

# NLPZ a powikłania sercowo-naczyniowe i gastroenterologiczne – algorytm wyboru

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

Włodzimierz Samborski<sup>1</sup>, Dorota Sikorska<sup>1</sup>, Arkadiusz Niklas<sup>2</sup>, Krzysztof J. Filipiak<sup>3</sup>, Jacek Kaczmarczyk<sup>4</sup>, Agnieszka Dobrowolska<sup>5</sup>, Andrzej Tykarski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra Reumatologii i Rehabilitacji, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

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

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>5</sup>Katedra 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 tej grupy są obarczone dość licznymi działaniami niepożądanymi, często również poważnymi. Działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe NLPZ związane jest z blokowaniem cyklooksygenaz. Mechanizm ten stanowi również podstawę występowania większości działań niepożądanych NLPZ. Co roku uaktualniamy opracowany algorytm wyboru NLPZ, w zależności od ryzyka rozwoju powikłań związanych z lekami tej grupy, w indywidualnych przypadkach. Obecna wersja – obok uwzględnionych wcześniej zagadnień: wyników badania PRECISION, tak zwanej koncepcji NLPZ „złotego środka” oraz wiedzy na temat interakcji pomiędzy niektórymi NLPZ a kwasem acetylosalicylowym stosowanym kardioprotekcyjnie – bierze pod uwagę opracowanie grupy ekspertów na temat jednego z nowoczesnych NLPZ, aceklofenaku, i przedstawia algorytm wyboru NLPZ w zależności od indywidualnego ryzyka gastroenterologicznego i sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe: niesteroidowe leki przeciwzapalne, powikłania gastroenterologiczne, powikłania sercowo-naczyniowe

Przedrukowano za zgodą z: Forum Reumatologiczne 2018; 4 (3): 143–151. DOI: 10.5603/FR.2018.0001

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są najczęściej stosowanymi preparatami na świecie. Legitymują się one udokumentowaną wysoką skutecznością zarówno w terapii przeciwzapalnej, jak i przeciwbólowej. Poza szczególnymi właściwościami do masowego stosowania NLPZ przyczyniła się ich szeroka dostępność, zwłaszcza że niektóre są dostępne bez recepty. Szacuje się, że dziennie około 30–50 milionów osób na świecie stosuje NLPZ.

Niestety, leki te są obarczone dość licznymi działaniami niepożądanymi, w tym powikłaniami poważnymi. Działanie NLPZ związane jest z blokowaniem cyklooksygenaz. Ten mechanizm powodujący ograniczenie korzystnego działania prostaglandyn fizjologicznych stanowi przyczynę występowania większości działań niepożądanych NLPZ.

Na przestrzeni lat podejmowane były próby opracowania algorytmu wyboru NLPZ-u 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 dużego badania PRECISION oraz danych na temat jednego z nowoczesnych NLPZ – aceklofenaku.

## Mechanizm działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Wytwarzanie prostaglandyn zależne jest 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: cyklooksygenazy (COX) i lipooksygenazy (LOX). Na drodze szlaku lipooksygenazy powstają leukotrieny, szlak cyklooksygenazy natomiast prowadzi do wytworzenia prostanoidów: prostaglandyn, prostacykliny oraz tromboksanów.

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

Prostaglandyny (zwłaszcza PGE) rozkurczają mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, niektóre jednak (PGF<sub>2α</sub>) powodują skurcz naczyń i oskrzeli. TXA<sub>2</sub> wywołuje silny skurcz mięśniówki naczyń, a prostacyklina (PGI<sub>2</sub>) stanowi jedną z najsilniej działających substancji produkowanych przez śródbłonek. W dużej części jest ona wytwarzana za pośrednictwem cyklooksygenazy płytkowej, która wykazuje pięćdziesięciokrotnie większą aktywność niż cyklooksygenaza 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 fibrylizację, jednak wykazuje także działanie prozapalne.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne działają jako konkurencyjne inhibitory cyklooksygenazy, blokując cyklooksygenazę poprzez acetylację tego enzymu. Podczas tej reakcji grupa acetylowa NLPZ-u wiąże się kowalencyjnie z grupą hydroksylową seryny (Ser-530 w ludzkich płytkach krwi) znajdującej się na N-terminalnym końcu cząsteczki cyklooksygenazy. Blokada ta jest nieodwracalna. Acety-

lacja seryny powoduje niespecyficzne hamowanie reakcji enzym – substrat poprzez zablokowanie dostępu kwasu arachidonowego do centrum katalitycznego cyklooksygenazy. Zatem NLPZ hamuje reakcję kompleksu syntazy endoperoksydu tylko na jej pierwszym, mediowanym przez cyklooksygenazę etapie, nie wpływa na reakcję, w której udział bierze peroksydaza.

