

ZALECENIA I STANOWISKA

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

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

Włodzimierz Samborski¹, Krzysztof J. Filipiak², Jacek Kaczmarczyk³, Andrzej Tykarski⁴

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

²Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

³Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁴Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

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

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (4), 257–264

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

ABSTRACT

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

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (4), 257–264

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

Adres do korespondencji:

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

WPROWADZENIE

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

Niestety leki te są obarczone dość licznymi działaniami niepożądanymi, również poważnymi. Działanie NLPZ jest związane z blokowaniem cyklooksygenaz. Ten mechanizm, powodujący ograniczenie korzystnego działania prostaglandyn fizjologicznych, stanowi przyczynę występowania większości działań niepożądanych NLPZ. Przez lata podejmowano próby opracowania algorytmu wyboru NLPZ zależnie od ryzyka rozwoju powikłań związanych z lekami z tej grupy w indywidualnych przypadkach. Niniejsze opracowanie stanowi kolejną próbę podsumowania tego zagadnienia przy obecnym stanie wiedzy.

MECHANIZM DZIAŁANIA NLPZ

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

Biosynteza prostanoidów jest katalizowana przez kompleks syntazy endoperoksydu prostaglandyny. Kompleks ten składa się z dwóch aktywności — COX i peroksydazy. Po reakcji przebiegającej za pośrednictwem COX, w wyniku której powstaje hydroendoperoksyd PGG₂, następuje reakcja peroksydacji, której wynikiem jest endoperoksyd PGH₂. Za pośrednictwem wolnych rodników oba endoperoksydy nasilają działanie COX na drodze sprzężenia dodatniego.

Znane są dwie formy COX — COX-1 oraz COX-2. Obie izoformy są homologiczne w około 60%, mają podobne centra aktywne oraz masę cząsteczkową, jednak kodowane są przez różne geny, występują w różnych

komórkach i charakteryzują się odmiennym działaniem. Cyklooksygenaza 1, enzym konstytutywny, za pośrednictwem wytwarzanych prostaglandyn wykazuje działanie ochronne na błonę śluzową żołądka oraz wpływa na naczynia krwionośne. Natomiast COX-2 jest wytwarzana przez uszkodzone tkanki, komórki śródbłonna, makrofagi oraz fibroblasty i stanowi indukowalną formę enzymu, pełniącą istotną rolę w procesach zapalnych.

Prostaglandyny (zwłaszcza PGE) rozkurczają mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, niektóre jednak (PGF_{2α}) powodują skurcz naczyń i oskrzeli. Tromboksan A₂ wywołuje silny skurcz mięśniówki naczyń, a prostacyklina (PGI₂) stanowi jedną z najsilniej działających substancji produkowanych przez śródbłonek. W dużej części jest ona wytwarzana za pośrednictwem COX płytkowej, która wykazuje 50-krotnie większą aktywność niż COX znajdująca się w ścianie naczyń. Prostacyklina działa antyagregacyjnie, naczyniorozszerzająco, hamuje odkładanie się cholesterolu w ścianie naczyń oraz uwalnianie ze śródbłonna czynnika wzrostowego. Działa aktywująco na fibrynolizę, jednak wykazuje także działanie prozapalne.

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

PODZIAŁ NLPZ

Niesteroidowe leki przeciwzapalne to grupa leków o różnorodnej budowie chemicznej i różnych możliwościach zastosowań, a jednocześnie o co najmniej trzech istotnych cechach wspólnych, którymi są: 1) identyczne właściwości farmakologiczne, 2) podobny podstawowy mechanizm działania oraz 3) zbliżone działania niepożądane. Ze względu na dużą różnorodność leków z tej grupy są one często dzielone na mniejsze, bardziej spójne podgrupy. Niesteroidowe leki przeciwzapalne można podzielić zależnie od ich budowy chemicznej (tab. 1).

