu pokarmowego, jak i sercowo-naczyniowym przyjmujących jednocześnie ASA rzuciło badanie CONCERN. Ponad 2-krotnie mniej krwawień z przewodu pokarmowego odnotowano u pacjentów, którym podawano celekoksylb, niż w grupie leczonej naproksenem. W trakcie trwającej 18 miesięcy obserwacji odnotowano porównywalną liczbę istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obu grupach.

Racjonalny wybór leku z grupy NLPZ z uwzględnieniem ryzyka dwóch typów powikłań (gastroenterologicznych i sercowo-naczyniowych)

Rozpowszechnienie stosowania leków z grupy NLPZ związane ze skutecznością ich działania przeciwzapalnego, przy relatywnie dużym ryzyku wystąpienia różnorodnych działań niepożądanych, a jednocześnie możliwości wyboru spośród wielu preparatów z tej niejednorodnej grupy leków o nieco odmiennym mechanizmie działania, stwarzają konieczność ścisłego przestrzegania zasad stosowania i wyboru spośród NLPZ, które przyczyniają się do ograniczenia ryzyka tych działań niepożądanych i które — w opinii autorów niniejszego opracowania — można sformułować następująco:

- terapię za pomocą NLPZ należy prowadzić najkrócej, jak to jest możliwe, i minimalną efektywną dawką;
- trzeba edukować pacjenta w zakresie możliwych działań niepożądanych, ryzyka stosowania NLPZ poza kontrolą



Rycina 2. Algorytm wyboru niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ) zależnie od ryzyka gastroenterologicznego i sercowo-naczyniowego (zmodyfikowano na podstawie: Samborski W. i wsp. *Forum Med. Rodz.* 2015; 9, supl. B: 11); ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; PPI (*proton pump inhibitor*) — inhibitor pompy protonowej

- lekarza (ibuprofen) i bezwzględnej konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów sugerujących groźne powikłania NLPZ;
- należy zmniejszać dawki lub odstawiać leki potencjalizujące działania niepożądane NLPZ;
- należy stosować bezpieczniejsze formy leku (o wolnym uwalnianiu [SR, *slow-release*], dojelitowe), ponieważ wydłużają się wtedy wchłanianie i działanie leku, a ograniczone zostają objawy niepożądane ze strony układu pokarmowego, choć może się zwiększać częstość enteropatii;
- należy monitorować ciśnienie tętnicze w trakcie leczenia za pomocą NLPZ i do 3 miesięcy po jego zakończeniu;
- należy okresowo monitorować morfologię krwi w trakcie leczenia za pomocą NLPZ u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem gastroenterologicznym;
- u pacjentów po ostrym incydencie wieńcowym powinno się unikać NLPZ do 6 miesięcy po jego wystąpieniu;
- u osób cechujących się niskim ryzykiem powikłań ze strony układów sercowo-naczyniowego i pokarmowego powinno się unikać NLPZ, których stosowanie wiąże się z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym lub gastroenterologicznym, a stosować NLPZ, który charakteryzuje się relatywnie umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym i gastroenterologicznym (np. diklofenak, nimesulid [tylko krótkie kuracje] — tzw. NLPZ „złotego środka”);
- u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym należy preferować celekoksyb, szczególnie u chorych obciążonych wysokim ryzykiem gastroenterologicznym;
- u pacjentów stosujących dawki kardiologiczne ASA powinno się kontynuować leczenie mimo zastosowania NLPZ z zachowaniem 2-godzinnego odstępu. Należy bezwzględnie unikać ibuprofenu i uwzględniać możliwość wystąpienia niekorzystnej interakcji (ograniczenie skuteczności przeciwplatekowej ASA) w przypadku stosowania naproksenu i piroksykamu;