## Podział niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Niesteroidowe leki przeciwzapalne to grupa leków o różnorodnej budowie chemicznej i różnych możliwościach zastosowań, jednak mająca co najmniej trzy istotne cechy wspólne: identyczne właściwości farmakologiczne, podobny podstawowy mechanizm działania oraz zbliżone działania niepożądane. Z uwagi na dużą różnorodność leków z tej grupy są one często dzielone na mniejsze, bardziej spójne podgrupy. Niesteroidowe leki przeciwzapalne można podzielić w zależności 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 przekazywaniu bodźców bólowych oraz w procesie termoregulacji. Wyróżniamy dwa główne izoenzymy cyklooksygenazy: konstytucyjną COX-1 oraz indukowaną przez czynniki prozapalne i proonkogenne COX-2. Cyklooksygenazie-1 przypisywana jest rola ochronna, natomiast COX-2 – rola destrukcyjna.

Ze względu na zdolność do hamowania aktywności poszczególnych izoenzymów cyklooksygenazy NLPZ dzielimy na:

- selektywne COX-1 – tak działa kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce kardiologicznej 75–150 mg;
- nieselektywne COX-1 (tzw. klasyczne NLPZ) – mające większe powinowactwo do COX-1 niż do COX-2. W tej grupie znajdują się: 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, pyroksikam i indometacyna (o najmniejszym w tej grupie powinowactwie do COX-2);
- preferencyjne COX-2 – mające większe powinowactwo do COX-2 niż do COX-1. Do grupy tej zaliczamy na przykład nimesulid, meloksykam i aceklofenak;
- selektywne COX-2 (tzw. koksylony) – mające 200 lub więcej razy wyższe powinowactwo do COX-2 niż COX-1. Zaliczamy do nich z aktualnie dostępnych: celekoksylony, etorykoksylony.

**Tabela 1.** Podział NLPZ ze względu na budowę chemiczną

Salicylany	Pochodne kwasu indolooctowego	Pochodne kwasu fenyllooctowego	Pochodne kwasu fenylpropionowego	Pochodne kwasu fenamowego	Pochodne kwasów enolowych
Kwas acetylosalicylowy	Indometacyna	Aceklufenak	Ibuprofen	Kwas mefenamowy	Oksykamy (piroksikam, meloksikam)
	Acemetacyna	Diklofenak	Naprosken		
Salicylamid	Tolmetyna	Fenklofenak	Deksketoprofen	Kwas meklofenamowy	Pirazolidynodiony (fenylobutazon, oksyfenbutazon)
			Ketoprofen		

## Zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Pomimo ogromnego postępu farmakoterapii i wprowadzania wielu, wciąż nowych preparatów NLPZ nadal są 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 NLPZ są podstawową grupą leków w reumatoidalnym zapaleniu stawów (tzw. leki pierwszego rzutu). NLPZ są także stosowane w spondyloartropatiach seronegatywnych, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, w innych chorobach autoimmunologicznych z towarzyszącym zapaleniem stawów, regionalnych zespołach bólowych i przeciążeniowych z grupy tak zwanego reumatyzmu tkanek miękkich i szczególnie często w chorobie zwyrodnieniowej stawów i kręgosłupa. Wybierając NLPZ w chorobie zwyrodnieniowej stawów (ChZS), warto zwrócić uwagę na chondroprotektoryjne, a więc ochronne dla chrząstki stawowej, działanie poszczególnych NLPZ. Niektóre NLPZ, na przykład aceklufenak, poza działaniem przeciwzapalnym, działają stymulująco na chrząstkę stawową poprzez zwiększenie syntezy glikozaminoglikanów (GAG) oraz hialuronianu, a także poprzez pobudzenie tworzenia substancji pozakomórkowej (macierzy) chrząstki.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne znalazły zastosowanie także poza reumatologią. Stosuje się je w zwalczaniu praktycznie wszystkich rodzajów bólu, w tym również w bólach nowotworowych. 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 mogą być stosowane w połączeniu z opioidami. Niesteroidowe leki przeciwzapalne stosuje się także miejscowo w leczeniu zmian pourazowych, przeciążeniowych czy zapalnych tkanek okołostawowych i mięśni.

