

Krzysztof ReilPoradnia Kardiologiczna,
Szpital Dzieciątka Jezus w Warszawie

Ryzyko powikłań sercowo- -naczyniowych podczas leczenia NLPZ — komentarz do dwóch badań

The cardiovascular risk during treatment with NSAIDs. Commentary on the two studies

STRESZCZENIE

Częstość powikłań sercowo-naczyniowych podczas stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) jest duża. Wszystkie NLPZ (poza kwasem acetylosalicylowym) mogą powodować powikłania sercowo-naczyniowe, jednak ich częstość zależy od rodzaju stosowanego leku oraz od obciążeń kardiologicznych pacjenta.

W artykule omówiono wyniki dwóch prac, w których oceniano bezpieczeństwo kardiologiczne NLPZ. W największej metaanalizie obejmującej ponad 350 tys. pacjentów wykazano, że u pacjentów obciążonych podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym naproksen był bezpieczniejszy niż inne NLPZ. Największy wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego obserwowano po leczeniu diklofenakiem. Na tej podstawie Europejska Agencja Leków wydała ostrzeżenie przed stosowaniem diklofenaku u pacjentów z chorobami układu krążenia. W drugiej z prac wykazano, że stosowanie NLPZ u pacjentów z RZS powoduje mniejszy wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego niż u innych pacjentów. Nie było istotnych różnic pomiędzy naprokselem i ketoprofenem, ale badane grupy były bardzo małe. W grupie kontrolnej ponownie najbezpieczniejszy był naproksen.

Forum Medycyny Rodzinnej 2014, tom 8, nr 6, 292–297

słowa kluczowe: ryzyko sercowo-naczyniowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, diklofenak, ibuprofen, naproksen

ABSTRACT

The incidence of cardiovascular complications from (NSAIDs, non-steroid anti-inflammatory drugs) is large. All NSAIDs (except acetylsalicylic acid) may cause cardiovascular complications but their frequency depends on the type of drug used and the patient's cardiac history. The article discusses the results of two cardiac safety assessments of NSAIDs.

In the largest meta-analysis of more than 350 thousand patients, naproxen was shown to be safer than other NSAIDs for patients with elevated cardiovascular risk. The highest

Adres do korespondencji:

dr n. med. Krzysztof Reil
Poradnia Kardiologiczna
Zespół Poradni Lecznica Szpital Dzieciątka Jezus
ul. Emilii Plater 21, 00-688 Warszawa
e-mail: krell@vp.pl

increase in cardiovascular risk was observed after treatment with diclofenac. On this basis, the European Medicines Agency has issued a warning against the use of diclofenac in patients with cardiovascular disease.

A second study showed that the use of NSAIDs in patients with RA causes a smaller increase in cardiovascular risk than in other patients. In such patients there were no significant differences between naproxen and ketoprofen but the treatment groups were very small. In the control group, naproxen was again the safest.

Forum Medycyny Rodzinnej 2014, vol 8, no 6, 292–297

key words: cardiovascular risk, non-steroidal anti-inflammatory drugs, diclofenac, ibuprofen, naproxen

Jednym z największych sukcesów medycyny XX wieku było opracowanie skutecznych metod leczenia bólu. Niestety, wszystkie leki przeciwbólowe, w tym także niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mają liczne działania niepożądane. Od dawna znany jest ich niekorzystny wpływ na przewód pokarmowy. Wszystkie NLPZ mogą (choć w bardzo różnym stopniu) uszkadzać śluzówkę przewodu pokarmowego, powodując nadżerki, owrzodzenia, a nawet groźne krwawienie z przewodu pokarmowego. Wprowadzenie do farmakoterapii inhibitorów pompy protonowej oraz odpowiedni dobór pacjentów i leków w istotny sposób zmniejszył ryzyko powikłań po NLPZ ze strony przewodu pokarmowego.

