

Wybrane aspekty bezpieczeństwa leczenia NLPZ

Selected aspects of safety profile of non-steroidal anti-inflammatory drugs

Poradnia Kardiologiczna Lecznicy Szpitala Dzieciątka Jezus, Centrum Leczenia Obrażeń w Warszawie

Adres do korespondencji: Dr n. med. Krzysztof Rell, Poradnia Kardiologiczna Lecznicy Szpitala Dzieciątka Jezus, ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są obok paracetamolu podstawowymi lekami stosowanymi w terapii bólu łagodnego i umiarkowanego, szczególnie w ostrych i przewlekłych chorobach narządu ruchu. Stanowią także cenne uzupełnienie w leczeniu silnego bólu lekami opioidowymi. Ich bardzo szerokie rozpowszechnienie i dostępność niektórych preparatów bez recepty wiąże się jednak z dużą częstością objawów niepożądanych. Główny mechanizm działania NLPZ polega na zmniejszeniu aktywności cyklooksygenazy (COX). Preparaty selektywne silniej działają na cyklooksygenazę COX-2, a tzw. „klasyczne” w zbliżonym stopniu na COX-1 i COX-2. Ma to wpływ na częstość objawów niepożądanych podczas stosowania tych leków. Sелеktywne NLPZ w większym stopniu zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe, a w mniejszym ryzyko gastryczne. Wśród tzw. „klasycznych” NLPZ największą selektywność i największe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych wykazuje diklofenak. Częstość powikłań zależy od czasu leczenia oraz dawki stosowanego leku. Preparaty bez selektywności względem COX-2 wydają się bezpieczniejsze dla układu sercowo-naczyniowego. Według zaleceń kardiologicznych u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego lekiem z wyboru powinien być naproksen, który nie wykazuje selektywności względem COX-2. Ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego po tych lekach można zmniejszyć poprzez stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP). Największe ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby z jej niewydolnością i przypadkami zgonów opisywano po nimesulidzie, którego stosowanie zostało ograniczone przez producentów leku. Nimesulid może być obecnie przepisywany jedynie jako lek drugiego rzutu, po stwierdzeniu nieskuteczności innych NLPZ i wykluczeniu wielu przeciwwskazań. Podawanie miejscowe preparatów NLPZ może zwiększać penetrację leków do gorzej unaczynionych tkanek. Dużą skuteczność wykazano dla podawanego przezskórnie ketoprofenu.

Słowa kluczowe: niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ), działania niepożądane, powikłania sercowo-naczyniowe, cyklooksygenaza, hepatotoksyczność

Summary

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are, besides paracetamol, the cornerstone of therapy of mild and moderate pain, particularly in acute and chronic conditions of musculoskeletal system. They are also a valuable adjunct in the management of severe pain by opioid derivatives. However, their widespread use and over-the-counter availability of selected preparations contribute to a high incidence of adverse effects. The main mechanism of action of NSAIDs is associated with reduced activity of cyclooxygenase (COX). Selective compounds predominantly affect the COX-2, while “classic” ones inhibit both COX-1 and COX-2 to a similar degree. This influences the incidence of adverse effects during their use. Selective NSAIDs contribute more to an increased cardiovascular risk, than to gastrointestinal complications. Among “classic” NSAIDs, diclofenac is the most selective and thus associated with the highest risk of cardiovascular complications. The incidence depends also on duration of treatment and dosage regimen. Non-selective preparations appear safer for the cardiovascular system. According to cardiological recommendations, in patients at high risk of cardiovascular complications, naproxen should be considered the first-line drug, devoid of any COX-2 selectivity. Risk of damage of the digestive tract by these drugs may be reduced by concomitant use of proton pump inhibitors. The greatest risk of severe liver damage resulting in organ failure and death, has been correlated with nimesulide, resulting in a considerable limitation of indications by manufacturers. At present, nimesulide may be administered only as a second-line drug, when other NSAIDs proved ineffective and several contraindications were excluded. Topical application of NSAIDs may improve penetration of drugs to poorly vascularised tissues. In this setting, transdermal administration of ketoprofen proved highly effective.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), adverse effects, cardiovascular complications, cyclooxygenase, hepatotoxicity

Każdy lekarz niezależnie od specjalizacji i miejsca pracy wielokrotnie przepisuje lub spotyka się z pacjentami leczonymi niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Często sami zmuszeni jesteśmy do przyjmowania tych leków. Wprowadzenie ich na rynek było wielkim sukcesem i pozwoliło na skuteczne leczenie dolegliwości obecnych szczególnie często u ludzi starszych. Są to niezwykle skuteczne leki o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym, bez których nie wyobrażamy sobie współczesnej medycyny.

Ból może występować w blisko 200 jednostkach chorobowych. Wraz ze starzeniem się społeczeństwa coraz więcej osób cierpi na przewlekłe schorzenia narządu ruchu. Także wśród osób młodych obserwujemy coraz częstsze dysfunkcje tego układu będące konsekwencją braku ruchu i niezdrowego sposobu spędzania czasu w pracy i w domu. Zjawisko to obserwuje się nawet wśród młodzieży, spędzającej wiele godzin w szkole, dźwigającej zbyt ciężkie plecaki szkolne, a w domu siedzącej przed telewizorem lub komputerem.