W zależności od powinowactwa do poszczególnych izoenzymów cyklooksygenazy NLPZ różnią się między sobą,

zwłaszcza pod względem ilości objawów niepożądanych. Niestety wszystkie NLPZ mogą wywołać charakterystyczne działania niepożądane, do których zaliczamy: 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. koksibów). Związki te wykazują ponad dwukrotnie wyższe powinowactwo do COX-2 niż COX-1. Wydawało się, że wyeliminuje to działania niepożądane NLPZ. Duże badania kliniczne wykazały, że selektywne inhibitory COX-2 rzeczywiście powodują mniej objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, jednak selektywne hamowanie COX-2 niestety nie jest wykładnikiem zmniejszenia ogółu powikłań występujących w trakcie leczenia. Nie stwierdzono różnic w stopniu upośledzenia funkcji nerek, ale w wielu wczesnych badaniach zaobserwowano tendencję do częstszego występowania powikłań sercowo-naczyniowych, co spowodowało wycofanie wielu preparatów z tej grupy.

Bardzo powszechne stosowanie NLPZ, a zwłaszcza kwasu acetylosalicylowego, pozwoliło zaobserwować, że mogą one odgrywać rolę na przykład w zapobieganiu rozwojowi raka jelita grubego, piersi, przelyku, żołądka, płuc, jajnika czy prostaty. 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 zmniejszeniu ilości amyloidogenego białka w mózgu. Wydaje się więc, że znaczenie i zastosowanie NLPZ będzie stale rosła, nie tylko w reumatologii.

## Powikłania sercowo-naczyniowe niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Zagadnienie stosowania NLPZ u pacjentów kardiologicznych jest omawiane w kilku różnych dokumentach, które należy wspomnieć.

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

Z kolei w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących ostrych zespołów wieńcowych z uniesieniem ST (STEMI) nie rekomenduje się NLPZ do stosowania przeciwbólowego w bólach dławicowych. Także w tych wytycznych podkreśla się, iż 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 dwukrotnie zwiększają ryzyko ostrej niewydolności serca, mogą pogarszać czynność nerek, a nawet zwiększać ryzyko zaostrzenia dny moczowej. Na podstawie metaanalizy (Projekt SOS 2014 r.) dotyczącej stosowania NLPZ w czterech europejskich krajach wykazano zwiększenie o 24% częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca, w tym istotne zwiększenie częstości niewydolności serca u leczonych indometacyną (55%), nabumetonem i refokoksybem (48%), piroksikamem (28%), ibuprofenem (24%), diklofenakiem (21%), nimesulidem (19%), naproksenem (18%) oraz redukcję o 3% (NS) u leczonych aceklofenakiem i o 4% (NS) u leczonych celekoksybem.

Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe podczas stosowania NLPZ, poza pogorszeniem stosunku prostacykliny do tromboksamu A<sub>2</sub>, może być także spowodowane osłabianiem działania ASA w dawce kardiologicznej. Ten niekorzystny mechanizm polega na odwracalnym blokowaniu miejsc receptorowych cyklooksygenazy przez NLPZ, co uniemożliwia nieodwracalne zablokowanie tych miejsc przez ASA. Wykazano, że niektóre NLPZ, takie jak ibuprofen, naproksen i piroksykam, interferują z przeciwplatekocytowym działaniem ASA, podczas gdy inne, takie jak: aceklofenak, celekoksyb, diklofenak i ketoprofen, nie wykazują takiego działania.

