

FARMAKOTERAPIA CHOROÓB UKŁADU KRĄŻENIA

Redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

Niesteroidowe leki przeciwzapalne — fakty, mity i kontrowersje dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego oraz ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; facts, myths and controversies about the cardiovascular risk and complications of the gastrointestinal tract

Małgorzata Zaremba, Anna Staniszewska, Maciej Niewada

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są jedną z najpowszechniej stosowanych grup leków z uwagi na ich przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i przeciwbólowe działania, które są pożądane i przynoszą korzyści w wielu schorzeniach. Zastosowanie NLPZ ogranicza jednak wysoka częstość występowania działań niepożądanych, szczególnie dotyczących przewodu pokarmowego i układu krążenia. Farmakoterapia NLPZ polega na balansowaniu między gastro- i kardiotoxycnością i powinna się opierać na ocenie korzyści i profilu bezpieczeństwa leku indywidualnie u każdego chorego.

Obecnie toczy się debata dotycząca bezpieczeństwa kardiologicznego nie tylko selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2 (COX-2), ale również klasycznych, nieselektywnych NLPZ. Przegląd badań klinicznych, zamieszczony w poniższym artykule, stanowi ocenę ryzyka i korzyści płynących z terapii NLPZ i próbę ustalenia, czy mamy w tym względzie do czynienia z „efektem klasy”, czy też istnieją różnice w profilu bezpieczeństwa nie tylko między klasycznymi NLPZ i selektywnymi inhibitorami COX-2, ale również w każdej z tych grup z osobna. Dowody wskazują, że stosowanie inhibitorów COX-2 wiąże się z istotnie mniejszą częstością występowania wrzodów żołądka i dwunastnicy w porównaniu z przyjmowaniem tradycyjnych NLPZ. Jednak ten korzystny efekt jest minimalizowany, gdy pacjent stosuje równocześnie małe dawki kwasu acetylosalicylowego. Zarówno inhibitory COX-2, jak i klasyczne NLPZ mogą zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe. Ryzyko to zależy od rodzaju stosowanego NLPZ, wielkości dawki i okresu leczenia. Z przyjmowaniem małych dawek celekoksylu prawdopodobnie wiąże się niższe ryzyko sercowo-naczyniowe, aczkolwiek wymaga to dodatkowego potwierdzenia w badaniach klinicznych o wysokiej wiarygodności, które się toczą.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (3), 119–136

Słowa kluczowe: NLPZ, celekoksyl, ryzyko sercowo-naczyniowe, gastrotoksyczność

Adres do korespondencji: dr n. med. Małgorzata Zaremba
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Krakowskie Przedmieście 26/28
00-927 Warszawa
tel.: 22 826 21 16, faks: 22 826 21 16
e-mail: mzaremba@wum.edu.pl

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the main treatment for the management of pain and inflammation associated with arthritic diseases. However, their use is restricted because of the high incidence of side effects, particularly those relating to the gastrointestinal tract (GI) and cardiovascular systems (CV). Pharmacotherapy of NSAIDs consist in balancing act between the risk of gastro- and cardio-toxicity. The choice of NSAID should be based on an assessment of the safety profile of the drug in relation to the individual patient.

CV toxicity associated with cyclooxygenase-2 inhibitors (COXIBs) and some other NSAIDs further complicates the choice of therapy. Debate surrounds the cardiovascular safety of COXIBs, with similar concerns about traditional NSAIDs, leading to non-approval and sometimes withdrawal of newer preparations. This review attempts to evaluate the risks and benefits of COXIBs in relation to conventional NSAIDs, with a view to ascertain whether there is any differentiation between NSAIDs and COXIBs, as well as between COXIBs. Evidence suggests that COX-2 inhibitors are associated with a significantly lower incidence of gastric and duodenal ulcers compared to traditional NSAIDs. However, this beneficial effect is minimized, while simultaneously taking low-dose aspirin. Both COX-2 inhibitors as well as classic NSAIDs may increase the risk of CV. The risk of CV in NSAIDs therapy depends on the type, dose and duration of treatment. Probably low doses of celecoxib may be associated with lower CV risk, although this requires further confirmation in clinical trials with high reliability, which are currently in progress.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (3), 119–136

Key words: NSAIDs, celecoxib, cardiovascular risk, gastrototoxicity

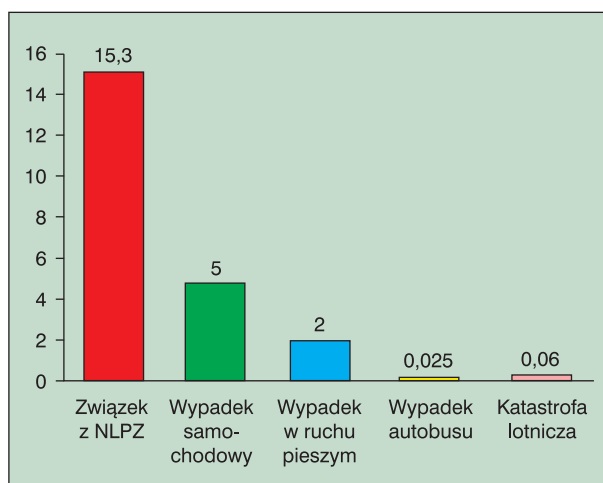
WPROWADZENIE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są jedną z najczęściej stosowanych grup leków na świecie, także z uwagi na ich popularność jako leków OTC (*over the counter*), czyli dostępnych bez recepty, i wykorzystywanie w leczeniu wielu bardzo częstych dolegliwości [1]. Stanowią niejednorodną grupę leków, zarówno pod względem budowy chemicznej, jak i efektów działania. Te ostatnie obejmują podstawowe działania przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i przeciwbólowe, jednak w przypadku poszczególnych NLPZ każdy z tych efektów występuje w różnym nasileniu (lub w ogóle nie występuje).

Częstość stosowania, ale także profil bezpieczeństwa powodują że NLPZ są lekami, w odniesieniu do których najczęściej raportowane są działania niepożądane, w tym także ciężkie, oznaczające konieczność hospitalizacji chorego. Szacuje się, że liczba śmiertelnych powikłań terapii NLPZ wynikających tylko z ich niekorzystnego wpływu na przewód pokarmowy przekracza liczbę zgonów w przebiegu wielu częstych chorób, takich jak szpiczak, astma czy rak szyjki macicy. W innych estymacjach wskazuje się na ryzyko zgonu odpowiadające średnio jednemu śmiertelnemu przypadkowi w przebiegu krwawienia lub perforacji wrzodu na 1200 chorych otrzymujących NLPZ przez co najmniej 2 miesiące,

co w Polsce może odpowiadać około 1400 zgonom rocznie (estymacje własne) [2, 3]. Jeszcze bardziej uderzające są porównania ryzyka zgonu wynikającego ze stosowania NLPZ ze śmiertelnością powodowaną przez wypadki (ryc. 1).

Powszechnie wskazania do zastosowania tej grupy leków wymagają uwzględnienia profilu bezpieczeństwa — istotnego czynnika ograniczającego ich niefrasobliwe wykorzystanie.



Rycina 1. Średnia liczba zgonów na 100 tys. osób ogólnej populacji; NLPZ — niesteroidowy lek przeciwzapalny

Tabela 1. Cyklooksigenaza-1 i cyklooksigenaza-2 — lokalizacja, rola, regulacja

	Cyklooksigenaza-1	Cyklooksigenaza-2
Lokalizacja i rola	Śluzówka przewodu pokarmowego, zwłaszcza żołądka, komórki nabłonka nerkowego, płytki krwi, śródbłonek naczyń	Indukowany pod wpływem endotoksyn, cytokin zapalnych, czynników mitogennych w monocytach/makrofagach, synowocytach, chondrocytach, fibroblastach, komórkach śródbłonna Indukowany przez hormony w jajnikach, w mięśniówce macicy i błonach płodowych; wpływa na przebieg cyklu owulacyjnego oraz implantację zapłodnionej komórki jajowej Konstytutywny w OUN, jądrach, nerkach, komórkach nabłonka oskrzeli
Regulacja	Enzym konstytutywny; aktywność enzymu może wzrastać pod wpływem czynników prozapalnych	Enzym indukowalny; w niektórych tkankach pełni rolę konstytutywną

OUN — ośrodkowy układ nerwowy

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA NLPZ — WSTĘP

Profil bezpieczeństwa NLPZ zależy od mechanizmu działania tych leków i w dużej mierze od ich hamującego wpływu na cyklooksigenazę (COX, *cyclooxygenase*), a zwłaszcza na jej poszczególne izoformy. Obecnie wiadomo, że dwie główne izoformy — COX-1 i COX-2 — są zaangażowane w liczne procesy fizjologiczne i patofizjologiczne, co powoduje, że wybiórcze i wysoce selektywne hamowanie którejkolwiek z nich musi się wiązać zarówno z korzystnymi, jak i niekorzystnymi efektami (tab. 1). Ich rola nie jest komplementarna i często obie postaci COX są zaangażowane wspólnie w ten sam proces, na przykład w badaniach przedklinicznych dowiedziono, że hamowanie COX-2 w fazie rezolucji stanu zapalnego przedłuża procesy gojenia i przykładowo opóźnia proces gojenia wrzodu i bliznowacenie, prawdopodobnie wskutek zmniejszenia proliferacji komórek epitelialnych. Z kolei COX-1 może brać udział w początkowej fazie zapalenia, w trakcie którego następuje przede wszystkim zwiększenie aktywności COX-2 [4, 5].

WPŁYW NLPZ NA RYZYKO USZKODZENIA PRZEWODU POKARMOWEGO

Gastrotoksyczne działanie NLPZ jest uwarunkowane przede wszystkim hamowaniem syntezy powstających przy udziale COX-1, prostaglandyn działających gastroprotekcynie, wpływających korzystnie na podśluzówkowy przepływ krwi, oraz syntezę wodorowęglanów. Dodatkowo większość NLPZ to słabe kwasy organiczne, niezdisocjowane w kwaśnym środowisku treści żołądka i z tego powodu dobrze przenikające do komórek

nabłonka. Tu NLPZ ulegają jonizacji, w wyniku czego nie rozpuszczają się w tłuszczach i nie mogą dyfundować z komórek nabłonkowych, zwiększając ryzyko ich uszkodzenia (tzw. mechanizm pułapki jonowej). W końcu NLPZ mogą zmniejszać objętość soku żołądkowego, nie redukując przy tym zawartości jonów wodorowych, co dodatkowo zwiększa ryzyko owrzodzenia [6].