Naturalne preparaty o działaniu kojącym były stosowane od bardzo dawna. Już 400 lat przed narodzeniem Chrystusa znano przeciwzapalne właściwości kory wierzby. Nowoczesna era leków przeciwzapalnych zaczęła się w 1897 roku, kiedy to w pracowni firmy Bayer zsyntetyzowano kwas acetylosalicylowy, czyli popularną do dziś aspirynę. W 1963 roku pojawiły się kolejne NLPZ, jednak dopiero w 1970 roku sir John Vane (późniejszy laureat Nagrody Nobla) odkrył mechanizm działania tych leków. W latach 90. XX wieku stworzono nowe preparaty selektywnie i wybiórczo działających NLPZ (koksylów), a także opracowano nowe postaci wcześniej istniejących leków. W tym samym czasie ponownie „odkryto” aspirynę, uznając ją za podstawowy lek zmniejszający ryzyko sercowo-naczyniowe w chorobach serca.

NLPZ przewlekłe stosuje około 5% całej populacji, a po 65. roku życia już 10-20%. Rocznie wypisywanych jest ponad 500 milionów recept, a zużycie samego kwasu acetylosalicylowego przekracza 45 ton. Co 6. dorosły człowiek cierpi na przewlekłe choroby reumatyczne, 80% dorosłych ma co najmniej raz w życiu bóle kręgosłupa. W Polsce na chorobę zwyrodnieniową cierpi około 5 mln osób, a na reumatoidalne zapalenie stawów około 400 tysięcy. Przy tak szerokim stosowaniu

nawet niewielki procent działań niepożądanych przekłada się na bardzo liczne przypadki. Dlatego problem bezpieczeństwa terapii NLPZ jest tak bardzo aktualny. Autorzy wielu doniesień podkreślają, że NLPZ różnią się stopniem bezpieczeństwa i częstością działań niepożądanych. Może to wynikać z innego profilu działania (np. selektywność względem COX-2), ze specyficznych cech farmakologicznych (np. krótki lub długi okres półtrwania będą wpływały na interakcje z innymi lekami) oraz różnych cząsteczek NLPZ. Dlatego w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa nie możemy mówić o efekcie klasy i musimy mieć świadomość istotnych różnic pomiędzy NLPZ.

WPLYW NLPZ NA CYKLOOKSYGENAZĘ

Główny mechanizm działania NLPZ polega na zahamowaniu aktywności cyklooksygenazy. Jest to enzym przekształcający kwas arachidonowy w prostaglandyny. Prostaglandyny są mediatorami bólu i procesu zapalnego, ale w niektórych tkankach pełnią inne ważne funkcje. Wpływają między innymi na prawidłowe funkcjonowanie nerek, śluzówki przewodu pokarmowego i prawidłową krzepliwość krwi. Istnieją trzy izoformy enzymu, o różnej lokalizacji i odmiennym działaniu. Cyklooksygenaza COX-1 obecna jest między innymi w śluzówce przewodu pokarmowego oraz w nerkach. Cyklooksygenaza COX-2 występuje w komórkach śródbłonna oraz w tkankach objętych procesem zapalnym. Cyklooksygenaza COX-3 jest obecna głównie w mózgu i jej rola nie została do końca wyjaśniona. Funkcje tych różnych form enzymu mogą być często przeciwstawne. W płytkach krwi przy udziale COX-1 wytwarzany jest tromboksan odpowiedzialny za działanie prozakrzepowe, a w śródbłonku przy udziale COX-2 prostacyklina odpowiadająca za przeciwstawny efekt przeciwwązropowy. W warunkach zdrowia istnieje równowaga pomiędzy tymi przeciwstawnymi procesami prozakrzepowymi i przeciwwązropowymi. NLPZ blokują aktywne miejsce przyłączania kwasu arachidonowego i w ten sposób uniemożliwiają wytwarzanie prostaglandyn, wpływając na funkcjonowanie wymienionych układów (tabela 1).

Większość NLPZ wprowadzono do lecznictwa, zanim jeszcze poznano ich dokładny mechanizm działania. Dopiero wiele lat później odkryto, że blokują one

Zahamowanie aktywności	
COX-1	COX-2
Zahamowanie syntezy prostaglandyn w śluzówce żołądka – efekt wrzodotwórczy	Zahamowanie syntezy prostaglandyn w miejscu zapalenia – efekt przeciwzapalny i przeciwbólowy
Zahamowanie syntezy tromboksanu – efekt przeciwpłytkowy	Zahamowanie syntezy prostaglandyn w śródbłonku – efekt prozakrzepowy

Tabela 1. Korzystne i niekorzystne skutki zablokowania aktywności cyklooksygenaz COX-1 i COX-2 pod wpływem podawania NLPZ

	Preparaty nioselektywne (klasyczne)	Preparaty selektywne	Preparaty wybiórcze (kokszyby)
Siła działania na COX-1 >> COX-2	Siła działania na COX-1 i COX-2 podobna	Siła działania na COX-2 większa niż na COX-1	Siła działania na COX-2 >> COX-1
• aspiryna	• ibuprofen • indometacyna • ketoprofen • naproksen	• nimesulid • meloksykam • diklofenak	• rofekoksyb • celekoksyb