W 2004 roku uzyskano dowody, że NLPZ mogą również zwiększać ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Od tamtej pory ukazało się bardzo dużo prac wykazujących, że ryzyko powikłań kardiologicznych jest większe niż poprzednio sądzono i dotyczy dużej grupy chorych. Podobnie, jak w przypadku powikłań ze strony przewodu pokarmowego, ryzyko kardiologiczne stosowania NLPZ jest różne dla poszczególnych preparatów. Niestety, nie mamy leków, które zmniejszałyby to ryzyko. Pozostaje więc jedynie właściwy dobór NLPZ dla konkretnego pacjenta.

W niniejszym opracowaniu przedstawione zostaną wnioski oraz komentarz do dwóch prac poruszających problem bezpieczeństwa

kardiologicznego stosowania NLPZ, opublikowanych w 2013 roku.

Pierwsza publikacja ukazała się w piśmie „Lancet” w sierpniu 2013 r. [1]. Autorami są niezależni badacze zajmujący się bezpieczeństwem terapii. W pracy przeanalizowano wyniki 280 badań, w których porównywano różne NLPZ z placebo (łącznie 124 513 pacjentów) oraz wyniki 474 badań, w których porównywano różne NLPZ między sobą ze szczególnym uwzględnieniem koksycybów (229 296 pacjentów). Łącznie oceniano losy 353 809 pacjentów i odpowiednio 233 798 pacjentolat. Była to jedna z największych metaanaliz wyłącznie randomizowanych prac, a jej wartość podkreśla jeszcze fakt opublikowania w najlepszym czasopiśmie medycznym o największym stopniu wiarygodności.

Autorzy oceniali bezpieczeństwo naczyniowe i gastryczne różnych NLPZ. Jako główny kardiologiczny punkt końcowy przyjęto wystąpienie poważnego zdarzenia naczyniowego lub wieńcowego, do których zaliczano zgon naczyniowy lub wieńcowy, zawał serca lub udar niezakończony zgonem i niewydolność serca.

Punktami końcowymi w ocenie gastrycznej było wystąpienie perforacji, krwawienia z przewodu pokarmowego lub niedrożności.

Szczegółowej analizie poddano między innymi diklofenak, koksycyby, ibuprofen i naproksen. Metaanaliza potwierdziła wcześniejsze doniesienia, że diklofenak powoduje najwięk-

Tabela 1

Ryzyko względne (RR) wystąpienia powikłań kardiologicznych podczas stosowania różnych NLPZ [1]

	Diklofenak	Koksyby	Ibuprofen	Naprosken
Poważne zdarzenia naczyniowe	1,41	1,37	NS	NS
Zawał lub zgon sercowy	1,70	1,76	2,22	NS
Niewydolność serca	1,85	2,28	2,49	1,87
Dodatkowe zawały/udary podczas leczenia*	8	7	9	0
Dodatkowe zawały/udary zakończone zgonem podczas leczenia*	2	2	3	-1

*Podczas leczenia 1000 pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego przez rok

Metaanaliza potwierdziła wcześniejsze doniesienia, że diklofenak powoduje największe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych

Naprosken — jako jedyny NLPZ — nie powodował dodatkowych przypadków zawałów, udarów lub zgonów

sze ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Diklofenak zwiększał ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń naczyniowych (ryzyko względne 1,41), głównie przez zwiększenie ryzyka zawału serca i zgonu wieńcowego (ryzyko względne 1,70).

Koksyby — jako cała grupa — zwiększały ryzyko poważnych zdarzeń naczyniowych w porównywalnym stopniu, jak diklofenak (ryzyko względne zdarzeń naczyniowych 1,37; ryzyko względne zawału serca lub zgonu 1,76). Warto podkreślić, że na złe wyniki koksybów miał z pewnością wpływ rofekoksyb wycofany w 2004 r. z powodu kardiotoxyczności, który także był analizowany w tej grupie.