W 2016 r. ukazało się stanowisko grupy roboczej ds. farmakoterapii układu krążenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące bezpieczeństwa stosowania NLPZ, w którym naproksen na podstawie metaanaliz Karneya i Trelle wykazał się najmniej szkodliwym działaniem na układ krążenia. Pozycja diklofenaku jako bezpiecznego kardiologicznie NLPZ została zachwiana po opublikowaniu kilku metaanaliz, w których wykazano wzrost incydentów

sercowo-naczyniowych o ponad 40% w porównaniu z placebo. Skutkowało to wydaniem przez Europejską Agencję Medyczną (EMA, *European Medicines Agency*) alertu dotyczącego bezpieczeństwa stosowania diklofenaku zwłaszcza u pacjentów z dużym ryzykiem naczyniowym.

W najnowszym badaniu PRECISION, które dotyczyło ponad 24 tysięcy pacjentów, w przeważającej większości chorych z chorobą zwyrodnieniową stawów, ze średnim czasem obserwacji 34 miesiące, potwierdzono, że celekoksyb jest bezpieczniejszy pod względem ryzyka powikłań gastroenterologicznych niż naproksen i ibuprofen, a ponadto stwierdzono, że celekoksyb jest bezpieczniejszy w odniesieniu do bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego niż ibuprofen. Jednocześnie wykazano, że stosowanie celekoksybu wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem uszkodzenia nerek niż przy stosowaniu ibuprofenu. Coraz więcej danych wskazuje na to, że celekoksyb istotnie różni się od pozostałych koksybów, 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 celekoksyb i naproksen w porównaniu z innymi NLPZ istotnie zmniejszyły ryzyko wystąpienia zawału serca.

Te obserwacje skłaniają do dodatkowych wskazówek dotyczących stosowania NLPZ, a mianowicie:

- w celu zmniejszenia niekorzystnych dla ryzyka sercowo-naczyniowego interakcji ASA należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed stosowaniem nioselektywnych NLPZ;
- do NLPZ o najmniejszym ryzyku interakcji z ASA należą: aceklofenak, celekoksyb, diklofenac i ketoprofen;
- NLPZ (nioselektywne, 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 z faktu zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego stwierdzonego dla wysokich dawek nioselektywnych NLPZ oraz inhibitorów COX-2 bez względu na ich dawkę.

## Nadciśnienie tętnicze a niesteroidowe leki przeciwzapalne

Wyniki licznych badań wskazują, że NLPZ mają właściwości hipertensynogenne, zwłaszcza w odniesieniu do ciśnienia tętniczego skurczowego. U osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi (BP, *blood pressure*) właściwości hipertensynogenne NLPZ są mniej nasilone niż u chorych na nadciśnienie tętnicze (AH, *arterial hypertension*).

Spośród NLPZ najbardziej nasilone właściwości hipertensynogenne wykazują ibuprofen, indometacyna i naproksen. W badaniu PRECISION-ABPM, w którym większość pacjentów miała dobrze kontrolowane BP lekami hipotensyjnymi, celekoksyb nie wpływał na wysokość BP w odróżnieniu od naproksenu i buprofenu. Istotnie największy wzrost ciśnienia obserwowano u chorych



leczonych ibuprofenem, a wzrost BP w ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia krwi (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) do wartości uznawanych za AH był dwukrotnie rzadszy u pacjentów leczonych celekoksybem niż ibuprofenem i naproksenem.

W odróżnieniu od NLPZ stosowanych w pełnych dawkach kwas acetylosalicylowy w małej dawce (75 mg) nie wykazuje istotnego działania hipertensyngennego. W badaniu HOT (*The Hypertension Optimal Treatment Study*), w którym uczestniczyło ponad 18 000 chorych na AH, stwierdzono u chorych leczonych kwasem acetylosalicylowym jedynie niewielkie, prawdopodobnie bez znaczenia klinicznego, zwiększenie BP o 0,6/0,3 mm Hg. W innym badaniu NLPZ niewpływającym na ciśnienie tętnicze skurczowe, jak i rozkurczowe, okazał się aceklofenak.

Do AH związanego ze stosowaniem NLPZ prowadzą trzy mechanizmy. Powstawanie prostaglandyny E2 (PGE2) i prostacykliny (PGI2), które wykazują działanie wazodilacyjne, ulega pod wpływem NLPZ 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 cyklooksygenazy kwas arachidonowy w większym stopniu jest metabolizowany przez cytochrom P450, a jego metabolity powstające na tej drodze (m.in. kwas epoksyekoizatetraenowy i kwas hydroksyeikoizatetraenowy) wykazują właściwości hipertensyngenne.