Tabela 2. Podział NLPZ z uwzględnieniem ich selektywności względem COX-1 i COX-2⁽³⁾

w różnym stopniu cyklooksyzogenezę COX-1 i COX-2, co ma wpływ na odmienny profil bezpieczeństwa tych preparatów. Zahamowanie COX-2 powoduje efekt przeciwzapalny (korzystny), ale równocześnie też hamuje wytwarzanie przez śródbłonek prostacykliny, która między innymi chroni przed zakrzepem. Konsekwencją silniejszego zahamowania COX-2 jest więc wzrost ryzyka zakrzepu w naczyniach. Tak działają selektywne i wybiórcze NLPZ, do których zaliczamy kokszyby, meloksykamy i nimesulid. W odmienny sposób działają klasyczne NLPZ. Blokują one z podobną siłą COX-2 i COX-1. Zahamowanie aktywności COX-1 w płytkach po klasycznych NLPZ zmniejsza wytwarzanie tromboksanu i wywiera ochronny efekt przeciwzakrzepowy. Te dwa przeciwstawne efekty mogą się częściowo znosić. Tym tłumaczyć można obserwowane mniejsze ryzyko powikłań zakrzepowych po klasycznych NLPZ, a większe po preparatach silniej blokujących cyklooksyzogenezę COX-2. Podział NLPZ ze względu na ich selektywność działania przedstawia tabela 2.

Obecne badania wykazują, że niektóre z dawniej stosowanych NLPZ silniej blokują COX-2 niż COX-1. Określa się je nadal jako „klasyczne” lub „tradycyjne” NLPZ, ale np. diklofenak w niektórych badaniach hamował COX-2 blisko 20 razy silniej niż COX-1, a pojedyncza dawka diklofenaku powodowała zahamowanie aktywności COX-2 w 99%^(1,2).

Diklofenak jest więc lekiem wykazującym wyraźną selektywność względem COX-2. Ten mechanizm działania może tłumaczyć, dlaczego diklofenak zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w stopniu wyraźnie większym niż niektóre inne klasyczne NLPZ, które nie wykazują takiej selektywności (np. naproksen, ketoprofen).

WSKAZANIA DO STOSOWANIA NLPZ

NLPZ stosuje się głównie jako leki przeciwbólowe oraz przeciwzapalne. Zmniejszają obrzęk i przekrwienie, poprawiają ruchomość stawów. Efekt ten jest szczególnie ważny we wszystkich schorzeniach narządu ruchu, którym towarzyszą objawy zapalenia, np. w zaostrzeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) czy w popularnych urazach i stanach przeciążeniowych. NLPZ likwidują w ten sposób przyczynę dolegliwości

i wykazują przewagę nad lekami tylko przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol czy opioidy.

Wskazaniem do stosowania NLPZ są bóle różnego pochodzenia:

- bóle mięśniowe;
- bóle kostne;
- bóle stawowe;
- bóle głowy;
- bóle zębów;
- bóle pooperacyjne;
- bóle neuralgiczne;
- bóle menstruacyjne.

Najczęstsze choroby przewlekłe, w których stosujemy NLPZ, przedstawiono w tabeli 3.

W wielu chorobach narządu ruchu NLPZ stosuje się jako leki pierwszego rzutu. Inne leki przeciwbólowe są mniej skuteczne w łagodzeniu wszystkich towarzyszących objawów. W chorobie zwyrodnieniowej siła działania przeciwbólowego paracetamolu i NLPZ jest porównywalna, chociaż niektóre prace podkreślają przewagę NLPZ. W metaanalizie 15 badań z randomizacją i grupą kontrolną wykazano wyższą skuteczność przeciwbólową NLPZ niż paracetamolu wśród pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego i kolanowego⁽⁴⁾. W badaniach tych paracetamol był również mniej skuteczny w zmniejszaniu obrzęku i sztywności stawów.

Należy pamiętać, że paracetamol może także powodować uszkodzenie wątroby. W USA zatrucie paracetamolem jest jedną z częstszych przyczyn przeszczepiania wątroby i postuluje się, aby większe dawki leku

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)
Choroba zwyrodnieniowa stawów
Reumatyzm tkanek miękkich
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)
Łuszczykowe zapalenie stawów
Zespoły bólowe kręgosłupa
Powikłania osteoporozy (złamania)
Urazy
Zespoły przeciążeniowe

Tabela 3. Najczęstsze wskazania do stosowania NLPZ w chorobach narządu ruchu

Stopień	Leki zalecane
I	Analgetyki nieopiodowe (NLPZ/paracetamol) + ew. leki wspomagające
II	Słabe opioidy + ew. analgetyki nieopiodowe (NLPZ/paracetamol)
III	Silne opioidy + ew. analgetyki nieopiodowe (NLPZ/paracetamol)

Tabela 4. Zasady stopniowanej terapii przeciwbólowej wg WHO

były dostępne tylko na receptę. Stosowanie tramadolu w leczeniu choroby zwyrodnieniowej nie jest leczeniem pierwszego rzutu ze względu na liczne objawy niepożądane i stosunkowo niewielkie korzyści⁽⁵⁾.