W każdym roku u 1–4% pacjentów przyjmujących nie-selektywne (tzw. tradycyjne lub klasyczne) NLPZ dochodzi do rozwoju owrzodzeń. Średnio u około jednego na:

- 5 pacjentów endoskopowo zostanie stwierdzone owrzodzenie;
- 68 chorych rozwinie się owrzodzenie powodujące objawy;
- 145 pacjentów dojdzie do krwawienia z wrzodu lub perforacji [2, 7, 8].

Szkodliwy wpływ NLPZ dotyczy całego przewodu pokarmowego [9]. Częściej obserwuje się powikłania dotyczące dolnej części przewodu pokarmowego, są one jednak mniej charakterystyczne (najczęściej obejmują niestrawność, nudności, wymioty, ból brzucha) niż powikłania ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego. Badania wskazują na zmniejszającą się częstość hospitalizacji spowodowanych powikłaniami terapii NLPZ dotyczącymi górnego odcinka w czasie ostatnich 10 lat i odwrotną tendencję w zakresie uszkodzeń dolnego odcinka przewodu pokarmowego [10].

Poza owrzodzeniami NLPZ mogą w dolnym odcinku przewodu pokarmowego dodatkowo powodować enteropatię na skutek zwiększonej przepuszczalności błony śluzowej, krwawienia i niedokrwistość w ich przebiegu, perforacje, zwężenia, a w końcu — u pacjentów z nieswo-

Tabela 2. Czynniki ryzyka uszkodzenia przewodu pokarmowego w trakcie leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)

Czynnik	Wpływ na ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego [13–31]
Zaawansowany wiek	Ryzyko zwiększa się stopniowo, a za graniczny wiek, powyżej którego ryzyko wzrasta, przyjmuje się 60.–65. rok życia; średnio NLPZ zwiększają ryzyko 2-krotnie u chorych w wieku 60–74 lat i 4-krotnie u chorych starszych niż 75 lat w porównaniu z chorymi < 60. roku życia
Okres terapii NLPZ	Ryzyko zwiększa się z czasem trwania terapii, pozostaje jednak szczególnie wysokie przez początkowe miesiące leczenia NLPZ
Dawka NLPZ	Obserwuje się wyraźną dla większości NLPZ, prawdopodobnie liniową, zależność między dawką a wzrostem ryzyka, dlatego w przypadku długotrwałego leczenia profilaktycznego zaleca się małe dawki kwasu acetylosalicylowego
Politerapia NLPZ	Średnio ponad 6-krotne zwiększenie ryzyka w porównaniu z monoterapią
Wywiad choroby wrzodowej	Wzrost ryzyka nawet do 20 razy, szczególnie w przypadku choroby wrzodowej powikłanej krwawieniem
Zakażenia <i>Helicobacter pylori</i>	Średnio ryzyko wzrasta 2–4-krotnie w stosunku do osób niezakażonych; eradykacja bakterii o ponad połowę zmniejsza ryzyko rozwoju owrzodzenia u chorych stosujących NLPZ; przeprowadzenie eradykacji u chorych, u których stwierdzono obecność <i>Helicobacter pylori</i> , dopiero w trakcie terapii NLPZ jest kwestią sporną, ponieważ leki te mogą hamować gojenie się wrzodu
Płeć męska	Średni wzrost ryzyka nawet 2,6 razy (choć dane w zakresie różnic między płciami są niespójne)
Palenie tytoniu	Średnio ryzyko wzrasta 1,5–2 razy
Nadużywanie alkoholu	Średnio ryzyko wzrasta 1,5–2 razy
Jednoczesne stosowanie leków:	
• przeciwzakrzepowych i przeciwplatekcyjnych	Średnio ryzyko wzrasta 2–3-krotnie, dlatego rekomenduje się niższe wartości INR (2–2,5) w przypadku skojarzonego leczenia klopidogrelem, kwasem acetylosalicylowym i warfaryną/acenokumarolem
• glikokortykosteroidów	Średnio ryzyko wzrasta 1,6–4 razy
• inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny	Średnio ryzyko wzrasta 2–5 razy

INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

istymi chorobami zapalnymi jelit — mogą doprowadzić do zaostrzenia choroby lub jej nawrotu [11, 12].

Ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego w trakcie terapii NLPZ zwiększają czynniki przedstawione w tabeli 2.

Z poszczególnymi NLPZ wiąże się różne ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego, które wydaje się najmniejsze w przypadku ibuprofenu [paracetamol nie powoduje uszkodzenia przewodu pokarmowego, jest jednak pozbawiony działania przeciwzapalnego i z tej przyczyny częściej jest klasyfikowany jako nieklasyczny NLPZ lub nieopiodowy lek przeciwbólowy — przyp. aut.] i małych (tzw. kardioprotekcyjnych) dawek kwasu acetylosalicylowego, a największe jest udziałem takich leków, jak piroksydam, indometacyna czy fenylbutazon.

Niestety, małe dawki kwasu acetylosalicylowego stosowane z innymi NLPZ (zarówno z selektywnymi inhibi-

torami COX-2, jak i małymi dawkami klasycznych NLPZ dostępnymi bez recepty zwiększają ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego i z tej przyczyny u chorych z grup ryzyka stosujących takie leczenie skojarzone zaleca się profilaktycznie leczenie przeciwwrzdowe [32].

Również droga podania i postać farmaceutyczna (tabletki dojelitowe, tabletki powlekane oraz w formie zbuforowanej) NLPZ nie pozostają, niestety, bez znaczenia dla ryzyka uszkodzenia przewodu pokarmowego [33].

Przed rozpoczęciem stosowania NLPZ należy dokładnie zebrać wywiad w kierunku poznania ewentualnych czynników ryzyka wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego. U pacjentów obciążonych takim ryzykiem konieczne jest wdrożenie terapii profilaktycznej. Sposobem redukcji ryzyka owrzodzenia przewodu pokarmowego jest jednoczesne stosowanie leków dzia-

łających ochronnie, szczególnie inhibitorów pompy protonowej (IPP), które w licznych badaniach potwierdziły efektywne działanie ochronne [34, 35]. Obecnie nie zaleca się stosowania, często powodującego nietolerancję, mizoprostolu oraz antagonistów receptorów H_2 , które charakteryzuje mniejsza skuteczność i rozwój tolerancji. Z tej przyczyny IPP są najczęściej wykorzystywane w leczeniu skojarzonym z NLPZ w celu redukcji ryzyka działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego [36].

Ponieważ szkodliwy wpływ na ryzyko owrzodzenia zależy od hamowania COX-1, do praktyki klinicznej, początkowo z dużym entuzjazmem, wprowadzono selektywne inhibitory COX-2 wykazujące istotnie ograniczone, hamujące działanie na COX-1 lub pozbawione tego działania. Powstała grupę leków nazwano koksymbami; objęła ona takie leki, jak: rofekoksyb, celekoksyb, waldekoksyb, etorykoksyb, parekoksyb czy lumirakoksyb. Obecnie, z różnych przyczyn (o których jest mowa w innych częściach tego artykułu), w praktyce klinicznej pozostał jedynie celekoksyb i sporadycznie stosowany, z uwagi na ograniczony dostęp w wielu krajach, etorykoksyb.

Leki te charakteryzuje skuteczność w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów, działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne, porównywalne z działaniem niselektywnych NLPZ [37]. Jednak przede wszystkim koksymba wyróżnia istotnie statystycznie i klinicznie mniejsze, średnio o 60–80% względem klasycznych NLPZ, ryzyko działań niepożądanych z przewodu pokarmowego, w tym klinicznie najistotniejszych owrzodzeń przebiegających z krwawieniem i prowadzących do perforacji [38–44]. Warto w tym miejscu przywołać przegląd *Cochrane Collaboration*, w którym dodatkowo podkreślono także mniejsze prawdopodobieństwo przerwania leczenia koksymbami, w porównaniu z niselektywnymi NLPZ, oraz niekorzystny wpływ kwasu acetylosalicylowego, który stosowany łącznie z koksymbami praktycznie eliminuje ich gastroprotecyjne właściwości [43, 45–47]. Na marginesie warto odnotować, że wybiórcze działanie hamujące COX-2 (z minimalnym wpływem na COX-1) wiąże się także z korzystnym brakiem wpływu na funkcję płytek krwi i czas krwawienia, co może mieć znaczenie u chorych w okresie okołoperacyjnym [48–50], ryzyko zaostrzenia objawów duszności u chorych z astmą i z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy [51, 52] czy, w końcu, ryzyko zmian skórnych o typie pokrzywki [choć nie wszystkich reakcji skórnych; w 2005 roku wycofano wysoce selektywny inhibitor COX-2 waldekoksyb z powodu zwiększenia ryzyka rzadkich, ale poważanych reakcji skórnych — przyp. aut.] [53].

Ponieważ obecnie w praktyce klinicznej właściwie dostępny jest tylko celekoksyb, należy odnotować ryzyko działań niepożądanych z przewodu pokarmowego specyficznie dla tego leku i podkreślić, że jest ono niższe w porównaniu ze stosowaniem niselektywnych NLPZ. W cytowanym już przeglądzie *Cochrane Collaboration* Celekoksyb wiązał się z 77-pocentowym zmniejszeniem ryzyka względnego liczonych łącznie perforacji, niedrożności czy krwawienia z owrzodzenia [45]. W innej metaanalizie celekoksyb wiązał się z blisko 70-pocentową, a w przypadku osób stosujących kwas acetylosalicylowy — z około 50-pocentową redukcją ryzyka rozwoju owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy w porównaniu z niselektywnymi NLPZ (ryc. 2) [54].

Średnio szacuje się, że na 1000 chorych leczonych tym koksymbem, zamiast niselektywnymi NLPZ, można się spodziewać 12 mniej klinicznie istotnych owrzodzeń przebiegających z powikłaniami [55]. Co interesujące, ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego w przypadku celekoksybu nie wydaje się zależeć od dawki, jak wykazano w badaniu, w którym porównywano różne (od subterapeutycznej do większej niż terapeutyczna) dawki celekoksybu z naproksenem w dawce 500 mg [56].

Powstaje pytanie o najbardziej skuteczny sposób zapobiegania uszkodzeniom przewodu pokarmowego. Czy jest nim stosowanie selektywnych inhibitorów COX-2 czy też leczenie skojarzone z zastosowaniem IPP?