Jeżeli w trakcie stosowania NLPZ u chorych z rozpoznaną chorobą układu krążenia dojdzie do rozwoju AH, należy odstawić lub zmniejszyć dawkę NLPZ, a jeśli takie postępowanie nie przynosi poprawy, należy zastosować leki hipotensyjne – preferowani są antagoniści wapnia (nie obserwowano istotnego wzrostu ciśnienia skurczowego przy jednoczesnym podawaniu NLPZ, w odróżnieniu od innych grup leków hipotensyjnych).

### Powikłania gastroenterologiczne niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Poprzez hamowanie COX-1 dochodzi do zmniejszenia działania prostaglandyny PGE<sub>2</sub>, spadku 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

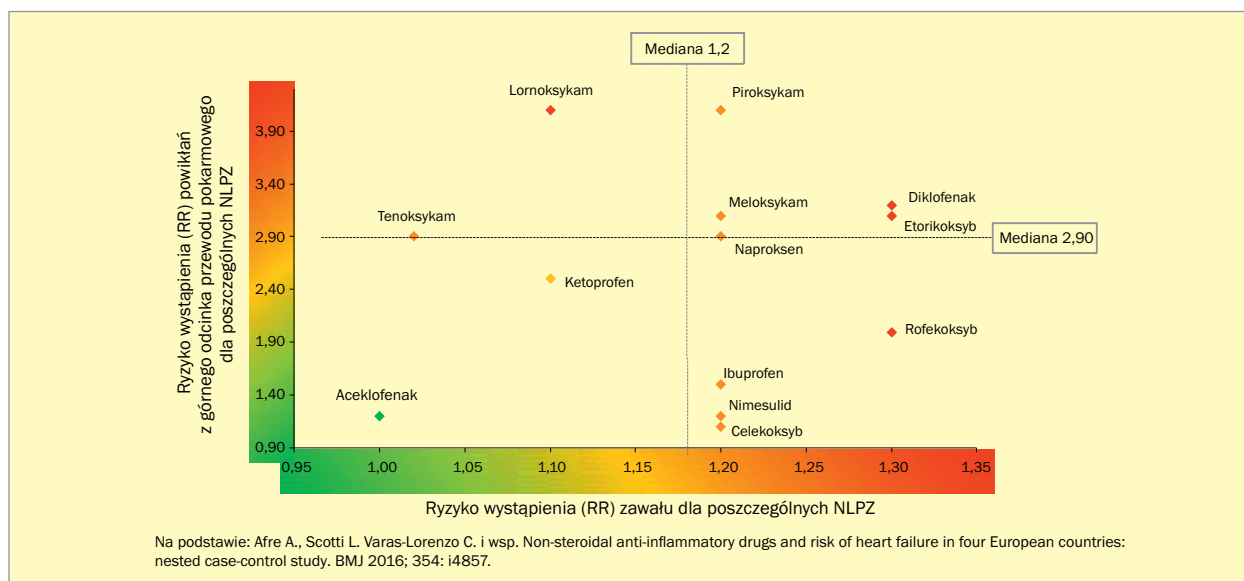
danych objawy niepożądane z przewodu pokarmowego mogą dotyczyć nawet 60–70% pacjentów przyjmujących NLPZ, a niektóre doniesienia raportują objawy nawet u 80–90% chorych, zwłaszcza przy długotrwałej terapii. Dolegliwości i zmiany morfologiczne dotyczą całego przewodu pokarmowego, choć zdecydowanie częściej górnego 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, zaparcia, wzdęcia. Rzadsze to chudnięcie i objawy krwawienia z przewodu pokarmowego (wymioty treścią krwistą/fusowatą lub/i domieszka krwi w stolcach czy smoliste stolce).

Najczęstsze czynniki zwiększające ryzyko gastroenterologicznych działań niepożądanych NLPZ to podeszły wiek (> 70 r.ż.), choroby nerek i wątroby, choroba wrzodowa w wywiadzie, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, dializoterapia, infekcja *Helicobacter pylori*, profil blokowania izoenzymów COX z przewagą COX-1, duża dawka NLPZ, stosowanie > 1 NLPZ, stosowanie H2-blokerów (nie zabezpieczają przed powikłaniami po NLPZ) i równoczesne stosowanie innych leków uszkadzających błonę śluzową przewodu pokarmowego (glikokortykosteroidy, bifosfoniany, leki przeciwzakrzepowe, 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 przy stosowaniu koksylów i diklofenaku istnieje około dwu-, trzykrotnie mniejsze ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego niż przy stosowaniu indometacyny czy naproksenu.