Ibuprofen nie wpływał na częstość występowania poważnych zdarzeń naczyniowych, ale zwiększał ryzyko zawału i zgonu wieńcowego (RR 2,22).

Najbezpieczniejszym NLPZ po raz kolejny okazał się naprosken. Preparat ten nie zwiększał istotnie częstości wystąpienia ogółem poważnych zdarzeń naczyniowych (RR 0,93) ani zawałów i zgonów wieńcowych (RR 0,84). Wyniki zbiorcze przedstawione są w tabeli 1.

Autorzy pracy postanowili przeliczyć, jak opisywany wzrost ryzyka względnego przekłada się na liczbę dodatkowych zawałów lub zgonów wśród chorych obciążonych kardiologicznie. W metaanalizie za pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego uznawano pacjentów z prawdopodobieństwem wystąpienia poważnych zdarzeń naczyniowych $\geq 2\%$ w ciągu roku. Pacjenci z wysokim ryzykiem gastrycznym mieli prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań na poziomie $\geq 0,5\%$ w ciągu roku.

Wyliczono, że w grupie 1000 pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym leczonych przez rok, diklofenak w dawce 2×75 mg powodował dodatkowe 8 zawałów lub udarów, w tym dwa śmiertelne. W takiej samej grupie pacjentów koksyby powodowały dodatkowe 7 zawałów lub udarów, w tym dwa śmiertelne, a ibuprofen w dawce 3×800 mg, 9 zawałów lub udarów, w tym trzy śmiertelne.

Naprosken w dawce 2×500 mg — jako jedyny NLPZ — nie powodował dodatkowych przypadków zawałów, udarów lub zgonów. Leczenie naproskenem może się nawet wiązać ze zmniejszeniem ryzyka, w porównaniu do osób, które nie otrzymują żadnego NLPZ. Obserwacje te wymagają dalszego potwierdzenia.

Praca z pisma „Lancet” zawiera również zestawienie częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych i gastrycznych podczas leczenia NLPZ. Wśród pacjentów stosujących diklofenak powikłania kardiologiczne wystąpiły u 1,2% chorych. W grupie otrzymującej naprosken powikłania kardiologiczne wystąpiły u 0,55% pacjentów, czyli ponad dwukrotnie rzadziej niż podczas leczenia diklofenakiem. Powikłania gastryczne wystąpiły u porównywalnego odsetka pacjentów (u 0,36% leczonych diklofenakiem i u 0,46% leczonych naproskenem). Zwraca uwagę fakt, że powikłania kardiologiczne we wszystkich podgrupach pacjentów występowały częściej niż powikłania gastryczne. W przypadku diklofenaku powikłania naczyniowe wystąpiły prawie trzy razy częściej niż powikłania gastryczne. Tak duża częstość powikłań kardiologicznych wymaga bardzo rozważnego do-

boru najbezpieczniejszego NLPZ dla układu krążenia. Szacuje się, że pacjentów o podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym (a więc takich, u których obserwuje się kardi toksyczny wpływ NLPZ) jest ponad 40% wśród osób z przewlekłymi schorzeniami narządu ruchu, wymagającymi leczenia NLPZ.

Wyniki między innymi tej pracy stały się podstawą do wydania komunikatu przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) [2]. Informacja ta została skierowana do wszystkich lekarzy i zawiera ostrzeżenie przed stosowaniem diklofenaku u osób z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Europejska Agencja Leków poinformowała o nowych przeciwwskazaniach i ostrzeżeniach uzyskanych po ogólnoeuropejskim przeglądzie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania diklofenaku dla układu sercowo-naczyniowego. W podsumowaniu podkreślono, że zwiększa on ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych w tętnicach, podobne do obserwowanego w przypadku stosowania selektywnych inhibitorów COX-2 (na przykład rofekoksybu, czyli wycofanego preparatu Vioxx®). Według stanowiska EMA stosowanie diklofenaku jest obecnie przeciwwskazane u osób ze stwierdzoną zastoinową niewydolnością serca klasy II–IV NYHA chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych lub chorobą naczyń mózgu. U pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu należy ostrożnie rozważyć leczenie diklofenakiem.