Alternatywne stosowanie IPP nie zawsze jest możliwe. Niekiedy leki z tej grupy nie są tolerowane lub mogą powodować istotne kliniczne interakcje. Ostatnio najczęściej uwagi poświęca się jednoczesnemu stosowaniu IPP i dwulekowej terapii przeciwpłytkowej opartej na kwasie acetylosalicylowym i tienopirydynach [57]. Takie leczenie jest obecnie rekomendowane u chorych obciążonych ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego. Warto jednak odnotować, że IPP, szczególnie omeprazol, hamują cytochrom P450 (izoformę CYP2C19). Z tej przyczyny mogą nie być optymalnym wyborem u wszystkich chorych ze względu na ryzyko istotnych interakcji lekowych z klopidogrelem osłabiających jego działanie przeciwpłytkowe. Niestety, badanie COGENT-1 (*Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events*), które miało tę problematykę rozjaśnić w warunkach badania z randomizacją, zostało przedwcześnie zakończone przez sponsora, natomiast wstępne wyniki wykazały gastroprotecyjne działanie omeprazolu dodanego do kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu, ale nie umożliwiły oceny wpływu IPP na ryzyko sercowo-naczyniowe [58].

tę, w którym informuje o możliwości wystąpienia zawału serca, nagłego zgonu sercowego lub udaru mózgu, szczególnie u osób z już stwierdzoną chorobą układu krążenia lub czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz w przypadku dłuższego stosowania leków z tej grupy.

MECHANIZMY WPŁYWU NLPZ NA RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Zakrzepicę wewnątrznaczyniową uznaje się za najistotniejszy czynnik w powstawaniu incydentów sercowo-naczyniowych. Wraz z syntazą PGI₂ w śródbłonku naczyniowym i w mięśniówce gładkiej COX-2 wywołuje efekt przeciwaagregacyjny oraz wazodylatacyjny. Inhibicja enzymów zaburza zatem równowagę między trombosanem a prostacykliną i inicjuje procesy prozakrzepowe. Powikłania zakrzepowe u pacjentów ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego i miażdżycą mogą być również wynikiem hamowania syntezy prostaglandyny PGD₂, która wywiera efekt przeciwpalniczy. Jednak w miażdżycowo zmienionym naczyniu kumulacji podlega głównie aterogenna PGE₂, która sprzyja wytwarzaniu w makrofach enzymów destabilizujących i powodujących pękanie blaszek miażdżycowych. Zawał serca czy udar mózgu może być właśnie takim następstwem destabilizacji blaszki. W tym wypadku inhibicja COX-2 (i tym samym syntezy PGE₂) może okazać się korzystna, gdyż ogranicza proces przekształcania blaszki miażdżycowej ze stabilnej w niestabilną, co zapobiega postępowi miażdżycy i zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych [64].

Nasilenie procesu aterogenezy może przebiegać również niezależnie od inhibicji COX-2 i wiązać się z aktywnością prooksydacyjną (stymulującą procesy wolnorodnikowe) NLPZ, ale wyłącznie należących do grupy pochodnych sulfonowych (tzw. metylsulfonów), jak na przykład rofekoksyb i etorykoksyl [65]. Związki te zwiększają wrażliwość lipidów na oksydacyjne modyfikacje. Przyspieszają w sposób dawkozależny proces tworzenia wolnych rodników w lipoproteinach o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*), co udowodniono w trakcie badania próbek ludzkiego osocza oraz izolowanych próbek cholesterolu frakcji LDL. Podobnej aktywności prooksydacyjnej nie stwierdzono natomiast w odniesieniu do sulfonamidów (celekoksybu, waldekoksylu), nawet w przypadku stosowania tych leków w dawkach przekraczających terapeutyczne, jak również dla nieselektywnych NLPZ (naproksenu, ibuprofenu, diklofenaku).

Ryzyko sercowo-naczyniowe może być ponadto wynikiem wzrostu szybkości tworzenia izoprostanów (F₂), produktów nieenzymatycznej peroksydacji lipidów błonowych, formowanych *in situ* w fosfolipidach i uwalnianych przez fosfolipozę A₂. Obecność tych związków stwierdzono w blaszkach miażdżycowych oraz utlenionych cząsteczkach LDL [66]. Formowanie izoprostanów w utlenionych LDL może się zakończyć ich wychwytem przez makrofagi i utworzeniem komórek piankowatych. Izoprostanom mogą także modyfikować funkcjonowanie komórek mięśni gładkich naczyń [67, 68]. Podwyższona zawartość izoprostanów, jaką powodują pochodne sulfonowe (rofekoksyb, etorykoksyl), koreluje z procesami destabilizacji blaszki miażdżycowej i ryzykiem ostrych zespołów wieńcowych [69–71]. Ponadto F₂-izoprostanom pełnią ważną rolę w regulacji ciśnienia tętniczego, wywołują skurcz naczyń krwionośnych, zwiększają resorpcję sodu w cewkach nerkowych, pobudzają wytwarzanie naczyniozwiązującej endoteliny, nasilają proliferację mięśni gładkich naczyń krwionośnych oraz działają prozakrzepowo [72]. Powyższa hipoteza może zatem tłumaczyć, dlaczego nadciśnienie tętnicze i obrzęki częściej obserwuje się u pacjentów leczonych rofekoksybem niż u leczonych celekoksybem i innymi NLPZ.

Inhibitory COX-2, wstrzymując syntezę PGE₂ oraz PGI₂, hamują również kardioprotekcyjną rolę prostaglandyn w przypadku niedokrwienia i nasilają stopień uszkodzenia miocytów serca. Ekspresja COX-2 oraz syntazy tlenku azotu i fosforylacja białek rozpoczyna się już kilka minut po zadziałaniu bodźca niedokrwiennego w tak zwanym wczesnym okresie ochronnym trwającym 2–3 godziny po uszkodzeniu. W badaniach przedklinicznych zaobserwowano nasiloną ekspresję COX-2 w okresie niedokrwienia i zawału serca [73–75].

Pośrednią przyczyną ryzyka sercowo-naczyniowego może być także wzrost ciśnienia krwi w trakcie terapii COX-2 i nieselektywnymi inhibitorami COX-1, spowodowany zahamowaniem syntezy prostaglandyn PGE₂ i PGI₂ [76, 77]. Prostaglandyny syntetyzowane w korze nerek modyfikują regionalny przepływ krwi, filtrację kłębuszkową i uwalnianie reniny. Natomiast prostaglandyny syntetyzowane w rdzeniu, poza rdzeniowym przepływem krwi, regulują również cewkową odpowiedź na wazopresynę oraz reabsorpcję chlorku sodu w pętli Henlego. Zablockowanie tych naturalnych mechanizmów przez NLPZ może prowadzić do ostrej przednerkowej niewydolności, retencji sodu i wody oraz nadciśnienia z oporności na dotychczas stosowane leczenie hipotensyjne. Najwięk-

sze ryzyko nadciśnienia, obrzęków obwodowych oraz zastoinowej niewydolności serca dotyczy terapii rofekoksybem [78–80]. Wydaje się, że w tym przypadku stopień powinowactwa do COX-2 nie odgrywa istotnej roli, ponieważ lumirakoksyb, bardziej selektywny COX-2 niż rofekoksyb, nie wykazuje potencjalnego efektu hipertensyjnego [81]. Przyczyn upatruje się raczej w odmiennym metabolizmie rofekoksybu, przebiegającym z udziałem reduktaz cytoplazmatycznych. Wazoaktywne hormony (np. aldosteron) są metabolizowane w ten sam sposób, co rofekoksyb, zatem jest wysoce prawdopodobne, że lek ten może kompetycyjnie hamować metabolizm tych hormonów i zwiększać stężenie aldosteronu [82]. Negatywne oddziaływanie aldosteronu na układ krążenia powoduje wzrost ciśnienia tętniczego oraz nasilenie działania prokrzepowego, na przykład poprzez wzrost stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu [83]. Pozostałe COX-2 inhibitory (w tym celekoksyb) są metabolizowane głównie przez układ cytochromu P450.

Powyższe hipotezy wskazują, że terapia polegająca na oddziaływaniu na poziomie cyklooksygenazy może przynosić zarówno pozytywne, jak i negatywne skutki, które — być może — jest w stanie pokonać tylko interwencja farmakologiczna na poziomie poszczególnych syntaz lub receptorów prostanoidów.

CZY WSZYSTKIE NLPZ SĄ RÓWNIENIEBEZPIECZNE?

Podsumowując efekty działania NLPZ, które przypuszczalnie odpowiadają za ich niekorzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe, należy wymienić: dysfunkcję śródbłonna (zaburzenia wazodylatacji i agregacji płytek), wzrost ciśnienia tętniczego (na skutek retencji wody i sodu oraz obniżenia skuteczności leków hipotensyjnych) oraz działanie obniżające skuteczność stosowanego jednocześnie kwasu acetylosalicylowego. Wszystkie NLPZ, zarówno klasyczne, nieselektywne (z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego), jak i selektywne inhibitory COX-2, mogą powodować zwiększone ryzyko ze strony układu sercowo-naczyniowego. Jednak czy ryzyko to jest tożsame dla wszystkich NLPZ, innymi słowy, czy mamy do czynienia z efektem klasy?

Pojęcie to jest raczej zarezerwowane dla leków o podobnej strukturze chemicznej, mechanizmie działania, efekcie farmakologicznym oraz profilu działań niepożądanych [84]. Duża różnorodność NLPZ rodzi słuszne przypuszczenia, że w zakresie ryzyka sercowo-naczyniowego te leki także nie są identyczne. Już same inhibitory COX-2 różnią się strukturą molekularną; do sulfonamidów należą celekoksyb i waldekoksyb, a do sulfonów — rofekoksyb

i etorykoksyb. Wykazują ponadto odmienną selektywność w stosunku do COX-2 (celekoksyb — dość słaby inhibitor, rofekoksyb — silny inhibitor) i różnią się okresem półtrwania (celekoksyb — krótki $T_{1/2}$, rofekoksyb — długi $T_{1/2}$), objętością dystrybucji (celekoksyb — bardzo duża, rofekoksyb — duża) oraz samym przebiegiem metabolizmu (celekoksyb i pozostałe COX-2 inhibitory — metabolizm z udziałem cytochromu P450, rofekoksyb — w obecności reduktazy). Nie dziwi więc fakt, że inhibitory COX-2, a także nieselektywne NLPZ, wykazują zróżnicowany wpływ na ciśnienie tętnicze, funkcję śródbłonna naczyń, poziom stresu oksydacyjnego, ekspresję czynnika tkankowego, proliferację mięśniówki gładkiej naczyń, aktywację NH_2 -końcowej kinazy c-jun, przerost błony wewnętrznej, tak zwanej neointymy, i tym samym na ryzyko restenozy [85–89]. Różnice w farmakokinetyce NLPZ mogą się przyczynić do różnic w profilu bezpieczeństwa [90]. Preparaty o długim okresie półtrwania podawane raz/dobę (np. rofekoksyb) oraz leki o krótszym okresie półtrwania, a dawkowane częściej (np. diklofenak) mogą znacznie dłużej blokować centrum aktywne cyklooksygenazy niż leki o krótkim okresie półtrwania stosowane raz/dobę (np. celekoksyb). Wszystko to wskazuje na wyraźną różnorodność NLPZ, która znajduje odzwierciedlenie w badaniach klinicznych.