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

Salicylany	Pochodne kwasu indoloocetowego	Pochodne kwasu fenyloocetowego	Pochodne kwasu fenylpropionowego	Pochodne kwasu fenamowego	Pochodne kwasów enolowych
Kwas acetylosalicylowy	Indometacyna	Aceklfenak	Ibuprofen	Kwas mefenamowy	Oksykamy (piroksykam, izoksykam, tenoksykam)
Salicylamid	Acemetacyna	Diklofenak	Naprosken	Kwas meklofenamowy	Pirazolidynodiony (fenylobutazon, oksyfenbutazon)
	Tolmetyna	Fenklofenak	Fenbufen		
			Fenoprofen		
			Ketoprofen		

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. Jej aktywacja prowadzi do uwalniania prostaglandyn, tromboksanu i prostacykliny. Produkty te są mediatorami stanu zapalnego i uczestniczą w przekazywaniu bodźców bólowych oraz w procesie termoregulacji. Wyróżnia się dwa główne izoenzymy COX — konstytutywną COX-1 oraz indukowaną przez czynniki prozapalne i proonkogenne COX-2. Cyklooksygenazie 1 jest przypisywana rola ochronna, natomiast COX-2 rola destrukcyjna.

Ze względu na zdolność do hamowania aktywności poszczególnych izoenzymów COX leki z grupy NLPZ dzieli się na:

- selektywne COX-1 — tak działa kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) w dawce kardiologicznej 75–150 mg;
- nieselektywne COX-1 (tzw. klasyczne NLPZ) — wykazujące większe powinowactwo do COX-1 niż do COX-2. W tej grupie znajdują się ibuprofen (o największym w tej grupie powinowactwie do COX-2), diklofenak, ketoprofen i naprosken (o pośrednim powinowactwie do COX-2) oraz ASA w dawce klasycznej, piroksykam i indometacyna (o najmniejszym w tej grupie powinowactwie do COX-2);
- preferencyjne COX-2 — wykazujące większe powinowactwo do COX-2 niż do COX-1. Do tej grupy zalicza się na przykład nimesulid i meloksykam;
- selektywne COX-2 (tzw. koksiby) — wykazujące 200 razy wyższe lub więcej powinowactwo do COX-2 niż COX-1. Należą do nich celekoksyb i rofekoksyb.

ZASTOSOWANIE NLPZ

Mimo 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 są bardzo szeroko stosowane, zwłaszcza w reumatologii. Wykorzystuje 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). Niesteroidowe leki przeciwzapalne stosuje się także w spondyloartropatiach seronegatywnych, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, w innych chorobach autoimmunologicznych z towarzyszącym zapaleniem stawów, chorobie zwyrodnieniowej stawów i kręgosłupa czy regionalnych zespołach bólowych i przeciążeniowych z grupy tak zwanego reumatyzmu tkanek miękkich.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne znalazły zastosowanie także poza reumatologią. Stosuje się je w zwalczaniu praktycznie wszystkich rodzajów bólu, w tym również bólów nowotworowych. Leki z grupy NLPZ 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. Kwas salicylowy i jego pochodne są stosowane miejscowo w preparatach odkażających i keratolitycznych w dermatologii. Indometacyna znalazła zastosowanie w neonatologii w zamykaniu hemodynamicznie istotnego przetrwałego przewodu tętniczego u wcześniaków. Natomiast ASA jest stosowany w kardiologii w ostrych zespołach wieńcowych

oraz w profilaktyce ryzyka sercowo-naczyniowego z powodu działania antyagregacyjnego na płytki krwi. Jako leki przeciwgorączkowe NLPZ straciły na znaczeniu w związku z rozwojem antybiotykoterapii oraz szerokim rozpowszechnieniem paracetamolu. Są podawane w wyjątkowych przypadkach podczas bardzo wysokiej gorączki, gdy istnieje ryzyko uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego czy przeciążenia układu krążenia.