Wiele badań klinicznych i metaanaliz wykazało, że dołączenie inhibitora pompy protonowej (IPP) przynosi w wielu przypadkach zdecydowane korzyści i może zapobiegać lub znacznie ograniczać większość powikłań, ale tylko z górnego odcinka przewodu pokarmowego. W dawce profilaktycznej zalecane jest stosowanie na przykład 20 mg pantoprazolu lub równoważnej dawki innego IPP 1 raz na dobę. Ze względu na działania niepożądane zaleca się stosowanie IPP wybiórczo u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Nie ma natomiast konieczności równoczesnego stosowania IPP u osób w młodym wieku, bez wywiadu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy czy krwawienia z przewodu pokarmowego, przy dobrej tolerancji NLPZ w przeszłości, przy krótkim czasie terapii i stosowaniu „bezpieczniejszych” preparatów NLPZ. Chorzy obciążeni jednocześnie zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz gastrologicznym powinni przyjmować IPP niezależnie od tego, czy stosują



**Rycina 1.** Bezpieczeństwo NLPZ wg raportu SOS (BMJ 2016). Analizowane ryzyko gastroenterologiczne i kardiologiczne wśród 8,5 mln osób, które rozpoczęły stosowanie NLPZ; dane raportowane do EMA

nieselektywny NLPZ, czy inhibitory COX-2. Alternatywą w przypadku chorych z bardzo wysokim ryzykiem są opioidy.

W badaniu CONCERN u pacjentów przyjmujących jednocześnie ASA ponad dwukrotnie mniej krwawień z przewodu pokarmowego odnotowano u chorych, którym podawano celekoksyb w porównaniu z grupą leczoną naproksenem. W trakcie 18-miesięcznej obserwacji odnotowano porównywalną liczbę istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obu grupach.

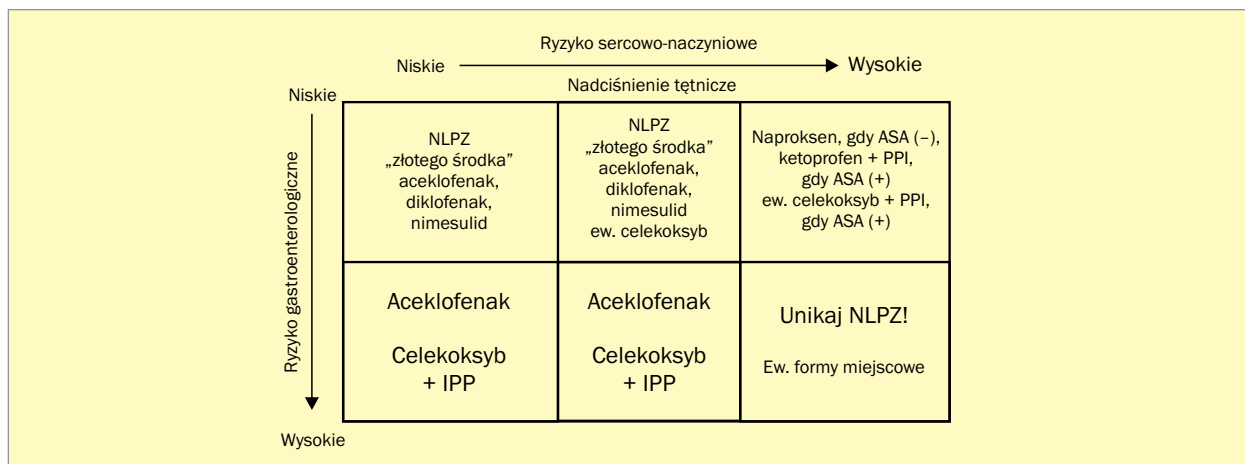
Całkiem nowe światło na bezpieczeństwo gastroenterologiczne stosowania NLPZ rzucił projekt badawczy SOS (*Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs*) finansowany przez Komisję Europejską, obejmujący przegląd piśmiennictwa pod względem ryzyka powikłań gastroenterologicznych (metaanaliza 28 badań) i sercowo-naczyniowych (metaanaliza 25 badań) po zastosowaniu NLPZ, który wykazał najniższe ryzyko (RR, *relative risk*) wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego dla aceklofenaku (RR = 1,4), celekoksytu (RR = 1,5) i ibuprofenu (RR = 1,8); średnie dla diklofenaku (RR = 3,3), meloksykamu (RR = 3,9), nimesulidu (RR = 3,8) i ketoprofenu (RR = 3,9); a najwyższe ryzyko w przypadku piroksykamu (RR = 7,4) (ryc. 1).