W leczeniu bólu obowiązuje schemat postępowania zgodnie z zaleceniami WHO dotyczącymi stopniowanej terapii przeciwbólowej. NLPZ wraz z paracetamolem są podstawowymi lekami przeciwbólowymi zalecanymi w leczeniu bólu o niewielkim i umiarkowanym nasileniu (I stopień drabiny analgetycznej). Są to analgetyki nieopiodowe. Jeśli sam NLPZ nie wystarcza do opowania bólu, można do leczenia dołączyć inny preparat przeciwbólowy. Takim korzystnym połączeniem działającym synergistycznie jest podawanie NLPZ i paracetamolu. Przy silniejszych bólach należy podawać słabe opioidy (tramadol lub kodeinę na II szczeblu drabiny), ewentualnie z dodatkiem NLPZ. Dzięki utrzymywaniu wspólnej terapii NLPZ i opioidem (na II i III stopniu drabiny analgetycznej) można zmniejszyć dawkę opioidu, uzyskując ten sam efekt przeciwbólowy. Tak więc NLPZ są nie tylko podstawą leczenia bólu słabego i umiarkowanego, ale również w bólach o większym stopniu nasilenia stanowią cenne uzupełnienie.

POWIKŁANIA PODCZAS LECZENIA NLPZ

NLPZ mogą, podobnie jak wszystkie inne leki, powodować działania niepożądane. Ze względu na bardzo powszechne stosowanie skala problemu jest duża. Najczęściej występujące działania niepożądane po NLPZ przedstawiono w tabeli 5.

Najczęstsze objawy po NLPZ dotyczą przewodu pokarmowego. Na ich występowanie mają wpływ dobór populacji, rodzaj stosowanego preparatu oraz jego

dawka i czas leczenia. Najczęstsze czynniki ryzyka wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego przedstawia tabela 6.

NLPZ mogą wywoływać objawy dyspeptyczne o różnym stopniu nasilenia, takie jak nudności, wzdęcia, wymioty, zaburzenia rytmu wypróżnień. W czasach, gdy nie stosowano powszechnie inhibitorów pompy protonowej, oceniano, że bóle brzucha podczas stosowania NLPZ występowały u 5 do 50% leczonych chorych. W badaniu endoskopowym już po 2 tygodniach leczenia NLPZ stwierdzano zmiany pod postacią zapalenia, nadżerek i wybroczyn, najczęściej bez objawów klinicznych. Inne powikłania występujące w jelitach to zmiany o typie enteropatii, zapalenie błony śluzowej, włóknienie i zwężenie.

Obecnie częstość powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego udaje się zdecydowanie zmniejszyć dzięki profilaktycznemu stosowaniu inhibitorów pompy protonowej (IPP). Leki te podawane wraz z tzw. klasycznymi NLPZ zmniejszają ryzyko owrzodzenia po NLPZ blisko 10-krotnie⁽⁷⁾. Ten sposób postępowania jest skuteczniejszy niż zastosowanie samego selektywnie działającego NLPZ. IPP są również skuteczne w leczeniu istniejącego owrzodzenia. Inne metody zapobiegania owrzodzeniu przewodu pokarmowego (np. podawanie H₂-blokerów) są zdecydowanie mniej skuteczne lub nie są dobrze tolerowane przez chorych. Przykładowo mizoprostol sam może powodować bóle brzucha i musi być stosowany kilka razy dziennie, co w praktyce zniechęca do jego przyjmowania.

Zastosowanie wraz z klasycznym NLPZ profilaktycznego leczenia inhibitorem pompy protonowej (IPP) jest więc obecnie preferowane szczególnie u pacjentów z chorobami układu krążenia, ze względu na równocześnie mniejsze ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych.

Takie postępowanie zalecane jest u osób z podwyższonym ryzykiem owrzodzenia, np. u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadach, przy równoczesnym leczeniu lekami przeciwkrzepliwymi, sterydami, przy długotrwałej terapii dużą dawką NLPZ.

Mniejsze ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego obserwujemy po stosowaniu wybiórczo lub selektywnie

Uszkodzenie górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego (zapalenie błony śluzowej, nadżerki i owrzodzenia, enteropatie)
Uszkodzenie wątroby (hipertransaminazemia, rzadko martwica hepatocytów i ostra niewydolność wątroby)
Powikłania sercowo-naczyniowe (zwiększone ciśnienie tętnicze, nasilenie niewydolności serca, zwiększone ryzyko wystąpienia zawału i udaru mózgu)
Uszkodzenie nerek (niewydolność nerek, hiperpotasemia, martwica brodawek nerkowych, zapalenie śródmiąższowe nerek)
Skórne reakcje uczuleniowe (pokrzywka alergiczna, reakcje fototoksyczne)
Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego
Toksyczny wpływ na szpik

Tabela 5. Najczęstsze potencjalne działania niepożądane podczas stosowania NLPZ

działających NLPZ. Preparaty te nie są jednak całkowicie wolne od takich działań niepożądanych, a równocześnie zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. U osób z największym ryzykiem owrzodzenia nie powinniśmy stosować NLPZ, a w wyjątkowych sytuacjach należy wybrać NLPZ działające selektywnie na COX-2 wraz z inhibitorami pompy protonowej. Zastosowanie selektywnych COX-2 NLPZ powinno być zarezerwowane dla pacjentów bez chorób układu krążenia, z dużym ryzykiem owrzodzenia przewodu pokarmowego.