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

Dużym przełomem wydawało się wprowadzenie do lecznictwa tak zwanych selektywnych inhibitorów COX-2 (tzw. koksycybów). Wykazują one ponad 200 razy wyższe powinowactwo do COX-2 niż do COX-1. Wydawało się, że wyeliminuje to działania niepożądane NLPZ. W dużych badaniach klinicznych dowiedziono, że selektywne inhibitory COX-2 rzeczywiście powodują mniej objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, jednak selektywne hamowanie COX-2 nie jest, niestety, wykładnikiem ograniczenia ogółu powikłań występujących w trakcie leczenia. Nie stwierdzono różnic pod względem stopnia upośledzenia funkcji nerek, ale zaobserwowano tendencję do częstszego występowania powikłań sercowo-naczyniowych. W związku z powyższym „złoty standard” w reumatologii nadal pozostają klasyczne NLPZ, takie jak na przykład diklofenak i ketoprofen, które w przypadku zastosowania odpowiedniej dawki i przestrzeganiu zaleceń oraz ewentualnych przeciwwskazań cechują się korzystnym stosunkiem efektywności do toksyczności.

Bardzo powszechne stosowanie NLPZ, a zwłaszcza ASA, pozwoliło zaobserwować, że mogą one odgrywać rolę na przykład w zapobieganiu rozwojowi raka jelita grubego czy chorobie Alzheimera. Przeciwnowotworowe działanie NLPZ może wynikać z hamowania aktywności COX-2, 15-LOX-1 i białka p21, przez co wpły-

wają na angiogenezę i apoptozę. Działanie ochronne niektórych NLPZ w chorobie Alzheimera przypisuje się natomiast zmniejszeniu ilości amyloidogenego białka w mózgu. Prawdopodobnie dalsze dokładne badania dodatkowych mechanizmów działania NLPZ pozwolą na syntezę związków o pożądanym dodatkowym efekcie leczniczym. Wydaje się zatem, że znaczenie i zastosowanie NLPZ będzie stale się zwiększało, nie tylko w reumatologii.

POWIKŁANIA SERCOWO-NACZYNIOWE NLPZ

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

Z kolei w wytycznych ESC dotyczących ostrych zespołów wieńcowych z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) nie zarekomendowano NLPZ do stosowania przeciwbólowego w bólach dławicowych. Także w tych wytycznych podkreślono, że inne NLPZ, w tym także selektywne inhibitory COX-2, zwiększają ryzyko zgonu, ponownego niedokrwienia, pęknięcia serca oraz innych powikłań i z tej przyczyny należy przerwać ich stosowanie w STEMI. Niesteroidowe leki przeciwzapalne powinny być stosowane szczególnie ostrożnie również w przypadku niewydolności serca, ponieważ mogą pogarszać czynność nerek, a nawet zwiększać ryzyko zaostrzenia dny moczanowej i ostrej niewydolności serca.

Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe podczas stosowania NLPZ, poza pogorszeniem stosunku prostacykliny do tromboksamu A₂, może być także spowodowane osłabianiem działania ASA w dawce kardiologicznej. Ten niekorzystny mechanizm polega na odwracalnym blokowaniu miejsc receptorowych COX przez NLPZ, co uniemożliwia nieodwracalne zablokowanie tych miejsc przez ASA. Udowodniono, że niektóre NLPZ, takie jak ibuprofen, naproksen, nimesulid i piroksydam, interferują z przeciwplatecznym działaniem

ASA, natomiast inne, takie jak diklofenak i ketoprofen, nie wykazują takiego działania.

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

- by obniżyć niekorzystne dla ryzyka sercowo-naczyniowego interakcje, ASA powinien być przyjmowany co najmniej 2 h przed stosowaniem niselektynnych NLPZ;
- do NLPZ o najniższym ryzyku interakcji z ASA należą diklofenak i ketoprofen;
- NLPZ (zarówno niselektynne, 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 w odniesieniu do dawek niselektynnych NLPZ oraz inhibitorów COX-2 bez względu na ich dawkę.

Ponadto wyniki licznych badań wskazują, że NLPZ mają właściwości hipertensynogenne, zwłaszcza w odniesieniu do skurczowego ciśnienia tętniczego. Spośród NLPZ najbardziej nasilone właściwości tego rodzaju wykazują naproksen i indometacyna. U osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym właściwości hipertensynogenne NLPZ są mniej nasilone niż u chorych na nadciśnienie tętnicze.