BADANIA KLINICZNE I METAANALIZY

Badania, w których zgłębiano ryzyko sercowo-naczyniowe związane ze stosowaniem NLPZ, zebrano w tabeli 3.

Analiza powyższych badań wydaje się poddawać w wątpliwość efekt klasy w przypadku ryzyka sercowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem NLPZ. Badania, zarówno z randomizacją, jak i obserwacyjne, wykazują różnice między NLPZ. Co więcej, nie we wszystkich obserwacjach w ogóle odnotowano zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe.

Wyniki metaanaliz, wtórne do badań pierwotnych, także nie są spójne. W licznych metaanalizach wykazano między innymi:

- zwiększone ryzyko zawału serca w przypadku stosowania inhibitorów COX-2 (szczególnie rofekoksybu, lumirakoksybu i etorykoksytu, ale nie celekoksytu — patrz dalej) oraz diklofenaku, ibuprofenu i piroksykamu (szczególnie stosowanych w dużych dawkach) [108, 109];
- niższe ryzyko zawału w przypadku stosowania naproksenu [108];
- zwiększone ryzyko udaru niedokrwinnego w przypadku stosowania rofekoksybu i diklofenaku [110].

Tabela 3. Badania (z randomizacją i obserwacyjne) oceniające ryzyko sercowo-naczyniowe związane ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (na odmiennym tle odróżniono badania, których wyniki potwierdziły lub nie wskazały na różnice między lekami a placebo w zakresie wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe)

Badanie (uszeregowane wg roku publikacji wyników)	NLPZ	Wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe
Badania z randomizacją		
VIGOR (<i>Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Study</i>), 2000 [39, 91]	Naproksen, rofekoksyb	Niewielki wzrost ryzyka związany ze stosowaniem rofekoksybu w porównaniu z naproksem
APC (<i>Adenoma Prevention With Celecoxib</i>), 2005 [92, 93]	Celekoksyb	2–3-krotny dawkozależny wzrost ryzyka w porównaniu z placebo; jak dotąd jedyne badanie wskazujące na ryzyko związane ze stosowaniem celekoksybu
APPROVe (<i>Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx</i>), 2005 [94]	Rofekoksyb	Wzrost ryzyka w porównaniu ze stosowaniem placebo
Nussmeier i wsp. 2005 [95]	Parekoksyb, waldekoksyb	Oba kokszy u chorych po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego zwiększały w stosunku do placebo ryzyko sercowo-naczyniowe
ADAPT (<i>Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial</i>), 2006 [96, 97]	Naproksen, celekoksyb	Zakończone przedwcześnie z uwagi na zwiększone ryzyko stwierdzone w grupie stosującej naproksen; nie stwierdzono różnic między celekoksybem a placebo
CLASS (<i>Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study</i>), 2002 [98]	Diklofenak, ibuprofen, celekoksyb	Ryzyko podobne w przypadku dużych dawek celekoksybu i nieselektywnych NLPZ
TARGET (<i>Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial</i>), 2004 [81]	Ibuprofen, naproksen, lumirakoksyb	Nie odnotowano różnicy między porównywanymi lekami
SUCCESS-I, 2006 [99]	Diklofenak, naproksen, celekoksyb	Nie odnotowano różnic między porównywanymi lekami
MEDAL (<i>Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term Medal program</i>), 2006 [100]	Diklofenak, etorokoksyb	Nie odnotowano różnicy między porównywanymi lekami
PreSAP (<i>Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps</i>), 2006 [101]	Celekoksyb	Nie odnotowano różnicy w zakresie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie leczonej celekoksybem w porównaniu ze stosowaniem placebo
Badania obserwacyjne		
Ray i wsp. 2002 [102]	NLPZ inne niż kwas acetylosalicylowy, w tym naproksen i ibuprofen	Wzrost ryzyka odnotowany w przypadku stosowania ibuprofenu
Badanie Solomon i wsp. 2004 [103]	Rofekoksyb, celekoksyb, nieselektywne NLPZ	Odnotowano zależny od dawki wzrost ryzyka zawału serca w przypadku stosowania rofekoksybu w porównaniu z celekoksybem i nieselektywnymi NLPZ; nie odnotowano wzrostu ryzyka w przypadku stosowania celekoksybu
Badanie Hippisley-Coxa i Couplanda 2005 [104]	Diklofenak, ibuprofen, naproksen, rofekoksyb, celekoksyb, pozostałe NLPZ	Wzrost ryzyka zawału serca obserwowano w przypadku stosowania rofekoksybu, ibuprofenu i diklofenaku
Graham i ws. 2005 [105]	Naproksen, celekoksyb, rofekoksyb, pozostałe NLPZ	Rofekoksyb powodował istotne zwiększenie ryzyka w porównaniu z celekoksybem; naproksen także zwiększał ryzyko w porównaniu z pozostałymi NLPZ
Tennessee Medicaid Study on Stroke Risk, 2008 [106]	Diklofenak, ibuprofen, indometacyna, naproksen, celekoksyb, rofekoksyb, waldekoksyb	Zwiększone ryzyko udaru odnotowano w przypadku stosowania rofekoksybu i waldekoksybu
Rodriguez i wsp. 2008 [107]	Nieselektywne NLPZ i inhibitory COX-2	Wzrost ryzyka, szczególnie w przypadku NLPZ silnie hamujących COX-2, tj.: rofekoksybu, indometacyny, diklofenaku i piroksykamu

COX-2 (*cyclooxygenase-2*) — cyclooksigenaza 2

Pewne różnice w wynikach metaanaliz dotyczą zwłaszcza ibuprofenu i naproksenu. W przypadku tego pierwszego nie zawsze obserwowano wzrost ryzyka, a w przypadku naproksenu — działanie kardioprotekcyjne. Rozbieżności mogą być wynikiem słabszej jakości badań obserwacyjnych, efektem niedoszacowania z uwagi na małą liczbę chorych i niskie ryzyko zdarzeń oraz zróżnicowanego schematu dawkowania [111, 112].

WPŁYW NLPZ NA NIETYDOLNOŚĆ SERCA

Niesteroidowe leki przeciwapalne, zwłaszcza te o długim okresie półtrwania, zwiększają ryzyko zaostrzenia niewydolności serca (w tym także hospitalizacji z tego powodu), szczególnie w pierwszych dniach ich stosowania oraz w grupie chorych w starszym wieku [113, 114]. Także w przypadku niewydolności serca ryzyko związane ze stosowaniem różnych NLPZ nie wydaje się jednakowe. Celekoksyb okazał się bezpieczniejszą alternatywą niż rofekoksyb i klasyczne NLPZ u pacjentów powyżej 66. roku życia z zastoinową niewydolnością serca. Ryzyko zgonu i hospitalizacji z powodu zastoinowej niewydolności serca było mniejsze w grupie pacjentów leczonych inhibitorem COX-2 [79, 115].

WPŁYW NLPZ NA CIŚNIENIE TĘTNICZE

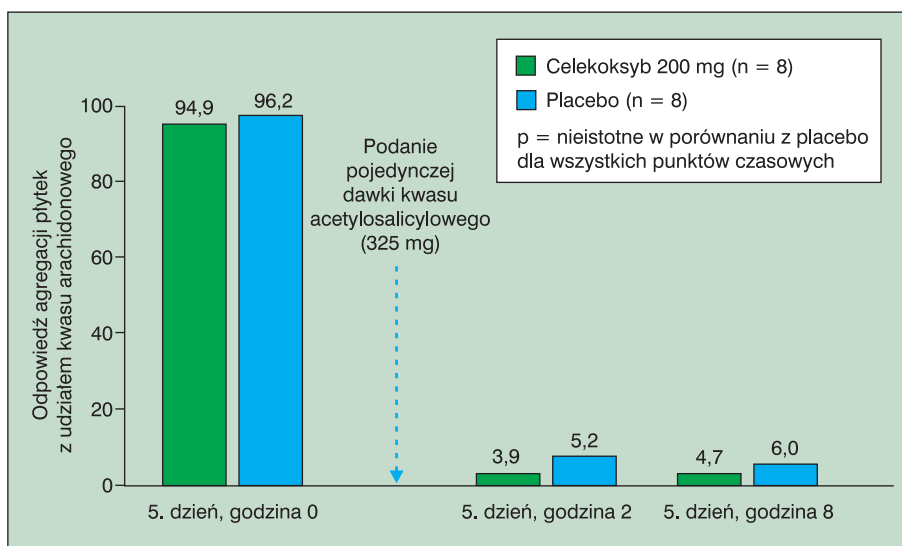
Leki te, jak już wspomniano, omawiając możliwe mechanizmy niekorzystnego wpływu NLPZ na czynność układu krążenia, także zwiększają ciśnienie tętnicze i osłabiają działanie leków hipotensyjnych (szczególnie beta-adrenolityków, leków moczopędnych i inhibitorów konwertazy angiotensyny) [80, 116, 117]. Dotyczy to szczególnie chorych z ciężką zastoinową niewydolnością serca i nadciśnieniem tętniczym oraz chorych w podeszłym wieku, u których przepływ nerkowy jest ograniczony [116]. Działanie hipertensyjne wydaje się w różnym stopniu nasilone w przypadku poszczególnych NLPZ, w tym także inhibitorów COX-2 (np. rofekoksyb zwiększał ciśnienie tętnicze dużo bardziej niż celekoksyb, który praktycznie nie zaburzał jego wartości) [80, 118–121]. Z kolei w badaniu CLASS (*Celecoxib long-term Arthritis Safety Study*) stosowanie celekoksytu w dawce 400 mg 2 razy/dobę (2–4-krotnie większej niż zatwierdzona w zapaleniu stawów, w zależności od lokalnie przyjętych wskazań do stosowania) wiązało się z podobnym ryzykiem rozwoju lub nasileniem nadciśnienia oraz obrzęków, jak w przypadku pacjentów leczonych diklofenakiem (w dawce 75 mg 2 razy/d.) i istotnie niższym w porów-

naniu z ibuprofenem (w dawce 800 mg 3 razy/d.) [122]. Wyniki metaanalizy obejmującej 130,5 tysiąca chorych potwierdziły, że koksyby okazały się bardzo różnie wpływać na ciśnienie tętnicze, przy czym znaczący wzrost ciśnienia obserwowano w przypadku stosowaniu rofekoksytu i etorykoksytu, natomiast celekoksyb, waldekoksyb oraz lumirakoksyb wywierały na ciśnienie niewielki wpływ [123].