Wiele chorób narządu ruchu wymaga stosowania leków długotrwale, nawet przez wiele tygodni, czasami miesiące. Klasyczne NLPZ, takie jak ibuprofen, ketoprofen czy naproksen, nie mają ograniczeń w długości terapii. Dłuższe leczenie klasycznymi NLPZ, podobnie jak wszystkimi lekami, zwiększa do pewnego stopnia ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego, ale nie jest to przeciwwskazanie do takiego leczenia. Odpowiedni dobór leku mniej toksycznego, dostosowanie dawki i ewentualnie aktywna profilaktyka powikłań inhibitorami pompy protonowej (IPP) mogą istotnie zmniejszyć ryzyko. Jedynym wyjątkiem jest nimesulid, który może być stosowany tylko przez 15 dni ze względu na duże ryzyko hepatotoksyczności.

RYZIKO USZKODZENIA WĄTROBY PO NLPZ

W ostatnim czasie zwraca się uwagę na potencjalne ryzyko uszkodzenia wątroby podczas stosowania NLPZ. O ile potrafimy dość skutecznie zredukować ryzyko rozwoju owrzodzenia przewodu pokarmowego, o tyle nie mamy leków zmniejszających ryzyko hepatotoksyczności niektórych NLPZ. W tej sytuacji szczególnego znaczenia nabiera wybór bezpieczniejszego leku. Do najbardziej hepatotoksycznych preparatów należą nimesulid oraz diklofenak. Ryzyko uszkodzenia wątroby podczas stosowania różnych NLPZ przedstawia tabela 7.

Uszkodzenie wątroby po nimesulidzie i diklofenaku występuje blisko dwa razy częściej niż po innych NLPZ.

Powikłane owrzodzenie przebyte w przeszłości
Równoczesne stosowanie licznych NLPZ
Wysoka dawka NLPZ
Choroba wrzodowa w przeszłości
Wiek powyżej 70 lat
Równoczesne stosowanie niektórych innych leków (antydepresanty, leki przeciwrzepliwie, leki z grupy H ₂ -blokerów, kortykosteroidy)
Unieruchomienie
Reumatoidalne zapalenie stawów

Tabela 6. Najczęstsze czynniki ryzyka wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego⁽⁶⁾

Najczęściej są to tylko wzrosty transaminaz i objawy dyspeptyczne, niemniej może pojawić się nieodwracalna niewydolność wątroby. Opisywano też przypadki zgonów z powodu niewydolności wątroby pacjentów leczonych nimesulidem. Uszkodzenie wątroby po tym leku może pojawić się już po krótkim czasie leczenia. Występuje częściej u osób nadużywających alkoholu. W maju 2010 roku wszyscy producenci nimesulidu w Polsce, w uzgodnieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, wydali oświadczenie. Oficjalny dokument rozesłany do wszystkich fachowych pracowników służby zdrowia **ostrzega przed groźbą uszkodzenia wątroby po nimesulidzie** i jednoznacznie stwierdza, że:

- nimesulid należy przepisywać wyłącznie jako lek drogowego rzutu po dokładnej klinicznej ocenie ogólnego ryzyka u poszczególnych pacjentów;
- należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę nimesulidu przez najkrótszy czas, nie dłużej niż przez 15 dni;
- lek powinno się stosować po wykluczeniu uzależnień od innych środków hepatotoksycznych, w tym alkoholu;
- należy prowadzić staranną obserwację stanu zdrowia pacjentów podczas leczenia, szczególnie pod kątem możliwych objawów uszkodzenia wątroby;
- w przypadku wystąpienia dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego lub gorączki i objawów rzekomogrypowych należy natychmiast przerwać leczenie i zgłosić się do lekarza;
- pacjent powinien być poinformowany o potencjalnym ryzyku uszkodzenia wątroby podczas leczenia nimesulidem.

Producenci podkreślili, że lekarze muszą ściśle przestrzegać tych zasad w przypadku dalszego stosowania nimesulidu. Ich nieprzestrzeganie może mieć poważne konsekwencje dla chorego, jak również dla lekarza w sytuacji roszczeń ze strony pacjenta, u którego wystąpiło uszkodzenie wątroby po nimesulidzie.