W odróżnieniu od NLPZ stosowanych w pełnych dawkach ASA w małej dawce (75 mg) nie wykazuje istotnego działania hipertensynogenne. Zagadnienie to było jednym z przedmiotów badania HOT (*Hypertension Optimal Treatment Study*). W badaniu tym, w którym uczestniczyło ponad 18 000 chorych na nadciśnienie tętnicze, u osób leczonych za pomocą ASA stwierdzono jedynie niewielkie, prawdopodobnie pozbawione znaczenia klinicznego, zwiększenie ciśnienia tętniczego o 0,6/0,3 mm Hg.

Do nadciśnienia tętniczego związanego ze stosowaniem NLPZ prowadzą trzy opisane poniżej mechanizmy:

- 1) prostaglandyna E2 (PGE2) i prostacyklina (PGI2), poprzez działanie na mięśnie gładkie ściany naczyń, wykazują silne właściwości naczyniorozkurczające. Powstawanie PGE2 i PGI2 ulega zmniejszeniu pod wpływem NLPZ, co prowadzi do zwiększenia napięcia ściany naczyń krwionośnych, uwrażliwiając je na działanie endoteliny;
- 2) NLPZ, podobnie jak selektywne inhibitory COX-2, zmniejszają wytwarzanie PGE2 przez komórki tkanki śródmiąższowej, głównie w rdzeniu nerek. Prostaglandyna E2 wpływa bezpośrednio na cewki nerkowe, zmniejszając reabsorpcję sodu i wody (na-

siła diurezę i natriurezę). Zmniejszenie wytwarzania PGE2 pod wpływem NLPZ nasila reabsorpcję sodu i wody w cewkach nerkowych, powodując retencję płynów w ustroju);

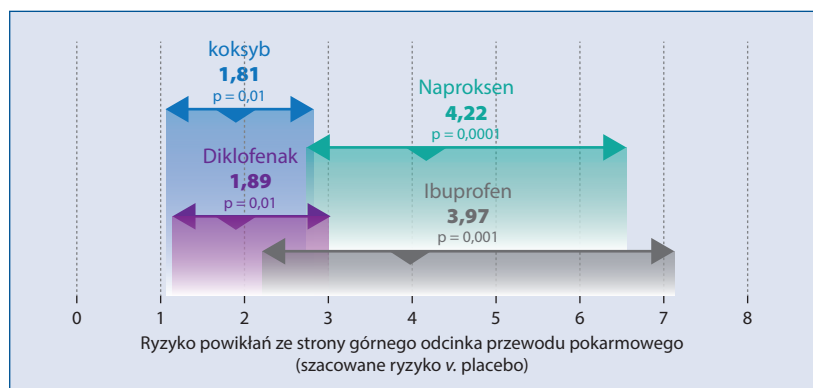
- 3) po zmniejszeniu aktywności COX pod wpływem NLPZ kwas arachidonowy w większym stopniu jest metabolizowany przez cytochrom P450. Niektóre metabolity kwasu arachidonowego (m.in. kwas epoksyekoza-tetraenowy i kwas hydroksyeikoza-tetraenowy), powstające w wyniku jego degradacji przez cytochrom P450, wykazują właściwości hipertensynogenne.

W związku z tym:

- u chorych, zwłaszcza tych w podeszłym wieku, z zaburzoną czynnością nerek stosowanie NLPZ implikuje potrzebę ścisłego monitorowania ciśnienia tętniczego oraz funkcji nerek;
- u chorych z nadciśnieniem tętniczym (w przypadku włączenia leczenia NLPZ, w tym także inhibitorami COX-2) należy uważnie monitorować ciśnienie tętnicze, zwłaszcza w pierwszych 3 miesiącach terapii. Zalecenie to szczególnie dotyczy chorych ze współistniejącą cukrzycą, zaburzeniem czynności nerek oraz leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, sartanami lub beta-adrenolitykami ze względu na możliwość rozchwiania ciśnienia tętniczego i nasilenia objawów niewydolności serca;
- chorzy bez nadciśnienia tętniczego po przebytych zdarzeniu sercowo-naczyniowym lub obciążeniu 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 uprzednio odnotowywanych prawidłowych wartości;
- jeżeli w trakcie stosowania NLPZ u chorych z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego dojdzie do rozwoju nadciśnienia tętniczego, to NLPZ należy odstawić lub zmniejszyć jego dawkę, a jeśli takie postępowanie nie przynosi poprawy, to należy zastosować leki hipotensyjne (preferowani są antagoniści wapnia ze względu na mniejszą skuteczność innych leków przeciwnadciśnieniowych).