WPŁYW NLPZ NA DZIAŁANIE KARDIOPROTEKCYJNE KWASU ACETYLOSALICYLOWEGO

Nie można także pominąć działania NLPZ zmniejszającego skuteczność profilaktycznego działania kwasu acetylosalicylowego. Wykazano, że ibuprofen podawany razem z kwasem acetylosalicylowym może się wiązać jako pierwszy z centrum katalitycznym enzymu COX-1 i kompetycyjnie hamować enzym, znosząc lub osłabiając przeciwplatekcyjne działanie kwasu acetylosalicylowego [124, 125]. Podobne działanie raportowano także dla flurbiprofenu oraz indometacyny. W związku z tym podczas terapii ważna jest kolejność podawania NLPZ i kwasu acetylosalicylowego. Nie obserwowano zniesienia efektu przeciwplatekowego, gdy ten ostatni był podawany 2 godziny przed nieselektywnym NLPZ, to jest ibuprofenem. Natomiast przy odwróconej kolejności, gdy ibuprofen podawano 2 godziny przed kwasem acetylosalicylowym, powodowało to redukcję lub zniesienie efektu antyagregacyjnego. Dlatego podczas przyjmowania nieselektywnych NLPZ kwas acetylosalicylowy powinien być bezwzględnie podawany wcześniej — przynajmniej 2 godziny przed zastosowaniem tych pierwszych. Tej niekorzystnej interakcji nie obserwowano w przypadku stosowania celekoksytu, co prawdopodobnie wynika z małego wpływu na COX-1 i niekonkurowania z kwasem acetylosalicylowym o miejsce wiązania z cyklooksygenazą (ryc. 3) [124, 126, 127].

Powyższe badania wskazują, że ryzyko sercowo-naczyniowe wydaje się dotyczyć wszystkich NLPZ, chociaż w różnym stopniu. O tym ryzyku wydaje się mniej decydować stopień relatywnej selektywności względem COX-1 i COX-2, a bardziej bezwzględna siła i czas hamowania enzymów. Z pewnością ryzyko sercowo-naczyniowe zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia. Dlatego, rozpoczynając leczenie NLPZ, należy wziąć pod uwagę ryzyko sercowo-naczyniowe u danego chorego, jak również przewidywany okres leczenia (im krótszy, tym lepiej) oraz dawkowanie (im mniejsza dawka, tym bezpieczniejsze leczenie).

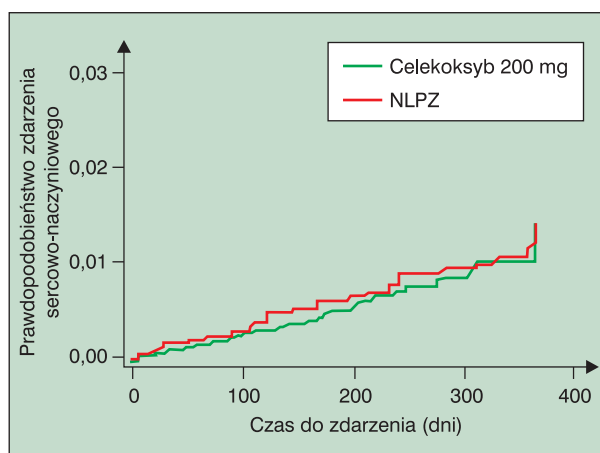


Rycina 3. Brak hamowania działania kwasu acetylosalicylowego w przypadku stosowania celekoksybu

CELEKOKSYB A RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Zgodnie z częścią dotyczącą gastrotoksyczności NLPZ poświęćmy znów nieco miejsca celekoksybowi, jako praktycznie jednemu dostępnemu koksybowi, i jego wpływowi na ryzyko sercowo-naczyniowe. Ryzyko to w wielu cytowanych już badaniach wydaje się porównywalne z nieselektywnymi NLPZ. Praktycznie do tej pory jedynie w badaniu APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*) wykazano zależny od dawki celekoksybu wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu z placebo. W badaniach, w których ten lek porównywano z innymi NLPZ, okazał się on co najmniej równie bezpieczny (a nawet bezpieczniejszy niż np. naproksen w badaniu ADAPT). Sercowo-naczyniowe bezpieczeństwo celekoksybu nie gorsze niż klasycznych NLPZ i lepsze niż pozostałych koksybów potwierdzono także w metaanalizach [109, 128]. Na rycinie 4 przedstawiono brak różnic w analizie czasu do zdarzenia sercowo-naczyniowego w metaanalizie badań z randomizacją porównujących celekoksyby (w dawkach 200–800 mg) z nieselektywnymi NLPZ.

Odmienne profile ryzyka celekoksybu można tłumaczyć zależną od dawki inhibicją enzymu COX-2 przez selektywny NLPZ. Lek stosowany w dużych dawkach (celekoksyb 400 mg) 2 razy/dobę może powodować długotrwałe zahamowanie aktywności enzymu. Natomiast leczenie małymi dawkami celekoksybu (200 mg) lub dużą dawką, ale stosowaną raz/dobę, skutkuje krótkotrwałym zablokowaniem centrum aktywnego enzymu, co może się okazać bardziej korzystną strategią, przynoszącą pożądane efekty w postaci: przeciwpalniczego wpływu



Rycina 4. Metaanaliza badań z randomizacją — czas do zdarzenia sercowo-naczyniowego w przypadku stosowania celekoksybu (dawki 200–800 mg) i nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwpalniczych (NLPZ) (test *log-rank* 0,57) (zmodyfikowano na podstawie [128])

na śródbłonek naczyń i zahamowania stanu zapalnego naczyń, nacieków komórek jednojądrzastych, poprawę dostępności tlenu azotu, zwiększanie stabilności blaszki i tym samym zmniejszenie progresji miażdżycy, czego nie obserwowano w przypadku innych selektywnych inhibitorów COX-2 [87, 120, 129]. Metaanaliza 6 badań klinicznych z randomizacją i udziałem grupy kontrolnej otrzymującej placebo potwierdziła wzrost ryzyka zawału serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu, niewydolności serca oraz powikłań zatorowo-zakrzepowych w przypadku stosowania dawki 200 mg, a szczególnie 400 mg celekoksybu stosowanych 2 razy/dobę; niekorzystnego działania nie obserwowano natomiast dla jednorazowej dawki 400 mg [130]. Zwiększone

ryzyko wymienionych zdarzeń sercowo-naczyniowych związane ze stosowaniem celekoksybu obserwowano przede wszystkim u chorych z grup wysokiego ryzyka (chorzy w wieku > 75 lat, ze współistniejącą cukrzycą, nadciśnieniem, hiperlipidemią, palący tytoń, z wywiadem w kierunku choroby krążenia). Największa jak dotychczas metaanaliza, opierająca się łącznie na 39 badaniach, przeprowadzonych w różnych grupach chorych (z reumatoidalnym zapaleniem stawów, chorobą zwyrodnieniową stawów, zeszywnięjącym zapaleniem stawów kręgosłupa, dolegliwościami bólowymi z dolnego odcinka kręgosłupa, chorobą Alzheimera) nie potwierdziła jednak związku dawki celekoksybu z ryzykiem sercowo-naczyniowym [128]. Lek okazał się związany z porównywalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, jak inne klasyczne NLPZ, bez względu na podstawowe schorzenie, z powodu którego leki te przyjmowano, stosowanie kwasu acetylosalicylowego lub wyjściową charakterystykę chorych.

Istotne dla zrozumienia ryzyka sercowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem celekoksybu informacje są spodziewane się po badaniu PRECISION — wielośrodkowym projekcie badawczym z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, którego celem jest ocena ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowany według *Antiplatelet Trialists Collaboration* obejmuje zgon z przyczyn sercowych, nieprowadzący do zgonu zawału serca lub udaru mózgu) związanego z przyjmowaniem celekoksybu oraz nieselektywnych NLPZ (naproksen/ibuprofen) w grupie 20 tysięcy osób. Pierwszych wyników oczekuje się na przełomie 2014 i 2015 roku [131].

WYTYCZNE DOTYCZĄCE PRAKTYKI KLINICZNEJ

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia ST (NSTEMI, *non ST-elevation myocardial infarction*) z 2011 roku wskazuje się, że NLPZ, takie jak ibuprofen, mogą poprzez łączenie się z COX-1 hamować nieodwracalne blokowanie tego enzymu przez kwas acetylosalicylowy [132]. Także blokowanie COX-2 rodzi zagrożenie działaniem prozakrzepowym i dlatego należy unikać stosowania tych leków w terapii skojarzonej w kwasem acetylosalicylowym (klasa rekomendacji III, poziom dowodów C) [133].

Z kolei w wytycznych ESC dotyczących ostrych zespołów wieńcowych z uniesieniem ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) z 2008 roku nie rekomenduje się

NLPZ do stosowania przeciwbólowego w bólach dławicowych [134]. Także 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 [135]. Leki te są możliwe do wykorzystania jedynie w przypadku leczenia bólu towarzyszącego zapaleniu wsierdza i występującemu jako powikłanie STEMI. Szczególnie ostrożnie NLPZ należy stosować również w przypadku niewydolności serca, ponieważ mogą pogarszać czynność nerek, a nawet zwiększać ryzyko zaostrzenia dny moczanowej i ostrej niewydolności serca [136, 137].

Wreszcie, w wytycznych dotyczących stabilnej choroby serca z 2006 roku, wskazano na potrzebę unikania stosowania w tej grupie chorych selektywnych inhibitorów COX-2. Zauważono ponadto, że zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe może być następstwem stosowania nieselektywnych NLPZ, także poprzez osłabianie działania kwasu acetylosalicylowego, i dlatego zaleca się paracetamol [138, 139].