Żaden inny NLPZ nie ma tak wyraźnie podkreślonych przez EMA ostrzeżeń z powodu ryzyka powikłań kardiologicznych. Te prawne ograniczenia mogą być podstawą do roszczeń ze strony pacjenta wobec lekarza stosującego diklofenak bez wykluczenia obciążeń kardiologicznych.

W oświadczeniu EMA zalecono, aby diklofenak stosować w jak najmniejszej dawce i jak najkrócej, czyli nie ma bezpiecznej dawki

lub czasu stosowania tego leku u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Podsumowując: metaanaliza z pisma „Lancet”, obejmująca ponad 350 000 pacjentów potwierdziła, że diklofenak jest najbardziej kardi toksycznym NLPZ dla pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Autorzy wykazali, że naproksen jest najbezpieczniejszy z punktu widzenia powikłań kardiologicznych. Wysoka dawka naproksenu (2 × 500 mg) wydawała się nawet zmniejszać ryzyko naczyniowe, ale tę obserwację należy potwierdzić przez kolejne badania. Podobnie jak inne NLPZ naproksen zwiększał ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego, ale ryzyko to można istotnie zmniejszyć, podając równocześnie inhibitory pompy protonowej w dawkach profilaktycznych. Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego w omawianej pracy było mniejsze, niż ryzyko poważnych powikłań naczyniowych.

Druga z omawianych prac pochodzi z Danii, gdzie prowadzony jest dokładny rejestr wykupionych recept [3]. Na tej podstawie autorzy w sposób retrospektywny analizowali częstość występowania chorób układu krążenia u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) leczonych różnymi NLPZ. Badania obserwacyjne oparte na retrospektywnej analizie rejestrów stanowią mniej cenne źródło informacji niż randomizowane badania oceniane w piśmie „Lancet”.

Autorzy duńskiej pracy wyodrębnili grupę 17 320 pacjentów z RZS. W grupie tej różne NLPZ stosowane były jedynie przez 24% okresu obserwacji, który wynosił średnio 4,9 lat. Do grupy tej dobrano grupę kontrolną, liczącą 69 280 osób bez RZS. Punktem końcowym ocenianym w pracy było wystąpienie choroby sercowo-naczyniowej, czyli zawału serca, udaru lub zgonu sercowo-naczyniowego.

Pacjenci z RZS mieli wyższe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [wskaznik ryzyka (*hazard ratio*) — HR 1,32]. Jednak podawanie NLPZ tym pacjentom wiązało się z mniejszym wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań ser-



Te prawne ograniczenia mogą być podstawą do roszczeń ze strony pacjenta wobec lekarza stosującego diklofenak bez wykluczenia obciążeń kardiologicznych

Tabela 2

Wskaźnik występowania poważnych zdarzeń kardiologicznych wśród pacjentów z RZS i w grupie kontrolnej podczas stosowania różnych NLPZ (na 1000 pacjentolat) [3]

	Grupa kontrolna bez RZS	Pacjenci z RZS
Bez leczenia NLPZ	11,9	17,0
Leczeni NLPZ	19,2	20,1
Leczeni diklofenakiem	19,8	22,1
Leczeni ketoprofenem	21,6	11,7
Leczeni naproksenem	8,5	12,6

**”
Częstość wystąpienia powikłań kardiologicznych podczas leczenia ketoprofenem w grupie kontrolnej bez RZS była wysoka**

cowo-naczyniowych (wzrost ryzyka o dalsze 22%) niż podawanie NLPZ pacjentom bez RZS (wzrost ryzyka o dalsze 51%).

Ryzyko wystąpienia powikłań kardiologicznych różniło się w zależności od zastosowanego NLPZ. Wśród pacjentów z RZS ryzyko kardiologiczne w największym stopniu zwiększał rofekoksyb (HR 1,57) i diklofenak (HR 1,35).