Należy podkreślić, że spośród wszystkich NLPZ takie ograniczenia dotyczą tylko nimesulidu, co świadczy o istotnym problemie powikłań. Nimesulid, w związku z najwyższą potencjalną hepatotoksycznością,

Preparat	Względne ryzyko uszkodzenia wątroby	Istotność statystyczna
Diklofenak	2,1 (1,2-3,8)	Tak
Nimesulid	1,9 (1,1-3,3)	Tak
Ketoprofen	1,4 (0,6-3,4)	Nie
Piroksydam	1,2 (0,5-3,4)	Nie
Naproksen	1,4 (0,3-5,7)	Nie
Meloksydam	1,3 (0,2-8,1)	Nie

Tabela 7. Ryzyko uszkodzenia wątroby po różnych NLPZ⁽⁸⁾

nie nadaje się więc do leczenia przewlekłych stanów bólowych. Nie ma również danych, po jakim czasie przerwy można powtórzyć kurację tym lekiem. Przez analogię do powikłań sercowo-naczyniowych można przyjąć, że wymagany jest okres co najmniej 60 dni lub dłuższy. Jednak w świetle ostatnich ostrzeżeń wydaje się, iż jest to bardzo ryzykowne postępowanie.

NLPZ A RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych po NLPZ zależy od kilku czynników. NLPZ zwiększają podstawowe, całkowite ryzyko SN, które uzależnione jest od przebytych wcześniej chorób układu krążenia, od wieku, palenia tytoniu, wartości ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu, płci, obecności cukrzycy i innych. Można je określić, między innymi posługując się skalą SCORE. Leczenie NLPZ z wielokrotnie to podstawowe ryzyko – im jest ono wyższe wyjściowo, tym kardiotoksyczny wpływ NLPZ będzie większy.

Do uznanych czynników ryzyka powikłań SN podczas leczenia NLPZ należą istniejące już schorzenia, takie jak:

- choroba wieńcowa;
- przebyty zawał serca lub rewaskularyzacja naczyń wieńcowych;
- przebyty TIA lub udar mózgu;
- dyslipidemie;
- przewlekłe choroby nerek;
- nadciśnienie tętnicze;
- niewydolność serca;
- cukrzyca;
- RZS.

Wzrost ryzyka SN będzie też zależał od innych czynników, np. od wyboru preparatu, od czasu trwania leczenia oraz od dawki stosowanego leku. Silniejsze działanie hamujące COX-2 w porównaniu z hamowaniem COX-1 (czyli selektywność działania względem COX-2) jest cechą niekorzystną z punktu widzenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Preparaty działające selektywnie (koksyby, meloksykamy, nimesulid) częściej wywołują powikłania zakrzepowo-zatorowe niż klasyczne NLPZ. W wielu pracach klinicznych wykazano również większą częstość powikłań sercowo-naczyniowych podczas leczenia diklofenakiem niż po innych klasycznych NLPZ. W dużym zestawieniu opublikowanym w „Circulation” w 2006 roku ryzyko wystąpienia zawału serca po diklofenaku było zbliżone do ryzyka po rofekoksybie (Vioxx), który właśnie z powodu zwiększania ryzyka zakrzepowo-zatorowego został wycofany przez producenta. W pracy tej względne ryzyko zgonu dla chorych leczonych rofekoksybem wynosiło 2,80, a dla chorych leczonych diklofenakiem – 2,40⁽⁹⁾.

Opublikowane ostatnio prace obserwacyjne retrospektywne wykazały, że stosowanie niektórych NLPZ zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe nawet u osób bez

wcześniejszych chorób układu krążenia⁽¹⁰⁾. Wykazano to w odniesieniu do diklofenaku, ibuprofenu, rofekoksybu, celekoksybu. Ryzyko to rośnie już po przyjęciu dwóch opakowań diklofenaku, a według obserwacji prezentowanej na Europejskim Zjeździe Kardiologów (ESC) w 2010 roku już od pierwszych dni leczenia⁽¹¹⁾. Po innych badanych lekach ten niekorzystny efekt obserwowano później. Oczywiście bezwzględne ryzyko zdrowej populacji jest niższe niż osób np. po przebytym zawał serca. Trzeba jednak pamiętać, że w praktyce często nie wiemy, czy u przychodzącego do nas pacjenta ryzyko sercowo-naczyniowe jest rzeczywiście niskie. Tym bardziej powinniśmy wykazywać dużą ostrożność w doborze leku.

W wielu pracach wykazano, że ryzyko rośnie wraz z dawką stosowanego NLPZ. Szczególnie dobrze zostało to udowodnione w odniesieniu do rofekoksybu (lek wycofany) oraz w stosunku do diklofenaku. Jak wynika z jednej z prac, względne ryzyko zawału było podwyższone już dla dawki diklofenaku 50 mg/dobę. Dla dawki 100 mg/dobę wynosiło ono 1,65, a dla dawki 150 mg/dobę – 1,80⁽¹²⁾. Nawet mała/przeciętna dawka diklofenaku może być niebezpieczna, szczególnie w przypadku pacjentów o wybitnie podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym.

W 2010 roku ukazała się praca przeglądowa podsumowująca wszystkie prace oceniające ryzyko sercowo-naczyniowe po diklofenaku⁽¹³⁾. Wynika z niej, że według większości publikacji diklofenak należy do bardziej kardiotoksycznych NLPZ.