Z uwagi na fakt, że zalecenia dotyczące profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego w zakresie stosowania NLPZ dość dawno nie były uaktualniane, warto przytoczyć ciekawy dokument prezentujący stanowisko kolegium redakcyjnego *American Journal of Cardiology* poświęcone NLPZ i ryzyku sercowo-naczyniowemu [140]. W tym aktualnym dokumencie, poza ponownym wskazaniem na korzystne działanie kwasu acetylosalicylowego, sprecyzowano także dodatkowo wybrane aspekty stosowania NLPZ, wymienione poniżej:

- w celu zmniejszenia interakcji niekorzystnych dla ryzyka sercowo-naczyniowego kwas acetylosalicylowy należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed stosowaniem nieselektywnych NLPZ; celekoksybu można przyjmować niezależnie od kwasu acetylosalicylowego;
- NLPZ (nieselektywne oraz inhibitory COX-2) nie powinny być stosowane przez 3–6 miesięcy po ostrym zespole wieńcowym, bez względu na sposób jego leczenia — wynika to z faktu zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego stwierdzonego w przypadku dużych dawek nieselektywnych NLPZ oraz inhibitorów COX-2 bez względu na ich dawkę;
- 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;

szczególnie dotyczy to chorych ze współistniejącą cukrzycą, zaburzeniem czynności nerek oraz leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, sartanami lub beta-adrenolitykami z uwagi na możliwość rozregulowania ciśnienia tętniczego i nasilenia objawów niewydolności serca;

- chorzy bez nadciśnienia tętniczego po przebytych zdarzeniach sercowo-naczyniowych lub obciążeniach licznymi 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 wcześniej odnotowywanych prawidłowych wartości;
- jeśli w trakcie stosowania NLPZ u osób z rozpoznaną chorobą układu krążenia dojdzie do rozwoju nadciśnienia tętniczego, to NLPZ należy odstawić lub zmniejszyć dawkę, a jeśli takie postępowanie nie przynosi poprawy, trzeba zastosować leki hipotensyjne (preferowanymi są antagoniści wapnia z uwagi na mniejszą skuteczność innych leków przeciwnadciśnieniowych);
- chorzy obciążeni jednocześnie zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz gastrologicznym powinni przyjmować IPP razem z nioselektywnymi NLPZ oraz z inhibitorami COX-2; alternatywą w przypadku chorych obciążonych bardzo wysokim ryzykiem są opioidy;
- w przypadku chorych, zwłaszcza tych w podeszłym wieku, z zaburzoną czynnością nerek stosowanie NLPZ implikuje potrzebę ścisłego monitorowania ciśnienia tętniczego oraz funkcji nerek.

PODSUMOWANIE

Teoria o znikomym ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych po klasycznych, nioselektywnych NLPZ nie znajduje odzwierciedlenia w badaniach klinicznych i odwrotnie — hipoteza o szkodliwym wpływie na układ sercowo-naczyniowy jedynie selektywnych inhibitorów COX-2 nie odnosi się w równym stopniu do wszystkich leków należących do tej grupy. W praktyce klinicznej oznacza to, że, lecząc pacjenta, zwłaszcza obciążonego ryzykiem sercowo-naczyniowym, klasycznym NLPZ również naraża się go na możliwość wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Natomiast stosując inhibitor COX-2 (np. celekoksyb) krótkotrwale i w małych dawkach, nie narażamy pacjenta na takie samo ryzyko sercowo-naczyniowe, jakie przypisywano pozostałym, wycofanym już lekom z tej grupy. Margines ryzyka w farmakoterapii

będzie istniał zawsze, ponieważ reakcje na leczenie NLPZ u poszczególnych chorych są bardzo indywidualne. Zatem w przypadku NLPZ terapia jest sztuką kompromisu opartą na dogłębnym oszacowaniu stosunku korzyści do ryzyka, jakie może odnieść pacjent. Istotne znaczenie dla zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz układu sercowo-naczyniowego ma indywidualizacja leczenia i kierowanie się nadrzędną zasadą *primum non nocere*. Natomiast lepsza znajomość stopnia ryzyka związanego z terapią NLPZ wśród lekarzy, a także wiedza na temat zaleceń dotyczących zapobiegania działaniom niepożądanym lub ich leczenia może zminimalizować to zagrożenie.

Uwagi praktyczne dotyczące stosowania NLPZ są następujące:

- rozpoczynając leczenie NLPZ, należy wziąć pod uwagę ryzyko sercowo-naczyniowe u danego chorego, stosowane leki kardiologiczne oraz przewidywany okres leczenia NLPZ (możliwie jak najkrótszy) i sposób ich dawkowania; należy unikać stosowania NLPZ u chorych w okresie do 3–6 miesięcy po ostrym zespole wieńcowym; u chorych stosujących profilaktycznie kwas acetylosalicylowy preferuje się paracetamol; celekoksyb nie zaburza profilaktycznego działania kwasu acetylosalicylowego — może być przyjmowany niezależnie od stosowania kwasu acetylosalicylowego;
- należy ocenić ryzyko gastrologiczne również w kontekście stosowania leków zwiększających to ryzyko (kwas acetylosalicylowy, steroidy, heparyny, doustne leki przeciwkrzepliwne i inne) — wyniki badania CONDOR wskazują, że celekoksyb może stanowić skuteczną i bezpieczną alternatywę dla stosowania klasycznych NLPZ i IPP; u chorych z grupy najwyższego ryzyka powikłań leczenia z przewodu pokarmowego warto rozważyć skojarzoną terapię inhibitorem COX-2 oraz IPP.

PIŚMIENNICTWO

1. Paulose-Ram R., Hirsch R., Dillon C., Gu Q. Frequent monthly use of selected non-prescription and prescription non-narcotic analgesics among U.S. adults. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 2005; 14: 257–266.
2. Tramer M.R., Moore R.A., Reynolds D.J., McQuay H.J. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. *Pain* 2000; 85: 169–182.
3. Singh G., Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J. Rheumatol. Suppl.* 1999; 56: 18–24.
4. Mizuno H., Sakamoto C., Matsuda K. i wsp. Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology* 1997; 112: 387–397.
5. Brzozowska I., Targosz A., Sliwowski Z. i wsp. Healing of chronic gastric ulcers in diabetic rats treated with native aspirin, nitric oxide (NO)-derivative of aspirin and cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor. *J. Physiol. Pharmacol.* 2004; 55: 773–790.

6. 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.
7. Singh G., Ramey D.R., Morfeld D., Shi H., Hatoum H.T., Fries J.F. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 1530–1536.
8. Moore N. Comment on 'Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use'. Tramer et al. *Pain* 2000; 85: 169–182. *Pain* 2001; 91: 401–402.
9. Goldstein J.L., Eisen G.M., Lewis B., Gralnek I.M., Zlotnick S., Fort J.G. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3: 133–141.
10. Lanás A., Garcia-Rodríguez L.A., Polo-Tomas M. i wsp. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 1633–1641.
11. Lanás A., Panes J., Pique J.M. Clinical implications of COX-1 and/or COX-2 inhibition for the distal gastrointestinal tract. *Curr. Pharm. Des.* 2003; 9: 2253–2266.
12. Lanás A., Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2009; 38: 333–352.
13. Hernandez-Diaz S., Garcia-Rodríguez L.A. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Med.* 2001; 110 (supl. 3A): 20S–27S.
14. Garcia Rodriguez L.A., Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001; 12: 570–576.
15. Lewis S.C., Langman M.J., Laporte J.R., Matthews J.N., Rawlins M.D., Wiholm B.E. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 54: 320–326.
16. Dubois R.W., Melmed G.Y., Henning J.M., Bernal M. Risk of upper gastrointestinal injury and events in patients treated with cyclooxygenase (COX)-1/COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), COX-2 selective NSAIDs, and gastroprotective cotherapy: an appraisal of the literature. *J. Clin. Rheumatol.* 2004; 10: 178–189.
17. Nielsen O.H., Ainsworth M., Csillag C., Rask-Madsen J. Systematic review: coxibs, non-steroidal anti-inflammatory drugs or no cyclooxygenase inhibitors in gastroenterological high-risk patients? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23: 27–33.
18. Bjorkman D.J. Current status of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use in the United States: risk factors and frequency of complications. *Am. J. Med.* 1999; 107: 3S–8S; dyskusja 8S–10S.
19. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: add an anti-ulcer drug for patients at high risk only. Always limit the dose and duration of treatment with NSAIDs. *Prescrire Int.* 2011; 20: 216–219.
20. Mort J.R., Aparasu R.R., Baer R.K. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: review of the literature. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1307–1313.
21. Dalton S.O., Johansen C., Mellekjær L., Norgard B., Sorensen H.T., Olsen J.H. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 59–64.
22. Weil J., Colin-Jones D., Langman M. i wsp. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Br. Med. J.* 1995; 310: 827–830.
23. Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14–22.
24. Papatheodoridis G.V., Sougioultzis S., Archimandritis A.J. Effects of Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 130–142.
25. Papatheodoridis G.V., Papadelli D., Cholongitas E., Vassilopoulos D., Mentis A., Hadziyannis S.J. Effect of helicobacter pylori infection on the risk of upper gastrointestinal bleeding in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Med.* 2004; 116: 601–605.
26. Vergara M., Catalan M., Gisbert J.P., Calvet X. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21: 1411–1418.
27. Lanza F.L., Chan F.K., Quigley E.M. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 728–738.
28. Gutthann S.P., Garcia Rodriguez L.A., Raiford D.S. Individual nonsteroidal antiinflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997; 8: 18–24.
29. Shorr R.I., Ray W.A., Daugherty J.R., Griffin M.R. Concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 1665–1670.
30. Piper J.M., Ray W.A., Daugherty J.R., Griffin M.R. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 735–40.
31. King S.B. 3rd, Smith S.C. Jr., Hirshfeld J.W. Jr. i wsp. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 172–209.
32. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. i wsp. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1502–1517.
33. Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M., Sheehan J., Koff R.S., Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413–1416.
34. Hawkey C., Talley N.J., Yeomans N.D. i wsp. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal antiinflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 1028–1036.
35. Scheiman J.M., Yeomans N.D., Talley N.J. i wsp. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 701–710.
36. Rostom A., Muir K., Dube C., Lanás A., Jolicoeur E., Tugwell P. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Health Patient Saf.* 2009; 1: 47–71.
37. Derry S., Barden J., McQuay H.J., Moore R.A. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008: CD004233.
38. Bombardier C. An evidence-based evaluation of the gastrointestinal safety of coxibs. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 3D–9D.
39. Bombardier C., Laine L., Reicin A. i wsp. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1520–1528.
40. Hunt R.H., Harper S., Watson D.J. i wsp. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 1725–1733.
41. Eisen G.M., Goldstein J.L., Hanna D.B., Rublee D.A. Meta-analysis: upper gastrointestinal tolerability of valdecoxib, a cyclooxygenase-2-specific inhibitor, compared with nonspecific nonsteroidal anti-inflammatory drugs among patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21: 591–598.
42. Goldstein J.L., Kivitz A.J., Verburg K.M., Recker D.P., Palmer R.C., Kent J.D. A comparison of the upper gastrointestinal mucosal effects of valdecoxib, naproxen and placebo in healthy elderly subjects. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 18: 125–132.
43. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. i wsp. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247–1255.
44. Kivitz A.J., Nayjaeger S., Schimansky T., Gimona A., Thurston H.J., Hawkey C. Reduced incidence of gastroduodenal ulcers associated with lumiraco-