### Racjonalny wybór niesteroidowych leków przeciwzapalnych z uwzględnieniem ryzyka dwóch typów powikłań (gastroenterologicznych i sercowo-naczyniowych)

Rozpowszechnienie stosowania NLPZ związane z ich skutecznością działania przeciwzapalnego, przy relatywnie dużym ryzyku wystąpienia różnorodnych działań niepożą-

danych, a jednocześnie możliwości wyboru spośród wielu preparatów z tej niejednorodnej grupy leków, o nieco odmiennym mechanizmie działania, stwarza konieczność ścisłego przestrzegania zasad stosowania i wyboru NLPZ, które przyczyniają się do ograniczenia ryzyka tych działań niepożądanych i które w opinii autorów można sformułować w następujący sposób:

- 1) Prowadzenie terapii NLPZ najkrócej jak to jest możliwe i minimalną efektywną dawką.
- 2) Edukacja pacjenta na temat możliwych działań niepożądanych, ryzyka stosowania NLPZ poza kontrolą lekarza (ibuprofen, ketoprofen) i bezwzględnego kontaktu z lekarzem w przypadku objawów sugerujących groźne powikłania NLPZ.
- 3) Redukcja lub odstawienie leków potencjalizujących działania niepożądane NLPZ.
- 4) Stosowanie bezpieczniejszych form leku (SR, dojelitowe) – wydłuża wchłanianie i działanie leku, redukuje objawy ze strony przewodu pokarmowego, choć może zwiększać częstość enteropatii.
- 5) Monitorowanie ciśnienia w trakcie kuracji NLPZ i do 3 miesięcy po niej, szczególnie u chorych ze współistniejącą cukrzycą, zaburzeniem czynności nerek oraz leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny lub sartanami.
- 6) Okresowe monitorowanie morfologii krwi w trakcie kuracji NLPZ u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem gastroenterologicznym.
- 7) U pacjentów po ostrym incydencie wieńcowym unikanie NLPZ do sześciu miesięcy.
- 8) U osób z niskim ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego i pokarmowego unikanie NLPZ o dużym ryzyku sercowo-naczyniowym lub gastroentero-



Rycina 2. Algorytm wyboru NLPZ w zależności od ryzyka gastroenterologicznego i sercowo-naczyniowego

logicznym, a stosowanie NLPZ o relatywnie mniejszym ryzyku sercowo-naczyniowym i gastroenterologicznym [np. aceklofenak, diklofenak, nimesulid (tylko krótkie kuracje, do 14 dni) – tzw. NLPZ „złotego środka”].

- 9) U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym preferowanie NLPZ „złotego środka”, szczególnie aceklofenaku, a u tych z jednocześnie wysokim ryzykiem gastroenterologicznym jedynie celekoksybu, ewentualnie aceklofenaku.
- 10) U pacjentów stosujących dawki kardiologiczne ASA (prewencja wtórna) kontynuowanie leczenia, mimo zastosowania NLPZ z zachowaniem dwugodzinnego odstępu. Bezwzględne unikanie ibuprofenu i uwzględnienie potencjalnej niekorzystnej interakcji (ograniczenie skuteczności przeciwpłytkowej ASA) w przypadku stosowania naproksenu i piroksydamu. Preferowanie ketoprofenu lub celekoksybu (badanie PRECISION).
- 11) U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a małym gastroenterologicznym, w przypadku braku konieczności stosowania ASA (prewencja pierwotna), preferowanie naproksenu. Teza ta jest osłabiona po badaniu PRECISION (przewaga celekoksybu nad naproksenem).