POWIKŁANIA GASTROENTEROLOGICZNE NLPZ

W wyniku hamowania COX-1 dochodzi do osłabienia działania PGE2, zmniejszenia przepływu podśluzówkowego oraz produkcji śluzu i wodorowęglanów, a tym



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

samym zwiększenia cytotoksyczności *Helicobacter pylori* (*H. 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 związanych ze stosowaniem NLPZ dotyczy przewodu pokarmowego. Według dostępnych danych objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego mogą dotyczyć nawet 60–70% pacjentów przyjmujących NLPZ, a niektóre doniesienia raportują objawy nawet u 80–90% chorych, zwłaszcza w przypadku długotrwałej terapii. Dolegliwości i zmiany morfologiczne dotyczą całego przewodu pokarmowego, choć zdecydowanie częściej górnego odcinka niż dolnego.

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, objawy krwawienia z przewodu pokarmowego (wymioty treścią krwistą/fusowatą lub/i domieszka krwi w stolcach czy „smoliste stolce”) a niekiedy objawy „ostrego brzucha” spowodowane perforacją przewodu pokarmowego.

Do najczęstszych czynników ryzyka zwiększających ryzyko gastroenterologicznych działań niepożądanych NLPZ należą: podeszły wiek (> 70. rż.), choroby nerek i wątroby, choroba wrzodowa w wywiadzie, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, dializoterapia, infekcja *H. pylori*, profil blokowania izoenzymów COX z przewa-

gą COX-1, duża dawka NLPZ, stosowanie więcej niż jednego NLPZ, stosowanie H₂-blokerów (nie zabezpieczają przed powikłaniami po NLPZ) i równoczesne stosowanie innych leków uszkodzających błonę śluzową przewodu pokarmowego (glikokortykosteroidy, bisfosfoniany, leki przeciwzakrzepowe, spironolakton, leki mukolityczne).

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

W licznych badaniach klinicznych i metaanalizach wykazano, że dołączenie inhibitora pompy protonowej (IPP) w wielu przypadkach przynosi zdecydowane korzyści i może zapobiegać większości powikłań lub je znacznie ograniczać, ale dotyczy to tylko górnego odcinka przewodu pokarmowego. W dawce profilaktycznej jest zalecane stosowanie na przykład 20 mg pantoprazolu lub równoważnej dawki innego IPP raz/dobę. Ze względu na działania niepożądane zaleca się stosowanie IPP wybiórczo u pacjentów cechujących się 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, w przypadku dobrej tolerancji NLPZ w przeszłości, w przypadku krótkiego okresu terapii i stosowania „bezpieczniejszych” preparatów NLPZ. Chorzy obciążeni jednocześnie zwiększonym

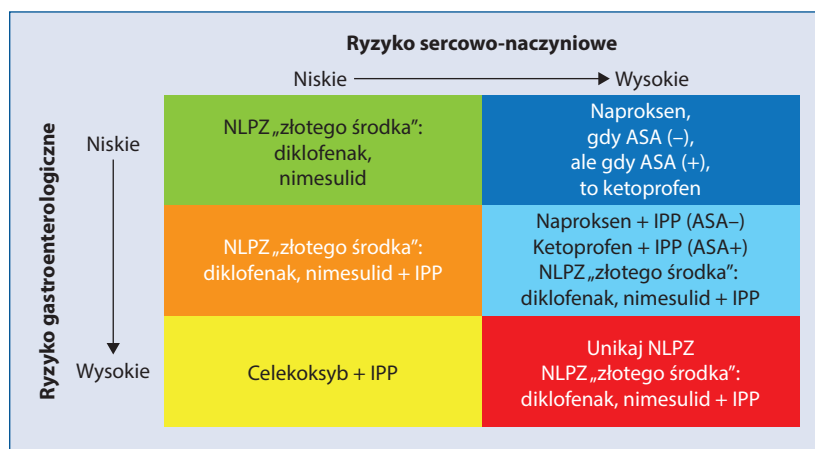
ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz gastrologicznym powinni przyjmowaç IPP łącznie zarówno z nieselektywnymi NLPZ, jak i inhibitorami COX-2; alternatywą w odniesieniu do chorych obarczonych bardzo wysokim ryzykiem są opioidy.