Bezpieczniejsze (czyli niewykazujące istotnej selektywności względem COX-2) są klasyczne NLPZ, takie jak naproksen, szczególnie zalecany w wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego dla chorych z najwyższym ryzykiem, np. po zawał serca wymagających leczenia NLPZ. Preparatem o zbliżonym profilu działania do naproksenu i aspiryny (a więc bez selektywności względem COX-2) jest ketoprofen, jednak w piśmiennictwie nie ma wiele prac oceniających jego profil bezpieczeństwa kardiologicznego. Nieliczne doniesienia sugerują stosunkowo niewielkie ryzyko SN związane z podawaniem tego leku⁽¹⁴⁾. U chorych wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych NLPZ są przeciwwskazane i leczenie przeciwbólowe należy zaczynać od innych preparatów, np. paracetamolu.

NLPZ A LECZENIE ASPIRYNĄ

Często zdarza się, że pacjent z chorobą wieńcową leczony małą dawką kwasu acetylosalicylowego (ASA) wymaga podawania NLPZ. Jest to jedyny wyjątek, kiedy dopuszcza się równoczesne stosowanie dwóch różnych preparatów NLPZ. Należy jednak pamiętać, że podawanie obu tych leków zwiększa ryzyko owrzodzenia przewodu pokarmowego i w takiej sytuacji powinno się podawać profilaktyczną dawkę inhibitora

pompy protonowej (IPP) od początku leczenia. Postępowanie takie radykalnie zmniejsza ryzyko ze strony przewodu pokarmowego. Aby uniknąć niekorzystnej interakcji pomiędzy lekami, ASA powinna być podawana co najmniej 2 godziny przed NLPZ. Nie należy także łączyć kwasu acetylosalicylowego z ibuprofenem, ze względu na największe ryzyko zmniejszenia skuteczności przeciwplatekcyjnej ASA.

NLPZ A NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Szacuje się, że około 15% ludzi po 60. roku życia przyjmuje równocześnie przewlekłe NLPZ i leki na nadciśnienie tętnicze. U około 30% z nich obserwuje się nieznaczne (średnio o około 3 do 5 mm Hg) podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi podczas leczenia lekami przeciwzapalnymi.

NLPZ zmniejszają skuteczność leków nadciśnieniowych poprzez zahamowanie produkcji prostaglandyn działających naczyniorozkurczowo i natriuretycznie. Konsekwencją jest retencja sodu i wody oraz wzrost ciśnienia. Efekt ten obserwujemy częściej u starszych pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego z niewydolnością serca lub z chorobami nerek. Stopień wzrostu ciśnienia zależy od rodzaju leku hipotensyjnego, od dawki leku i od długości terapii. Jest większy (do 4-5 mm Hg) u chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych β -blokerami, inhibitorami konwertazy angiotensyny i sartanami. Sugeruje się, że β -bloker selektywne oraz tiazdy są bardziej odporne na działanie NLPZ. Najmniejszy wzrost ciśnienia po dołączeniu leków przeciwzapalnych obserwuje się u chorych leczonych niedihydropirydynowymi blokerami kanału wapniowego. Leki te powinny być preferowane u osób z nadciśnieniem tętniczym długotrwale leczonych NLPZ. Zalecane jest też częstsze kontrolowanie ciśnienia przez samego pacjenta oraz ewentualne zwiększenie dawki stosowanych wcześniej leków hipotensyjnych. Ważne jest postępowanie nefarmakologiczne, przede wszystkim ograniczenie spożycia soli kuchennej.

Nie obserwuje się istotnego wzrostu ciśnienia u osób bez leczenia hipotensyjnego. Wynika stąd, że wzrost ciśnienia jest spowodowany częściowym zmniejszeniem skuteczności leków hipotensyjnych, któremu możemy stosunkowo łatwo zapobiec poprzez zmianę dawki leków lub zastosowanie innych preparatów. Nadciśnienie tętnicze (poza skrajnymi wyjątkami) nie jest przeciwwskazaniem do leczenia NLPZ.

NLPZ A NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

Wszystkie NLPZ mogą powodować retencję płynów i nasilać lub ujawniać objawy niewydolności serca. Jest to szczególnie widoczne u chorych w III i IV klasie niewydolności serca wg NYHA i u tych chorych NLPZ są przeciwwskazane. Kardiotoxyczność zależy

od dawki stosowanego leku i czasu trwania kuracji. Wydaje się, że niektóre NLPZ mogą stanowić szczególnie duże zagrożenie. W jednej z prac bezwzględne ryzyko zgonu u chorych z niewydolnością serca najbardziej zwiększał rofekoksyb (o 11%), a następnie diklofenak (o 9%) i celekoksyb (o 7%)⁽¹⁵⁾. Te trzy leki były wyraźnie bardziej kardiotoxyczne niż naproksen (o 2%) i ibuprofen (o 2%). Diklofenak zwiększał ryzyko względne już w dawce poniżej 100 mg i wielokrotnie bardziej w dawce powyżej 100 mg/dobę. W niewydolności serca nawet I lub II stopnia nie powinniśmy więc stosować szczególnie tych preparatów.