12) U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem gastroenterologicznym a małym sercowo-naczyniowym preferowanie wybiórczych inhibitorów COX-2 (celekoksyb), ewentualnie preferencyjnych COX-2 (aceklofenak), zawsze z dodatkowym inhibitorem pompy protonowej (IPP).

13) U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i gastroenterologicznym przy generalnej zasadzie unikania NLPZ, w przypadku konieczności zastosowania, miejscowe stosowanie preparatów NLPZ o udowodnionej skuteczności, co znacznie zmniejsza obciążenia metaboliczne, omija przewód pokarmowy, redukuje ryzyko powikłań, zarówno gastroenterologicznych, jak i sercowo-naczyniowych.

Sześć ostatnich punktów tych zasad jest podstawą algorytmu wyboru NLPZ w zależności od ryzyka gastroenterologicznego i sercowo-naczyniowego będącego zmodyfikowaną wersją zasad przedstawionych wcześniej i wykorzystującego koncepcję tzw. NLPZ złotego środka, zróżnicowaną interakcję ASA z różnymi NLPZ oraz uwzględniającego nowoczesny NLPZ – aceklofenak. Zmodyfikowaną wersję tego algorytmu prezentujemy 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.

Anti-inflammatory and anti-pain mechanism of action is through blockade of cyclooxygenase. The NSAIDs are burdened with numerous adverse reactions, often also serious. Every year the elaborated NSAID selection algorithm is updated, depending on the developing risk of adverse reactions related to the drugs of mentioned group in individual cases. Current version - apart from the previously considered issues as results of the PRECISION study, the so-called 'golden mean' NSAIDs and knowledge about the interaction between some NSAID and cardioprotective dose of ASA – takes into account the experts statement of aceclofenac – one of modern NSAIDs, and presents the algorithm of NSAID selection depending on individual gastroenterological (GE) and cardiovascular (CV) risk.

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

## Piśmiennictwo

14. Samborski W, Niklas A, Filipiak KJ, et al. Niesteroïdowe leki przeciwpalnicze a powikłania sercowo-naczyniowe i gastroenterologiczne – algorytm wyboru. *Varia Medica*. 2018; 2(2): 116–124.
15. Filipiak KJ, Niewada M. Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w praktyce kardiologicznej. In: Kucharz EJ. ed. *Zasady postępowania dotyczące leczenia NLPZ. Komunikacja reumatolog-pacjent-lekarz rodzinny*. ER Medical, Warszawa 2014.
16. 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.
17. Filipiak KJ. koksby, celekoksby – czy kardiologzy są wyznawcami „odpowiedzialności zbiorowej”? *Choroby Serca i Naczyń*. 2012; 9: 135–136.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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, indexed in Pubmed: 19516186.
22. 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.
23. 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.
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, doi: 10.1016/s0895-7061(00)01204-8.
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, indexed in Pubmed: 10508233.
26. 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.
27. Rahman M. The Role of the Cytochrome P450-Dependent Metabolites of Arachidonic Acid in Blood Pressure Regulation and Renal Function. *Am J Hypertens*. 1997; 10(3): 356–365, doi: 10.1016/s0895-7061(96)00381-0.
28. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. *Drug Safety*. 2004; 27(6): 411–420, doi: 10.2165/00002018-200427060-00005.
29. 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(9894): 769–779, doi: 10.1016/s0140-6736(13)60900-9.
30. Burmester G, Lanasa 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.
31. 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/CIRCULATIONAHA.106.181424, indexed in Pubmed: 17325246.
32. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012; 35(12): 1127–1146, doi: 10.2165/11633470-000000000-00000, indexed in Pubmed: 23137151.
33. Wiland P, Kucharz E, Majdan M. Aceklofenak – niesteroidowy lek przeciwpalny nowej generacji w praktyce lekarza reumatologa i lekarza POZ. *Konsensus lekarzy specjalistów. Reumatologia News*. 2017; 2(4): 255–262.
34. Sikorska D, Samborski W. Zastosowanie aceklofenaku w leczeniu chorób reumatycznych. *Forum Reumatol*. 2017; 3: 29–34.
35. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016; 221(10): 632–632, doi: 10.1038/sj.bdj.2016.859, indexed in Pubmed: 27682515.
36. 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.
37. 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.
38. 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, indexed in Pubmed: 24075938.