- xib compared with ibuprofen in patients with rheumatoid arthritis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19: 1189–1198.
45. Rostom A., Muir K., Dube C. i wsp. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 818–828, 28 e1–5; quiz 768.
 46. Goldstein J.L., Lowry S.C., Lanza F.L., Schwartz H.I., Dodge W.E. The impact of low-dose aspirin on endoscopic gastric and duodenal ulcer rates in users of a non-selective non-steroidal anti-inflammatory drug or a cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23: 1489–1498.
 47. Schnitzer T.J., Burmester G.R., Mysler E. i wsp. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 665–674.
 48. Patrono C., Patrignani P., Garcia Rodriguez L.A. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J. Clin. Invest.* 2001; 108: 7–13.
 49. Armstrong P.C., Kirkby N.S., Zain Z.N., Emerson M., Mitchell J.A., Warner T.D. Thrombosis is reduced by inhibition of COX-1, but unaffected by inhibition of COX-2, in an acute model of platelet activation in the mouse. *PLoS One* 2011; 6: e20062.
 50. Simon L.S., Lanza F.L., Lipsky P.E. i wsp. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 1591–1602.
 51. Gyllfors P., Bochenek G., Overholt J. i wsp. Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgesic drug celecoxib. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 1116–1121.
 52. Weberschock T.B., Muller S.M., Boehncke S., Boehncke W.H. Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a systematic structured review of the literature. *Arch. Dermatol. Res.* 2007; 299: 169–175.
 53. Zembowicz A., Mastalerz L., Setkowicz M., Radziszewski W., Szczeklik A. Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch. Dermatol.* 2003; 139: 1577–1582.
 54. Moore R.A., Derry S., Makinson G.T., McQuay H.J. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Res. Ther.* 2005; 7: R644–R665.
 55. Moore R.A., Derry S., McQuay H.J. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2007; 8: 73.
 56. Bensen W.G., Zhao S.Z., Burke T.A. i wsp. Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, compared to naproxen and placebo. *J. Rheumatol.* 2000; 27: 1876–1883.
 57. Abraham N.S., Hlatky M.A., Antman E.M. i wsp. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010; 122: 2619–2633.
 58. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F. i wsp. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1909–1917.
 59. Chan F.K., Wong V.W., Suen B.Y. i wsp. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 1621–1626.
 60. Goldstein J.L., Chan F.K., Lanas A. i wsp. Haemoglobin decreases in NSAID users over time: an analysis of two large outcome trials. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 808–816.
 61. Chan F.K., Lanas A., Scheiman J., Berger M.F., Nguyen H., Goldstein J.L. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 173–179.
 62. Goldstein J.L., Cryer B., Amer F., Hunt B. Celecoxib plus aspirin versus naproxen and lansoprazole plus aspirin: a randomized, double-blind, endoscopic trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 1167–1174.
 63. Goldstein J.L., Aisenberg J., Zakko S.F., Berger M.F., Dodge W.E. Endoscopic ulcer rates in healthy subjects associated with use of aspirin (81 mg q.d.) alone or coadministered with celecoxib or naproxen: a randomized, 1-week trial. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53: 647–656.
 64. Cipollone F., Prontera C., Pini B. i wsp. Overexpression of functionally coupled cyclooxygenase-2 and prostaglandin E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E(2)-dependent plaque instability. *Circulation* 2001; 104: 921–927.
 65. Walter M.F., Jacob R.F., Day C.A., Dahlborg R., Weng Y., Mason R.P. Sulfone COX-2 inhibitors increase susceptibility of human LDL and plasma to oxidative modification: comparison to sulfonamide COX-2 inhibitors and NSAIDs. *Atherosclerosis* 2004; 177: 235–243.
 66. Pratico D., Iuliano L., Mauriello A. i wsp. Localization of distinct F2-isoprostanes in human atherosclerotic lesions. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 2028–2034.
 67. Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899–1906.
 68. Ferro D., Basili S., Pratico D., Iuliano L., FitzGerald G.A., Violi F. Vitamin E reduces monocyte tissue factor expression in cirrhotic patients. *Blood* 1999; 93: 2945–2950.
 69. Yamashita H., Ehara S., Yoshiyama M. i wsp. Elevated plasma levels of oxidized low-density lipoprotein relate to the presence of angiographically detected complex and thrombotic coronary artery lesion morphology in patients with unstable angina. *Circulation* 2007; 115: 681–687.
 70. Ehara S., Ueda M., Naruko T. i wsp. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 103: 1955–1960.
 71. Nishi K., Itabe H., Uno M. i wsp. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 1649–1654.
 72. Morrow J.D., Roberts L.J. The isoprostanes: unique bioactive products of lipid peroxidation. *Prog. Lipid. Res.* 1997; 36: 1–21.
 73. Zaugg M., Lucchinetti E., Garcia C., Pasch T., Spahn D.R., Schaub M.C. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part II. Clinical implications. *Br. J. Anaesth.* 2003; 91: 566–576.
 74. Zaugg M., Lucchinetti E., Uecker M., Pasch T., Schaub M.C. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br. J. Anaesth.* 2003; 91: 551–565.
 75. Bolli R., Shimura K., Tang X.L. i wsp. Discovery of a new function of cyclooxygenase (COX)-2: COX-2 is a cardioprotective protein that alleviates ischemia/reperfusion injury and mediates the late phase of preconditioning. *Cardiovasc. Res.* 2002; 55: 506–519.
 76. Brater D.C., Harris C., Redfern J.S., Gertz B.J. Renal effects of COX-2-selective inhibitors. *Am. J. Nephrol.* 2001; 21: 1–15.
 77. Curtis S.P., Ng J., Yu Q. i wsp. Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials. *Clin. Ther.* 2004; 26: 70–83.
 78. Solomon D.H., Schneeweiss S., Levin R., Avorn J. Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 140–145.
 79. Mamdani M., Juurlink D.N., Lee D.S. i wsp. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004; 363: 1751–1756.
 80. Whelton A., Fort J.G., Puma J.A., Normandin D., Bello A.E., Verburg K.M. Cyclooxygenase-2 — specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am. J. Ther.* 2001; 8: 85–95.
 81. Farkouh M.E., Kirschner H., Harrington R.A. i wsp. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 675–684.
 82. Krum H., Liew D., Aw J., Haas S. Cardiovascular effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2004; 2: 265–270.

83. McMahon E.G. Recent studies with eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2001; 1: 190–196.
84. McAlister F.A., Laupacis A., Wells G.A., Sackett D.L. Users' Guides to the Medical Literature: XIX. Applying clinical trial results B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA* 1999; 282: 1371–1377.
85. Yang H.M., Kim H.S., Park K.W. i wsp. Celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, reduces neointimal hyperplasia through inhibition of Akt signaling. *Circulation* 2004; 110: 301–308.
86. Steffel J., Hermann M., Greuter H. i wsp. Celecoxib decreases endothelial tissue factor expression through inhibition of c-Jun terminal NH2 kinase phosphorylation. *Circulation* 2005; 111: 1685–1689.
87. Chenevard R., Hurlimann D., Bechir M. i wsp. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107: 405–409.
88. Hermann M., Camici G., Fratton A. i wsp. Differential effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on endothelial function in salt-induced hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2308–2311.
89. Niederberger E., Manderscheid C., Grosch S., Schmidt H., Ehnert C., Geislinger G. Effects of the selective COX-2 inhibitors celecoxib and rofecoxib on human vascular cells. *Biochem. Pharmacol.* 2004; 68: 341–350.
90. 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.
91. Mukherjee D., Nissen S.E., Topol E.J. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954–959.
92. Solomon S.D., McMurray J.J., Pfeffer M.A. i wsp. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1071–1080.
93. Bertagnolli M.M., Eagle C.J., Zauber A.G. i wsp. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 873–884.
94. Bresalier R.S., Sandler R.S., Quan H. i wsp. Cardiovascular events associated with rofecoxib in *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1092–1102.
95. Nussmeier N.A., Whelton A.A., Brown M.T. i wsp. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1081–1091.
96. Breitner J.C., Martin B.K., Meinert C.L. The suspension of treatments in ADAPT: concerns beyond the cardiovascular safety of celecoxib or naproxen. *PLoS Clin. Trials* 2006; 1: e41.
97. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin. Trials* 2006; 1: e33.
98. White W.B., Faich G., Whelton A. i wsp. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 425–430.
99. Singh G., Fort J.G., Goldstein J.L. i wsp. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am. J. Med.* 2006; 119: 255–266.
100. Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A. i wsp. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771–1781.
101. Arber N., Eagle C.J., Spicak J. i wsp. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 885–895.
102. Ray W.A., Stein C.M., Hall K., Daugherty J.R., Griffin M.R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002; 359: 118–123.
103. Solomon D.H., Schneeweiss S., Glynn R.J. i wsp. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004; 109: 2068–2073.
104. Hippisley-Cox J., Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *Br. Med. J.* 2005; 330: 1366.
105. Graham D.J., Campen D., Hui R. i wsp. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005; 365: 475–481.
106. Roumie C.L., Mitchel E.F. Jr., Kaltenbach L., Arbogast P.G., Gideon P., Griffin M.R. Nonaspirin NSAIDs, cyclooxygenase 2 inhibitors, and the risk for stroke. *Stroke* 2008; 39: 2037–2045.
107. 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.
108. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J., Halls H., Emberson J.R., Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *Br. Med. J.* 2006; 332: 1302–1308.
109. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. i wsp. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Br. Med. J.* 2011; 342: c7086.
110. 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.
111. 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: 1633–1644.
112. Chou R., Fu R., Carson S., Saha S., Helfand M. Methodological shortcomings predicted lower harm estimates in one of two sets of studies of clinical interventions. *J. Clin. Epidemiol.* 2007; 60: 18–28.
113. Heerdink E.R., Leufkens H.G., Herings R.M., Ottervanger J.P., Stricker B.H., Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1108–1112.
114. Huerta C., Varas-Lorenzo C., Castellsague J., Garcia Rodriguez L.A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart* 2006; 92: 1610–1615.
115. Hudson M., Richard H., Pilote L. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. *Br. Med. J.* 2005; 330: 1370.
116. Pope J.E., Anderson J.J., Felson D.T. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 477–484.
117. Ruoff G.E. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on hypertension: alternative analgesics for patients at risk. *Clin. Ther.* 1998; 20: 376–387; dyskusja 5.
118. 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.
119. Whelton A., White W.B., Bello A.E., Puma J.A., Fort J.G. 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: 959–963.
120. Widlansky M.E., Price D.T., Gokce N. i wsp. Short- and long-term COX-2 inhibition reverses endothelial dysfunction in patients with hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 310–315.
121. Sowers J.R., White W.B., Pitt B. i wsp. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 161–168.
122. Whelton A., Lefkowitz J.L., West C.R., Verburg K.M. Cardiorenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen. *Kidney Int.* 2006; 70: 1495–1502.
123. Chan C.C., Reid C.M., Aw T.J., Liew D., Haas S.J., Krum H. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2332–2341.
124. Catella-Lawson F., Reilly M.P., Kapoor S.C. i wsp. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1809–1817.
125. Farkouh M.E., Greenberg J.D., Jeger R.V. i wsp. Cardiovascular outcomes in high risk patients with osteoarthritis treated with ibuprofen, naproxen or lumiracoxib. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 764–770.