- u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a cechujących się małym ryzykiem gastroenterologicznym, w przypadku braku konieczności stosowania ASA (np. chorzy na cukrzycę), powinno się preferować naproksen. Teza ta jest osłabiona po publikacji wyników badania PRECISION (przewaga celekoksylu nad naprokselem);
- u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a cechujących się małym ryzykiem gastroenterologicznym, w przypadku konieczności stosowania ASA (np. chorzy na cukrzycę), powinno się preferować ketoprofen lub celekoksyb (badanie PRECISION);
- u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem gastroenterologicznym, a cechujących się małym ryzykiem sercowo-naczyniowym, powinno się preferować wybiórcze inhibitory COX-2 (celekoksyb) z dodatkowym stosowaniem PPI;
- u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a cechujących się małym ryzykiem gastroenterologicznym, przy ogólnej zasadzie unikania NLPZ, w przypadku konieczności zastosowania leku z tej grupy powinno się preferować celekoksyb z dodatkowym stosowaniem PPI;
- należy mieć na uwadze, że miejscowe stosowanie preparatów NLPZ o udowodnionej skuteczności (np. ketoprofen, diklofenak) znacznie zmniejsza obciążenia metaboliczne (lek „omija” przewód pokarmowy) i obniża ryzyko powikłań — zarówno gastroenterologicznych, jak i sercowo-naczyniowych.

Ośmiem ostatnich punktów tych zasad stanowi podstawę algorytmu wyboru NLPZ w zależności od ryzyka gastroenterologicznego i sercowo-naczyniowego i jest zmodyfikowaną wersją zasad przedstawionych wcześniej i wykorzystujących koncepcję tak zwanego NLPZ „złotego środka”. Zmodyfikowaną wersję tego algorytmu zaprezentowano na rycinie 2.

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are characterized by high efficacy both in anti-inflammatory and analgesic therapy. Unfortunately this group of medications is burdened with numerous side effects, including severe. Main mechanism of action is through blockade of cyclooxygenase which is also a basis for majority of their side effects. Through years attempts have been made in order to establish algorithm of choosing the best NSAID in individual situations according to the risk of side effects. Following elaboration is a review of current knowledge on the subject including the results of the newest PRECISION study and presents an algorithm of choice of the NSAID depending on gastroenterological and cardiovascular risk using a concept of so called "golden mean" NSAID and taking into account the interaction between some NSAID and acetylsalicylic acid in cardioprotective dose.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, gastroenterological complications, cardiovascular complications

Piśmiennictwo

- Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. American Heart Association. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007; 115(12): 1634–1642, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.106.181424](#), indexed in Pubmed: [17325246](#).
- Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016; 354: i4857, indexed in Pubmed: [27682515](#).
- Avanzini F, Palumbo G, Alli C, et al. Effects of low-dose aspirin on clinic and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP) — Hypertension study. *Am J Hypertens*. 2000; 13(6 Pt 1): 611–616, indexed in Pubmed: [10912743](#).
- Burmester G, Lanas A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(5): 818–822, doi: [10.1136/ard.2010.128660](#), indexed in Pubmed: [20833736](#).
- Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications. *Drug Saf*. 2012; 35(12): 1127–1146, doi: [10.2165/11633470-000000000-00000](#).
- Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW, et al. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999; 289(2): 735–741, indexed in Pubmed: [10215647](#).
- Chan FKL, Ching JYL, Tse YK, et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardi thrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet*. 2017; 389(10087): 2375–2382, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)30981-9](#), indexed in Pubmed: [28410791](#).
- Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL, et al. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension*. 2000; 36(3): 461–465, indexed in Pubmed: [10988282](#).
- 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. *The Lancet*. 2013; 382(9894): 769–779, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](#).
- Farkouh ME, Greenberg BP. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol*. 2009; 103(9): 1227–1237, doi: [10.1016/j.amjcard.2009.01.014](#), indexed in Pubmed: [19406264](#).
- Filipiak KJ. NLPZ, kokszyby, celekokszyb — czy kardiologzy są wyznawcami „odpowiedzialności zbiorowej”? *Choroby Serca i Naczyń*. 2012; 9: 135–136.
- Filipiak KJ, Niewada M. Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w praktyce kardiologicznej. In: Kucharz EJ, Niewada M. ed. *Zasady postępowania dotyczące leczenia NLPZ. Komunikacja reumatolog-pacjent-lekarz rodzinny*. ER Medical, Warszawa 2014.
- Fogari R, Zoppi A, Carretta R, et al. Italian Collaborative Study Group. Effect of indomethacin on the antihypertensive efficacy of valsartan and lisinopril: a multicentre study. *J Hypertens*. 2002; 20(5): 1007–1014, indexed in Pubmed: [12011663](#).
- Friedewald VE, Bennett JS, Christo JP, et al. AHA Editor's consensus: selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2010; 106(6): 873–884, doi: [10.1016/j.amjcard.2010.04.006](#), indexed in Pubmed: [20816131](#).
- Gargiulo G, Capodanno D, Longo G, et al. Updates on NSAIDs in patients with and without coronary artery disease: pitfalls, interactions and cardiovascular outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014; 12(10): 1185–1203, doi: [10.1586/14779072.2014.964687](#), indexed in Pubmed: [25220474](#).
- Hohlfeld T, Saxena A, Schrör K. High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs — pharmacological mechanisms and clinical relevance. *Thromb Haemost*. 2013; 109(5): 825–833, doi: [10.1160/TH12-07-0532](#), indexed in Pubmed: [23238666](#).
- Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994; 121(4): 289–300, indexed in Pubmed: [8037411](#).
- Kalafutova S, Juraskova B, Vlcek J. The impact of combinations of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-hypertensive agents on blood pressure. *Adv Clin Exp Med*. 2014; 23(6): 993–1000, indexed in Pubmed: [25618128](#).
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006; 332(7553): 1302–1308, doi: [10.1136/bmj.332.7553.1302](#), indexed in Pubmed: [16740558](#).