RACJONALNY WYBÓR LEKU Z GRUPY NLPZ Z UWZGLĘDNIENIEM RYZYKA DWÓCH TYPÓW POWIKŁAŃ (GASTROENTEROLOGICZNYCH I SERCOWO-NACZYNIOWYCH)

Rozpowszechnienie stosowania leków z grupy NLPZ związane z ich skutecznym działaniem przeciwzapalnym, przy relatywnie dużym ryzyku wystąpienia różnorodnych działań niepożądanych, a jednocześnie możliwości wyboru spośród wielu leków z tej niejednorodnej grupy, o nieco odmiennym mechanizmie działania, oznacza konieczność ścisłego przestrzegania zasad stosowania i wyboru leków z grupy NLPZ, które w opinii autorów niniejszego opracowania można sformułowaç następująco:

- 1) miejscowe stosowanie leków o udowodnionej skuteczności (np. ketoprofen) — znacznie zmniejsza obciążenia metaboliczne, powoduje „ominięcie” przewodu pokarmowego, obniża ryzyko powikłań, zarówno gastroenterologicznych, jak i sercowo-naczyniowych;
- 2) prowadzenie terapii NLPZ najkrócej, jak to jest możliwe, i minimalną efektywną dawką;
- 3) edukacja pacjenta w zakresie możliwych działań niepożądanych i konieczności bezwzględnego kontaktu z lekarzem w przypadku objawów sugerujących groźne powikłania NLPZ;

- 4) zmniejszenie dawek lub odstawienie leków potencjalizujących działania niepożądane NLPZ;
- 5) stosowanie bezpieczniejszych form leku (o powolnym uwalnianiu [SR, *slow release*], dojelitowych) — wydłuża wchłanianie i działanie leku, ogranicza objawy ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego, choç może zwiększaç częstość enteropatii;
- 6) preferowanie preparatów o krótkim okresie półtrwania, które są dzięki temu bezpieczniejsze (np. ketoprofen, diklofenak);
- 7) monitorowanie ciśnienia tętniczego w trakcie i do 3 miesięcy po leczeniu za pomocą NLPZ;
- 8) okresowe monitorowanie morfologii krwi w trakcie leczenia za pomocą NLPZ u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem gastroenterologicznym;
- 9) unikanie NLPZ przez okres do 6 miesięcy u pacjentów po ostrym incydencie wieńcowym;
- 10) u pacjentów stosujących dawki kardiologiczne ASA kontynuowanie leczenia, mimo zastosowania NLPZ, z zachowaniem 2-godzinnego odstępu; bezwzględne unikanie ibuprofenu;
- 11) u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym preferowanie naproksenu w przypadku braku konieczności stosowania ASA (np. chorzy na cukrzycę) i ketoprofenu w przypadku konieczności stosowania ASA;
- 12) u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem gastroenterologicznym, ale cechujących się małym ryzykiem sercowo-naczyniowym preferowanie wybiórczych inhibitorów COX-2 (celekoksybu) z dodatkowym stosowaniem IPP;



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

13) unikanie NLPZ, których stosowanie wiąże się z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym lub gastroenterologicznym, a stosowanie NLPZ, których stosowanie wiąże się z relatywnie niższym ryzykiem sercowo-naczyniowym i gastroenterologicznym (np. diklofenaku w dłuższej terapii albo nimesulidu w krótkiej terapii — tzw. NLPZ „złotego środka”) u osób cechujących się niskim ryzykiem powikłań ze strony układów sercowo-naczyniowego i pokarmowego.