W grupie kontrolnej pacjentów bez RZS ryzyko sercowo-naczyniowe wzrastało po rofekoksybie (HR 2,19), piroksykamie (HR 1,76), diklofenaku (HR 1,58) i ibuprofenie (HR 1,54). Autorom udało się wykazać zależność ryzyka od dawki niektórych NLPZ. Ryzyko sercowo-naczyniowe w grupie kontrolnej wzrastało dla dawki ibuprofenu ponad 800 mg, diklofenaku ≥ 100 mg, celekoksybu > 200 mg, piroksykamu > 10 mg na dobę i każdej dawki rofekoksybu. Dla pozostałych NLPZ nie wykazano takiej zależności, ale grupy były bardzo małe. Dla naproksenu większe dawki (≥ 500 mg) wiązały się z jeszcze mniejszym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Wpływ NLPZ oceniano również, porównując wskaźnik ryzyka występowania powikłań kardiologicznych w obu grupach dla różnych NLPZ w przeliczeniu na 1000 pacjentolat. W grupie kontrolnej, częstość wystąpienia poważnych powikłań kardiologicznych (w przeliczeniu na 1000 pacjentolat) wynosiła 11,9, a w grupie pacjentów z RZS była wyższa i wy-

nosiła 17,0. Podanie NLPZ zwiększało częstość wystąpienia powikłań kardiologicznych w grupie kontrolnej do 19,2 i do 20,1 w grupie pacjentów z RZS. Dane dotyczące częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych przedstawione są w tabeli 2.

W pracy znalazła się również między innymi grupa pacjentów leczona ketoprofenem, który jest bardzo często stosowany w naszym kraju. Częstość wystąpienia powikłań kardiologicznych podczas leczenia ketoprofenem w grupie kontrolnej bez RZS była wysoka i wynosiła 21,6 na 1000 pacjentolat, w porównaniu do 8,5 przypadków podczas leczenia naproksenem.

Wśród pacjentów z RZS częstość powikłań kardiologicznych leczonych ketoprofenem i naproksenem była zbliżona (11,7 dla ketoprofenu i 12,6 dla naproksenu). Czas ekspozycji na działanie ketoprofenu i naproksenu był jednak tak krótki, że wyniki w tych grupach nie były istotne statystycznie (czas ekspozycji na ketoprofen 0,7%, na naproksen 0,5%). Również mała liczba zdarzeń nie pozwalała na porównanie profilu bezpieczeństwa stosowania ketoprofenu i naproksenu u pacjentów z RZS. Nie ma więc podstaw do uznania ketoprofenu za lek bezpieczny zarówno w grupie chorych z RZS, jak i bez tego schorzenia. Autorzy pracy nie wyciągają wniosków dotyczących bezpieczeństwa kardiologicznego ketoprofenu. Należy również pamiętać o częstych powikłaniach gastrycznych po ketoprofenie (więcej niż po diklofenaku i naproksenie).

Podsumowując: w pracy wykazano, że pacjenci z RZS są bardziej narażeni na wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych. Jednak podawanie im NLPZ w mniejszym stopniu pogarsza ich ryzyko sercowo-naczyniowe. Preparatem, który w największym stopniu zwiększał ryzyko (poza wycofanym rofekoksybie) był diklofenak. Ocena bezpieczeństwa podawania ketoprofenu nie była wystarczająca ze względu na małą liczbę zdarzeń i nieliczną grupę.

PIŚMIENNICTWO

1. Bhalra N., Emberson J., Merhi A. i wsp. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769–779.
2. Komunikat do fachowych pracowników służby zdrowia. *Gazeta Lekarska* wrzesień 2013. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4715/original/Diklofenak-komunikat.pdf?1378462508.
3. Lindhardtsen J., Gislason G.H., Jacobsen S. i wsp. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 8 [Epub ahead of print].