NLPZ A CHOROBY NEREK

W grupie starszych pacjentów leczonych NLPZ mogą znaleźć się osoby z chorobami nerek. NLPZ mogą powodować upośledzenie funkcji nerek. Najczęściej dochodzi do zatrzymania sodu i wody, wzrostu ciśnienia i nasilenia obrzęków. Leki przeciwzapalne mogą też upośledzać przesączania kłębuszkowe. Powinniśmy unikać podawania NLPZ u osób narażonych na te powikłania. Są to przede wszystkim pacjenci z już istniejącymi chorobami nerek (np. z zespołem nerczycowym lub niewydolnością nerek), z marskością wątroby, osoby starsze oraz osoby odwodnione i z hipotonią. W razie konieczności stosowania u nich NLPZ należy wcześniej uzupełnić płyny, zmniejszyć dawki leków odwadniających, odstawić leki nefrotoksyczne, wyrównać ciśnienie tętnicze. Dawki NLPZ powinny być dostosowane do wieku i sprawności nerek. Zaleca się mniejsze dawki leków i częste kontrolowanie stężenia kreatyniny lub lepiej – klirensu kreatyniny. Nie powinno się stosować żadnych NLPZ u pacjentów z jawną niewydolnością nerek i klirensem kreatyniny <30 ml/min. Być może leki o krótszym czasie półtrwania (np. ketoprofen i sulindak) mogą wykazywać mniejszą nefrotoksyczność, niemniej nie ma dużych badań porównawczych na ten temat.

NLPZ PODAWANE RÓWNOCZEŚNIE DOUSTNIE I MIEJSCOWO

Omawiając problem bezpieczeństwa leczenia NLPZ, należy wspomnieć o możliwości łącznej terapii lekiem podawanym ogólnoustrojowo (najczęściej doustnie) i miejscowo w celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych. W łokotce i w chrząstce stawowej, które nie są unaczynione, stężenie NLPZ po podaniu miejscowym jest 4 do 7 razy większe niż po podaniu doustnym⁽¹⁶⁾. Podanie doustne leku zapewnia odpowiedni poziom w surowicy, co warunkuje działanie przeciwbólowe oraz przeciwzapalne w dobrze unaczynionych tkankach. Jednak w tkankach o złym unaczynieniu miejscowo penetrujący lek może również przyczynić się do wzmocnienia efektu przeciwzapalnego. Ketoprofen

podawany tą drogą był skuteczniejszy niż ibuprofen, indometacyna i piroksydam⁽¹⁷⁾.

Podsumowując, należy podkreślić, że każdy lekarz przepisujący NLPZ powinien zdawać sobie sprawę z istotnych różnic pomiędzy preparatami w zakresie ich bezpieczeństwa, szczególnie dla układu krążenia oraz dla przewodu pokarmowego. Odpowiedni dobór preparatu i ewentualne równoczesne zastosowanie leków osłaniających może istotnie zmniejszyć częstość powikłań po tych tak bardzo potrzebnych lekach.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Adachi K., Chiba K.: FTY720 story. Its discovery and the folFitzGerald G.A.: COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003; 2: 879-890.
2. Hinz B., Dormann H., Brune K.: More pronounced inhibition of cyclooxygenase 2, increase in blood pressure, and reduction of heart rate by treatment with diclofenac compared with celecoxib and rofecoxib. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 282-291.
3. Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I. i wsp.: Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full *in vitro* analysis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1999; 96: 7563-7568.
4. Towheed T.E., Maxwell L., Judd M.G. i wsp.: Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (1): CD004257.
5. Cepeda M.S., Camargo F., Zea C., Valencia L.: Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J. Rheumatol.* 2007; 34: 543-555.
6. Szechiński J.: Zasady stosowania NLPZ, powikłania ze strony przewodu pokarmowego – metody zapobiegania i leczenia. *Nowa Klinika* 2004; Numer Specjalny: 3-8.
7. Brown T.J., Hooper L., Elliott R.A. i wsp.: A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modeling. *Health Technol. Assess.* 2006; 10: iii-iv, xi-xiii, 1-183.
8. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. i wsp.: Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003; 327: 18-22.
9. 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 non-steroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113: 2906-2913.
10. Jick S.S., Kaye J.A., Jick H.: Diclofenac and acute myocardial infarction in patients with no major risk factors. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 64: 662-667.
11. Fosbol E.L.: Duration of treatment with the NSAID diclofenac and risk of death or myocardial infarction among healthy individuals. A nationwide study. *Doniesienie ustne na Europejskim Zjeździe Kardiologicznym, Sztokholm, 2010 r.*
12. García Rodríguez 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.
13. Krötz F., Struthmann L.: A review on the risk of myocardial infarction associated with the NSAID diclofenac. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets* 2010; 10: 53-65.
14. Fischer L.M., Schlienger R.G., Matter C.M. i wsp.: Current use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 503-510.
15. Gislason G.H., Rasmussen J.N., Abildstrom S.Z. i wsp.: Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 141-149.
16. Rolf C., Engström B., Beauchard C. i wsp.: Intra-articular absorption and distribution of ketoprofen after topical plaster application and oral intake in 100 patients undergoing knee arthroscopy. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 564-567.
17. www.ebandolier.com (Bandolier Extra, 03.2005).

Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów publikacja artykułu w czasopiśmie „**PEDIATRIA I MEDYCYNA RODZINNA**” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.