Cztery ostatnie z powyższych punktów są podstawą algorytmu wyboru NLPZ w zależności od ryzyka gastroenterologicznego i sercowo-naczyniowego, będącego zmodyfikowaną wersją zasad przedstawionych wcześniej, z wykorzystaniem koncepcji NLPZ „złotego środka” oraz z uwzględnieniem interakcji pomiędzy niektórymi NLPZ a ASA stosowanym kardioprotekcyjnie. Zmodyfikowaną wersję tego algorytmu zaprezentowano na rycinie 2.

PIŚMIENNICTWO

1. Antman E.M., Bennett J.S., Daugherty A. i wsp. American Heart Association: use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2006; 115: 1634–1642.
2. Avanzini F., Palumbo G., Alli C. i wsp. Effects of low-dose aspirin on clinic and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 611–616.
3. Burmester G., Lanas A., Biasucci L. i wsp. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 818–822.
4. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. i wsp.; 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: 1127–1146.
5. Catella-Lawson F., McAdam B., Morrison B.W. i wsp. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 289: 735–741.
6. Conlin P.R., Moore T.J., Swartz S.L. i wsp. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension* 2000; 36: 461–465.
7. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N., Emberson J., Merhi A. i wsp. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769–779.
8. Farkouch M.E., Greenberg B.P. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Cardiol.* 2009; 103: 1227–1237.
9. Filipiak K.J. NLPZ, kokszyby, celekoksyb — czy kardiologowie są wynawcami „odpowiedzialności zbiorowej”? *Choroby Serca Nacz.* 2012; 9: 135–136.
10. Filipiak K.J., Niewada M. Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w praktyce kardiologicznej. W: Kucharz E.J. (red.). *Zasady postępowania dotyczące leczenia NLPZ. Komunikacja reumatolog-pacjent-lekarz rodzinny.* Wyd. ER Medical, Warszawa 2014.
11. Fogari R., Zoppi A., Carretta R. i wsp. Effect of indo-methacin on the antihypertensive efficacy of valsartan and lisinopril: a multicentre study. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1007–1014.
12. Friedewald V.E., Bennett J.S., Christo J.P. i wsp. AJC Editor's consensus: selective and nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *Am. J. Cardiol.* 2010; 106: 873–884.
13. Gargiulo G., Capodanno D., Longo G. i wsp. Updates on NSAIDs in patients with and without coronary artery disease: pitfalls, interactions and cardiovascular outcomes. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2014; 12: 1185–1203.
14. Hohlfeld T., Saxena A., Schror K. High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs-pharmacological mechanisms and clinical relevance. *Thromb. Haemost.* 2013; 109: 825–833.
15. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121: 289–300.
16. Krum H., Swergold G., Curtis S. i wsp. Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: results from the MEDAL study. *J. Hypertens.* 2009; 27: 886–893.
17. Laporte J.R., Ibanez L., Vendrell L. i wsp. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.* 2004; 27: 411–420.
18. Morgan T., Anderson A. Interaction of indomethacin with felodipine and enalapril. *J. Hypertens. Suppl.* 1993; 11: S338–S339.
19. Morgan T.O., Anderson A., Bertram D. i wsp. Effect of indomethacin on blood pressure in elderly people with essential hypertension well controlled on amlodipine or enalapril. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 1161–1167.
20. Narumiya S., Sugimoto Y., Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol. Rev.* 1999; 79: 1193–1226.
21. Palmer R., Weiss R., Zusman R.M. i wsp. Effects of nabumetone, celecoxib, and ibuprofen on blood pressure control in hypertensive patients on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 135–139.
22. Rahman M., Wright J.T. Jr, Douglas J.G. The role of the cytochrome P450-dependent metabolites of arachidonic acid in blood pressure regulation and renal function: a review. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 356–365.
23. Samborski W., Filipiak K.J., Kierzkiewicz M. i wsp. Wybór NLPZ a powikłania gastroenterologiczne i sercowo-naczyniowe — stanowisko ekspertów. *Forum Med. Rodz.* 2015; tom 9 (supl. B): 1–13.
24. Saxena A., Balaramnavar V.M., Hohlfeld T., Saxena A.K. Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur. J. Pharmacol.* 2013; 721: 215–224.
25. Whelton A., White W.B., Bello A.E. i wsp. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 959–963.
26. Zanchetti A., Hansson L., Leonetti G. i wsp. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1015–1022.