20. Krum H, Swergold G, Curtis SP, et al. Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: results from the MEDAL study. *J Hypertens.* 2009; 27(4): 886–893, doi: [10.1097/HJH.0b013e328325d831](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328325d831), indexed in Pubmed: [19516186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19516186/).
21. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. *Drug Saf.* 2004; 27(6): 411–420, doi: [10.2165/00002018-200427060-00005](https://doi.org/10.2165/00002018-200427060-00005).
22. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA.* 2006; 296(13): 1633–1644, doi: [10.1001/jama.296.13.jrv60011](https://doi.org/10.1001/jama.296.13.jrv60011), indexed in Pubmed: [16968831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16968831/).
23. Morgan T, Anderson A. Interaction of indomethacin with felodipine and enalapril. *J Hypertens Suppl.* 1993; 11(5): S338–S339, indexed in Pubmed: [8158412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8158412/).
24. Morgan TO, Anderson A, Bertram D. Effect of indomethacin on blood pressure in elderly people with essential hypertension well controlled on amlodipine or enalapril. *Am J Hypertens.* 2000; 13(11): 1161–1167, indexed in Pubmed: [11078175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11078175/).
25. Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev.* 1999; 79(4): 1193–1226, doi: [10.1152/physrev.1999.79.4.1193](https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.4.1193), indexed in Pubmed: [10508233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10508233/).
26. New safety advice for diclofenac. EMA/592685/2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diclofenac-containing_medicinal_products/European_Commission_final_decision/WC500155819.pdf (February 20, 2018).
27. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med.* 2016; 375(26): 2519–2529, doi: [10.1056/NEJMoa1611593](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611593), indexed in Pubmed: [27959716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959716/).
28. Palmer R, Weiss R, Zusman RM, et al. Effects of nabumetone, celecoxib, and ibuprofen on blood pressure control in hypertensive patients on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens.* 2003; 16(2): 135–139, indexed in Pubmed: [12559680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12559680/).
29. Rahman M. The role of the cytochrome P450-dependent metabolites of arachidonic acid in blood pressure regulation and renal function a review. *Am J Hypertens.* 1997; 10(3): 356–365, indexed in Pubmed: [9056695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9056695/).
30. Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, et al. Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol.* 2013; 721(1-3): 215–224, doi: [10.1016/j.ejphar.2013.09.032](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.09.032), indexed in Pubmed: [24075938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24075938/).
31. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications. *Drug Safety.* 2012; 35(12): 1127–1146, doi: [10.2165/11633470-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11633470-000000000-00000).
32. Thöne K, Kollhorst B, Schink T. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of acute myocardial infarction in the general German population: a nested case-control study. *Drugs Real World Outcomes.* 2017; 4(3): 127–137, doi: [10.1007/s40801-017-0113-x](https://doi.org/10.1007/s40801-017-0113-x), indexed in Pubmed: [28676983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28676983/).
33. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011; 342: c7086, indexed in Pubmed: [21224324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21224324/).
34. Whelton A, White WB, Bello AE, et al. SUCCESS-VII Investigators. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > or =65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol.* 2002; 90(9): 959–963, indexed in Pubmed: [12398962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12398962/).
35. Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, et al. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *Journal of Hypertension.* 2002; 20(5): 1015–1022, doi: [10.1097/00004872-200205000-00038](https://doi.org/10.1097/00004872-200205000-00038).