126. Wilner K.D., Rushing M., Walden C. i wsp. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 2002; 42: 1027–1030.
127. 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.
128. White W.B., West C.R., Borer J.S. i wsp. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 91–98.
129. Baker C.S., Hall R.J., Evans T.J. i wsp. Cyclooxygenase-2 is widely expressed in atherosclerotic lesions affecting native and transplanted human coronary arteries and colocalizes with inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine particularly in macrophages. *Arterioscler. Thromb. Biol.* 1999; 19: 646–655.
130. Solomon S.D., Wittes J., Finn P.V. i wsp. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation* 2008; 117: 2104–2113.
131. Becker M.C., Wang T.H., Wisniewski L. i wsp. Rationale, design, and governance of Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal antiinflammatory agents in patients with arthritis. *Am. Heart J.* 2009; 157: 606–612.
132. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. i wsp. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2999–3054.
133. Gislason G.H., Jacobsen S., Rasmussen J.N. i wsp. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113: 2906–2913.
134. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. i wsp. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2909–2945.
135. Antman E.M., Bennett J.S., Daugherty A., Furberg C., Roberts H., Taubert K.A. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115: 1634–1642.
136. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. i wsp. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10: 933–989.
137. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. i wsp. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2388–2442.
138. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. i wsp. [Guidelines on the management of stable angina pectoris; the experts of the European Society of Cardiology on the management of stable angina pectoris]. *Kardiol. Pol.* 2006; 64: 823–880.
139. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. i wsp. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1341–1381.
140. Friedewald V.E., Bennett J.S., Christo J.P. i wsp. AJC Editor's consensus: selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *Am. J. Cardiol.* 2010; 106: 873–884.

KOMENTARZ

Niesteroïdowe leki przeciwpzalne, kokszyby, celekokszyb — czy kardiolodzy są wyznawcami „odpowiedzialnoœci zbiorowej”?

Doktorzy Małgorzata Zaremba, Anna Staniszevska i Maciej Niewada podjęli się nie byle zadania i zaprezentowali wiele argumentów, które wskazują na zadowolający profil bezpieczeñstwa małych dawek celekokszybu. Leku, którego zbyt mała popularnoœć wśród lekarzy, internistów, a zwłaszcza kardiologów jest zapewne skutkiem „afery rofekokszybowej” i pokutującego przekonania, że wszystkie kokszyby (selektywne inhibitory COX-2) istotnie zwiêkszaj ryzyko zawału serca i jest to „efekt klasy”. Autorzy przypominają nam entuzjazm, jaki towarzyszył wprowadzaniu kokszybów na rynek farmaceutyczny — spoœród tych leków na rynku w wiêkszoœci krajów œwiata, po spektakularnym wycofaniu rofekokszybu (Vioxx®), obecnie ostał się jedynie celekokszyb, stąd teŹ właœnie o nim

warto dyskutowaó w kontekœcie bezpieczeñstwa sercowo-naczyniowego.

Lek ten od klasycznych niesteroïdowych leków przeciwpzalnych (NLPZ) niewątpliwie odrnna mniejsze ryzyko działañ niepoŹadanych ze strony przewodu pokarmowego, co samo w sobie powinno zwiêkszaó jego atrakcyjnoœć w oczach kardiologów. Stosujemy coraz bardziej intensywne leczenie przeciwpłtkowe, postulujemy powszechne zastąpienie klopidogrelu nowszymi lekami (prasugrel, tikagrelor), ukazują się wyniki wielkich randomizowanych badañ klinicznych wskazujące koniecznoœć podawania 3 leków przeciwpłtkowo-przeciwrzepliowych po zawale serca (badanie ATLAS ACS 2-TIMI 51 — podawanie kwasu acetylosalicylowego, klopidogrelu i riwaroksabanu); jednym słowem —

zwiększamy ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego u naszych kardiologicznych, coraz starszych i coraz bardziej obciążonych chorych.

Nie ulega żadnej wątpliwości — Autorzy cytują odpowiednie dane za *Cochrane Centre* — że celekoksyb jest o wiele bardziej bezpieczny pod względem ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego niż tradycyjne, nieselektywne NLPZ. Ważne i warte zapamiętania przez kardiologów i internistów są też informacje o lepszym profilu celekoksybu w porównaniu z wycofanym z użycia rofekoksybem w zakresie wpływu na oksydację lipidów i stężenia izoprostanów, wpływu na wydolność mięśnia sercowego i ciśnienie tętnicze. O konieczności podawania NLPZ i/lub celekoksybu łącznie z inhibitorem pompy protonowej (preferencyjnie — pantoprazolem) w populacji podwyższonego ryzyka krwawień, w tym u wszystkich chorych leczonych 2 lekami przeciwplytkowymi równocześnie, polskich lekarzy nie trzeba przekonywać. Mimo ograniczonych dowodów typu *evidence-based medicine* (EBM), istnieje w tej materii szczegółowa rekomendacja polskich konsultantów krajowych w dziedzinie interny, gastroenterologii i kardiologii.

Jedyne, co wzbudza nasze zaniepokojenie, to 2–3-krotny wzrost ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych po celekoksybie w badaniu APC, był on jednak dawkozależny. Przypomnijmy, że populacja osób uczestniczących w tym badaniu to pacjenci potencjalnie dożywotnio przyjmujący ten lek jako środek prewencyjny rozwoju raka jelita grubego, być może zatem warto w tej populacji rozważyć jednocześnie podawanie małych, kardioprotekcyjnych dawek kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*), w indywidualnych przypadkach, gdy wyjściowe ryzyko sercowo-naczyniowe jest podwyższone. W pozostałych badaniach, w tym porównujących celekoksyb z innymi koksymbami lub nieselektywnymi NLPZ, celekoksyb „wypadał” neutralnie lub lepiej — był niewątpliwie bezpieczniejszy niż porównywane leki. Trudno więc — tu się zgadzam z Autorami komentowanej pracy — mówić o „efekcie klasy” przy dyskusji nad wycofanym rofekoksybem.

Dla kardiologa najważniejszym wnioskiem z komentowanego przeglądu będzie zapewne stwierdzenie braku niekorzystnej interakcji w przypadku łącznego stosowania celekoksybu i ASA, prawdopodobnie wynikającego z małego wpływu na cyklooksyzgenazę typu 1 (COX-1) i niekonkurowania z ASA o miejsce wiązania

z cyklooksyzgenazą. Jeżeli pacjent wymaga stosowania NLPZ, stosujemy więc celekoksyb, ale nie odstawiamy kardioprotekcyjnych, małych dawek ASA!

I tutaj dochodzę do puenty mojego komentarza. W wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC), dotyczących zawału serca z klasycznym uniesieniem ST (STEMI), zastosowano kryteria „odpowiedzialności zbiorowej” w zakresie rekomendacji co do stosowania nieselektywnych NLPZ i koksymbów. Wszystkie nieselektywne NLPZ i koksyby umieszczono w III klasie rekomendacji (nie zaleca się ich stosowania, poziom dowodu B), ale pamiętajmy, że dotyczy to intensywnego okresu leczenia STEMI. Należy zauważyć, że we wspomnianym dokumencie zalecenia te wyraźnie odnoszą się do czasu *at STEMI time* i nie są powtórzone przy zaleceniach wypisowych pacjenta. Interpretacja jest więc oczywista: można rozważyć indywidualnie długotrwałe leczenie kombinowane ASA i NLPZ w wybranych przypadkach chorych, nawet po STEMI. Zaś w tym wypadku, jako NLPZ, wybierałbym właśnie celekoksyb. Zalecenia dotyczące stabilnej choroby wieńcowej i STEMI są już dość „wiekowe”, jak na aktywność ESC, i prawdopodobnie niedługo będą zmienione.

We właśnie ogłoszonych wynikach badania *Mini-COREA* celekoksyb wykazywał trend w kierunku zmniejszania ryzyka restenozy i potrzeby rewaskularyzacji u chorych z wszczepionym stentem typu DES, ale — z drugiej strony — zwiększał ryzyko zawału serca (0,2% v. 1,6%), jest więc lekiem o „dwóch obliczach”, a jego stosowanie powinno, być może, wiązać się ze szczególnie starannym, a może nawet silniejszym (prasugrel, tikagrelor) leczeniem przeciwplytkowym. Warto o tym pamiętać.

Nawet ogólne, cytowane przez Autorów, zalecenie unikania stosowania NLPZ/koksymbów u chorych w okresie do 3–6-miesięcy po ostrym zespole wieńcowym potraktowałbym z dużą dozą dystansu. Zawał zawałowi nierówny i w wielu przypadkach po skutecznej, pełnej rewaskularyzacji wieńcowej, u osób bez zaburzeń frakcji wyrzutowej lewej komory, aż takie środki ostrożności nie są konieczne. Nie bójmy się celekoksybu i „odczarujmy” jego miejsce w farmakoterapii pacjentów kardiologicznych. Nie stosujemy „odpowiedzialności zbiorowej”, bo „efekt klasy” to często mit, a nie rzeczywistość.

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny