dr n. med. Ewa Morgiel, dr n. med. Marta Madej, prof. dr hab. n. med. Piotr Wiland

WYBÓR NLPZ A RYZYKO WYSTĄPIENIA CHORÓB UKŁADU KRĄŻENIA. RACJONALNA DECYZJA W PRAKTYCE REUMATOLOGICZNEJ.

WSTĘP.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są jedną z najpowszechniej stosowanych grup leków. Z uwagi na mechanizm działania znajdują zastosowanie w terapii szeregu schorzeń o podłożu zapalnym, zwłaszcza chorób układu mięśniowo-szkieletowego. Niektóre preparaty z tej grupy są dostępne bez recepty (tzw. leki OTC), co ogranicza kontrolę nad bezpieczeństwem ich stosowania i może wpływać na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, ze strony przewodu pokarmowego oraz nerkowych. W okresie ostatnich kilkunastu lat szczególną uwagę zwrócono na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych związanych ze stosowaniem NLPZ. Konsekwencją było wycofanie z rynku niektórych selektywnych inhibitorów COX-2.Wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych związany jest jednak ze stosowaniem wszystkich leków z grupy NLPZ. Wydaje się, że najmniej takich powikłań wiąże się z przyjmowaniem naproksenu. Wyniki jednego z opublikowanych w ostatnim czasie badań wskazują, że diklofenak (istotnie zwiększający ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych) oraz etorikoksyb są lekami szeroko stosowanymi i stanowią ok. 1/3 rynku sprzedaży NLPZ w 15 krajach objętych analizą (m.in. Australia, Wielka Brytania, Nowa Zelandia, Tajwan, Chiny, Singapur, niezależnie od przychodów tych państw) [1]. Dla porównania – udział innych NLPZ w rynku wynosił: naproksen – 9,4%, ibuprofen – 11%, meloksikam – 3,6%. Uwzględniając wskazania do stosowania NLPZ, obejmujące m.in. przewlekłe procesy zapalne układu kostno-stawowego, mające często charakter uogólnionego procesu zapalnego związanego z przedwczesnym i przyspieszonym rozwojem zmian miażdżycowych i powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego – ważne jest świadome, ograniczające ryzyko postępowanie przy wyborze omawianych leków.

NLPZ – MECHANIZM DZIAŁANIA, CHARAKTERYSTYKA GRUPY.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne to liczna grupa leków, które funkcjonują w powszechnym użyciu jako środki przeciwbólowe. Są szeroko stosowane przez pacjentów w wielu wskazaniach na zlecenie lekarza, ale często również są przyjmowane bez konsultacji z personelem medycznym. NPZL są łatwo dostępne, a ich konsumpcja na całym świecie jest bardzo wysoka. Oprócz skuteczności w zmniejszeniu dolegliwości bólowych leki z tej grupy wykazują także działanie przeciwzapalne i przeciwgorączkowe. Wszystkie NLPZ mają wspólny mechanizm działania – hamują cyklooksygenazy, czyli enzymy, które przekształcają kwas arachidonowy w cykliczne nadtlenki będące prekursorami prostaglandyn (PG), tromboksanu (TXA) i prostacykliny (inaczej prostaglandyny I – PGI) [2]. Wyróżnia się dwie izoformy cyklooksygenaz: COX-1 i COX-2 [3]. Izoenzym COX-1 występuje w większości tkanek w zmiennym natężeniu, jego aktywność ma charakter konstytutywny, reguluje podstawowe procesy komórkowe. Odgrywa on rolę. m.in. w ochronie błony śluzowej żołądka, hemostazie naczyniowej, agregacji płytek krwi, prawidłowej funkcji nerek. Aktywacja COX-1 jest regulowana przez hormony i czynniki wzrostu. Wariantem COX-1 jest enzym COX-1b, zwany niekiedy również COX-3. Powstaje on na bazie tego samego prekursorowego mRNA (splicing),występuje głównie w mikronaczyniach mózgu i jest selektywnie blokowany przez leki, które niewykazują działania przeciwzapalnego, np. acetaminofen (paracetamol) i fenacetynę. Izoenzym COX-2 występuje jako enzym konstytutywny tylko w niektórych tkankach ,tj. w ośrodkowym układzie nerwowym, kościach, komórkach śródbłonka oraz nerkach. Poza tym jest indukowany poprzez cytokiny prozapalne oraz endotoksyny w makrofagach, synowiocytach i komórkach endotelium. COX-2 jest odpowiedzialny za powstanie stanu zapalnego, bólu i gorączki. Okazuje się jednak, że odgrywa również istotną rolę w niektórych procesach fizjologicznych, na przykład w naprawie uszkodzonych tkanek oraz reprodukcji. Niesteroidowe leki przeciwzapalne można podzielić na dwie grupy: klasyczne (nieselektywne) NLPZ, które tworzą połączenia z miejscami wiążącymi obu izoform cyklooksygenazy (np. kwas acetylosalicylowy, naproksen, diklofenak) oraz selektywne NLPZ – inhibitory COX-2, których struktura cząsteczki uniemożliwia tworzenie połączenia w wąskim kanale COX-1 (celekoksyb i etorikoksyb oraz wycofane już ze sprzedaży: rofekoksyb i waldekoksyb) [4]. W badaniach in vivo i in vitro określano stopień selektywności wiązania COX-1 i COX-2, a także siłę działanie inhibitorów cyklooksygenazy dla poszczególnych leków.

Jeden z podziałów obejmuje 4 grupy:

1) NLPZ całkowicie nieselektywnie wiążące się z COX-1 i COX-2, np.: kwas acetylosalicylowy, naproksen, ibuprofen;
2) NLPZ, które blokują COX-2 z 5–50 razy większą selektywnością: nimesil, meloksikam;
3) NLPZ, które ponad 50 razy bardziej selektywnie ograniczają COX-2, np. rofekoksyb;
4) NLPZ, które są słabymi inhibitorami obu izoform, np. kwas 5-aminosalicylowy.

Po odkryciu dwóch izoform cyklooksygenazy wydawało się, że w procesie zapalnym bierze udział głównie COX-2, natomiast hamowanie COX-1 jest związane z występowaniem licznych działań niepożądanych, przede wszystkim krwawień z przewodu pokarmowego [3]. Stworzenie leków blokujących w sposób wybiórczy COX-2 wydawało się przełomem w farmakologii. Selektywne NLPZ miała charakteryzować wysoka skuteczność i jednocześnie bezpieczeństwo. Tymczasem niespodziewanie w toku prowadzonych badań klinicznych z zastosowaniem selektywnych inhibitorów COX-2 zwrócono uwagę na wzrost ryzyka występowania zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu i powikłań zakrzepowych. Wkrótce część leków selektywnych wobec COX-2 wycofano ze sprzedaży. Dalsze badania obserwacyjne wykazały, że także inne leki należące do grupy NLPZ, również te klasyczne, działają niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy.

NPZL A UKŁAD KRĄŻENIA.

Niekorzystny wpływ NPZL na układ krążenia ma złożony charakter i jest efektem nakładania się kilku mechanizmów, tj. wzrostu ciśnienia tętniczego, upośledzenia funkcji nerek, zaburzenia krzepnięcia, uszkodzenia śródbłonka [5]. Blokowanie enzymu COX-2 powoduje zmniejszoną syntezę PG i PGI, które działają naczyniorozszerzająco [6]. W wyniku niedoboru PG i PGI zmniejszony jest przepływ nerkowy i wzrasta ciśnienie tętnicze. Ponadto prostaglandyny hamują cewkową reabsorpcję sodu i chlorków oraz blokują działanie hormonu natriuretycznego. Upośledzenie tego procesu prowadzi do retencji sodu oraz wody i w konsekwencji do wzrostu ciśnienia tętniczego. Leki z grupy NLPZ osłabiają działanie leków hipotensyjnych (z wyjątkiem antagonistów kanałów wapniowych) [7]. Powyżej opisany mechanizm ma niekorzystny wpływ na przewlekłe choroby serca, nasila objawy niewydolności krążenia [8]. Kolejnym działaniem niepożądanym NLPZ mającym zasadnicze znaczenie dla ryzyka chorób naczyniowych jest skłonność do powikłań zakrzepowych. Synteza prostacykliny w komórkach śródbłonka jest prawdopodobnie uzależniona od aktywności obu cyklooksygenaz (być może z przewagą COX-2) [9]. Prostacyklina wykazuje działanie antyagregacyjne, ogranicza proliferację komórek mięśni gładkich w ścianie naczyń, rozkurcza naczynia krwionośne i wykazuje działanie przeciwmiażdżycowe. Jedynym NLPZ o udowodnionym działaniu kardioprotekcyjnym jest kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce 75–325 mg/24 godz. Działanie leku w tej dawce polega na blokowaniu na płytkach krwi enzymu COX-1, który bierze udział w syntezie tromboksanu. Tromboksan obkurcza naczynia krwionośne i aktywuje płytki, sprzyjając ich agregacji. Działaniem ubocznym ASA (również stosowanego w małych dawkach, tzw. kardioprotekcyjnych) jest uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Dołączenie innego NLPZ do kardioprotekcyjnej dawki ASA dodatkowo zwiększa to ryzyko, dlatego zaleca się wówczas dołączenie do terapii inhibitora pompy protonowej (IPP). W wielu zaleceniach, które odnoszą się do stosowania NLPZ u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zwraca się uwagę na interakcje między lekami z grupy NLPZ [1].

Należy pamiętać, aby u pacjenta, który stosuje ibuprofen i ASA, zachować odstęp czasowy między spożyciem leków, gdyż ibuprofen blokuje miejsce wiązania dla ASA [10].

Ibuprofen należy stosować 2 godziny po ASA lub przyjmować ASA ok. 8 godzin po ibuprofenie. Podobna interakcja może wystąpić również w przypadku innych nieselektywnych NLPZ, wówczas odstęp między lekami należy ustalić, uwzględniając okres półtrwania [11, 12]. W wielu badaniach obserwacyjnych i z randomizacją potwierdzono niekorzystny wpływ NLPZ na układ krążenia, zwłaszcza jeżeli leki stosowane są przewlekle oraz u chorych obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, np. po zabiegach pomostowania aortalno-wieńcowego [13,14].W grupie leczonej NLPZ w stosunku do grupy kontrolnej notowano zwiększenie liczby incydentów związanych z układem krążenia: zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu, ponadto obserwowano zaostrzenie

przewlekłej choroby serca. Agencje amerykańskie i europejskie zajmujące się bezpieczeństwem stosowania leków wydały specjalne ostrzeżenia i wytyczne dotyczące stosowania NLPZ. Pomimo licznych badań nadal nie jest dokładnie znany mechanizm tego zjawiska, nie wiadomo, jakie znaczenie ma selektywność leku wobec cyklooksygenaz COX-1 i COX-2, czas ekspozycji na lek czy jego okres półtrwania. Potrzeba więcej precyzyjnych danych dotyczących czynników ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych leczonych NLPZ.

RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE W CHOROBACH REUMATYCZNYCH.

Uogólniony charakter procesu zapalnego towarzyszącego wielu Schorzeniom reumatycznym wiąże się z przedwczesnym i przyspieszonym rozwojem zmian miażdżycowych oraz powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego i krążenia mózgowego. Przyczyną jest nakładanie się konsekwencji układowego procesu zapalnego na klasyczne czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) wzrost ryzyka sercowo--naczyniowego i patogeneza choroby, szczególnie udział przewlekłego procesu zapalnego, mają udowodniony związek przyczynowo-skutkowy [15]. Analogicznie do RZS, w innych Schorzeniach zapalnych stawów i chorobach autoimmunologicznych z kręgu schorzeń reumatycznych postuluje się również zwiększoną częstość powikłań naczyniowych, chociaż dane literaturowe na ten temat nie są tak obszerne. Podkreślając znaczenie problemu, EULAR (European League Against Rheumatism) ogłosił zalecenia dotyczące opieki nad chorymi na RZS, a także inne zapalne choroby stawów (łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów), mające na celu postępowanie ukierunkowane na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [16]. Zgodnie ze wspomnianymi wytycznymi wskaźnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych jest 1,5-krotnie wyższy w stosunku do populacji ogólnej u chorych na RZS, u których występują co najmniej 2 z 3 następujących czynników:

- ponad 10-letni czas trwania choroby,
- obecność RF/przeciwciał ACPA ,
- występowanie powikłań narządowych.

Patogeneza zmian prowadzących do wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego jest złożona. Znaczenie mają nie tylko tradycyjne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, lecz również czynniki genetyczne, stosowana terapia i jej potencjalne działania niepożądane, upośledzenie sprawności ruchowej w następstwie choroby oraz szereg złożonych procesów immunologicznych będących konsekwencją toczącego się procesu zapalnego. Ponieważ choroby sercowo-naczyniowe stanowią jedną z głównych przyczyn umieralności wśród chorych na RZS, istnieje konieczność modyfikacji występujących czynników ryzyka zwiększonej śmiertelności [17]. Obok tradycyjnych, dobrze zdefiniowanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (takich jak palenie tytoniu, dyslipidemia, cukrzyca, otyłość) postulowane są inne, swoiste dla RZS. Wśród nich wymieniane są: rodzinny wywiad w kierunku schorzeń autoimmunologicznych, długi czas trwania choroby (> 10 lat), glukokortykoidy stosowane systemowo czy niski poziom edukacji [18]. Wcześniejsze badania wykazały ponadto większą częstość występowania tradycyjnych czynników ryzyka w populacji chorych na RZS [19]. Zaburzenia autoimmunologiczne związane z rozwojem wczesnych zmian miażdżycowych obejmują m.in. tworzenie przeciwciał przeciwko immunogennym kompleksom oksydowanych cząstek LDL i β2 glikoproteinie I (oxLDL/β2GPI), które wpływają na komponent zapalny procesu miażdżycowego [20]. Wydaje się, że podobne znaczenie mają również inne autoprzeciwciała: czynnik reumatoidalny (RF), przeciwciała przeciwko cytrulinowanym peptydom (ACPA), przeciwciała przeciw oxLDL. Znaczenie przypisuje się również subpopulacji komórek o fenotypie CD4+CD28null, których nadekspresja u chorych na RZS związana była ze zwiększeniem grubości kompleksu intima-media (CIMT), dysfunkcją śródbłonka oraz ekspresją receptorów dla cząstek biorących udział w procesie tworzenia zmian miażdżycowych [21]. Współwystępowanie przeciwciał ACPA, wspólnego epitopu HLA-DRB oraz palenie tytoniu znacząco pogarsza rokowanie i zwiększa ryzyko śmierci w następstwie powikłań sercowo-naczyniowych [22]. U chorych na RZS (odnosi się to również do innych zapalnych schorzeń reumatycznych),metodami detekcji wczesnych, subklinicznych zmian miażdżycowych, wykazano upośledzoną funkcję śródbłonka naczyń, zwiększoną sztywność tętnic, nieprawidłową grubość kompleksu intima-media oraz zwapnienia w tętnicach wieńcowych [20]. W odniesieniu do przytoczonych danych należy przypomnieć o wymienionych wcześniej zaleceniach EULAR

dotyczących profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych. Podstawowym problemem wydaje się kontrola aktywności choroby poprzez wdrożenie leczenia modyfikującego, mająca na celu normalizację procesu zapalnego, oraz coroczna ocena chorego pod kątem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i optymalizacja leczenia z wykorzystaniem statyn, inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę oraz inhibitorów receptora angiotensyny II [16]. Rolę procesu zapalnego w patogenezie wczesnej miażdżycy pośrednio potwierdza fakt, że wdrożenie leczenia modyfikującego u chorych na RZS (zarówno w przypadku klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby, jak i leków biologicznych) poprawia rokowanie w aspekcie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [19, 23].

OPTYMALIZACJA TERAPII NLPZ U PACJENTÓW Z CHOROBAMI REUMATYCZNYMI I WSPÓŁISTNIEJĄCYMI CZYNNIKAMI RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO.

W okresie ostatnich kilkunastu lat zmieniło się entuzjastyczne początkowo, wynikające ze zmniejszenia częstości powikłań ze strony przewodu pokarmowego, podejście do selektywnych inhibitorów COX-2 – z uwagi na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych związanych z ich stosowaniem. Konsekwencją było wycofanie z rynku niektórych leków z tej grupy (rofekoksyb, waldekoksyb). Niekorzystny profil działania naczyniowego wykazują jednak także nieselektywne inhibitory cyklooksygenazy. Ze względu na znaczenie NLPZ w terapii zapalnych chorób stawów oraz fakt, że w przypadku niektórych z nich wykazano, iż stanowią one same w sobie czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego – istotne jest indywidualne oszacowanie ryzyka powikłań oraz wybór optymalnej terapii. Wyniki badań wskazują, że stosowanie NLPZ pogarsza bliskie (do 30 dni) i odległe (do roku) rokowanie u chorych z pierwszorazowym incydentem zawału mięśnia sercowego w porównaniu z osobami z zawałem serca, które nie stosowały w tym okresie NLPZ [24]. W populacji stosującej NLPZ (szczególnie rofekoksyb, celekoksyb, diklofenak) obserwowano większą śmiertelność i większą częstość kolejnego incydentu niedokrwienia mięśnia serca w okresie roku. Najmniejszym ryzykiem powikłań obarczone było leczenie naproksenem i ibuprofenem. W populacji chorych po zabiegach pomostowania aortalno-wieńcowego oraz przezskórnej angioplastyki stosowanie wybiórczych inhibitorów COX-2 obarczone było ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych w postaci zawału mięśnia serca, zatrzymania akcji serca, udaru czy zatorowości płucnej [25]. McGettigan i wsp., dokonując systematycznego przeglądu piśmiennictwa, poddali analizie 51 badań obserwacyjnych bez randomizacji (w tym 21 badań kohortowych) pod kątem ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (włączając powikłania ze strony naczyń mózgowych) [1]. Największe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych związane było ze stosowaniem rofekoksybu (OR – 1,45;95% CI 1,33–1,58) i diklofenaku (OR – 1,4; 95% CI 1,27 – 1,55). Najmniejsze ogólne ryzyko powikłań obserwowano w przypadku naproksenu (OR – 1,09; 95%CI 1,02 – 1,16) i ibuprofenu (OR – 1,18; 95% CI 1,11 – 1,25), co potwierdzają również wyniki innych analiz [5]. Naproksen miał najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego, w zakresie wszystkich analizowanych dawek, a ryzyko względne (RR) powikłań naczyniowych było niższe niż dla ibuprofenu. W przypadku wszystkich NLPZ (z wyjątkiem naproksenu) ryzyko powikłań wydaje się zależne od dawki. Istotność statystyczną wykazano w tym względzie dla ibuprofenu, rofekoksybu i diklofenaku. Ibuprofen stosowany w tzw. niższych dawkach (w większości badań dawka < 1200 mg/dobę; wartości progowe ustalane były indywidualnie w przypadku różnych badań) nie wpływał na ryzyko sercowo-naczyniowe. Stosowanie diklofenaku w niskich dawkach (< 100 mg/dobę) powodowało zwiększenie ryzyka o 22%, a dawkach powyżej 100 mg/dobę związane było z dwukrotnie wyższym ryzykiem powikłań [1]. Pomimo względnie niedużych różnic w ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych pomiędzy ibuprofenem a naproksenem autorzy podkreślają, że w przypadku konieczności stosowania NLPZ u chorego obciążonego dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym ostatni z leków – naproksen– wydaje się najkorzystniejszym wyborem z uwagi na mniejsze ryzyko powikłań w analizie porównawczej, niezależność od stosowanej dawki oraz silne hamowanie COX-1. Dane literaturowe dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego w przypadku takich leków, jak piroksykam, meloksykam czy indometacyna, są bardziej ograniczone. Dla meloksykamu ryzyko względne było większe niż dla naproksenu w analizie porównawczej obu leków, nie były to jednak różnice istotne statystycznie (OR – 1,20; 95% CI 1,07–1,33 vs OR – 1,09; 95% CI 1,02–1,16, meloksykam vs naproksen). Dane te uzyskano jednak na podstawie analizy wyników tylko kilku badań klinicznych [1]. Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w przypadku indometacyny było podobne jak w przypadku diklofenaku. Piroksykam

miał profil ryzyka sercowego zbliżony do naproksenu (OR – 1,08; 95% CI 0,91–1,30), jednak ryzyko innych działań niepożądanych ogranicza jego zastosowanie w praktyce. Poza ryzykiem wynikającym ze stosowania konkretnych substancji chemicznych istotny jest również czas trwania terapii. Warto podkreślić, że w przypadku diklofenaku ryzyko to wzrasta od początku terapii, natomiast w przypadku innych leków jest zróżnicowane i znacząco się zwiększa po pewnym czasie od wdrożenia leczenia (od kilku dni do miesiąca po włączeniu leku) [1]. Poszczególne substancje chemiczne z grupy NLPZ wykazują zróżnicowany profil bezpieczeństwa w zależności od rozpatrywanych zdarzeń niepożądanych składających się na ryzyko sercowo-naczyniowe. W analizie 31 badań klinicznych z randomizacją porównujących leki z grupy NLPZ między sobą lub z placebo (w sumie 116 429 pacjentów)wykazano różnice w profilu ryzyka pomiędzy naproksenem, ibuprofenem, diklofenakiem, celekoksybem, etorikoksybem, rofekoksybem i lumirakoksybem [5]. W przypadku naproksenu (RR 0,82), etorikoksybu (RR 0,75) i diklofenaku (RR 0,82) nie wykazano zwiększonego ryzyka zawału mięśnia sercowego w porównaniu z placebo. Największe ryzyko związane było ze stosowaniem rofekoksybu. Wszystkie z siedmiu analizowanych leków zwiększały ryzyko udaru mózgu (w porównaniu z placebo). Wszystkie z wyjątkiem naproksenu zwiększały ponadto ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonu z innych przyczyn (tutaj ryzyko związane było również ze stosowaniem naproksenu). Spośród 31 analizowanych badań 21 dotyczyło populacji osób z RZS (n = 7) lub chorobą zwyrodnieniową stawów (n = 17). W tabeli 1.zestawiono podsumowanie wyników dotyczących ryzyka sercowo-naczyniowego dla poszczególnych NLPZ. Biorąc pod uwagę wyniki dostępnych badań – lekiem najbezpieczniejszym lub, uściślając, obarczonym najmniejszym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych jest naproksen. Z drugiej jednak strony jego stosowanie wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, co niejednokrotnie nakazuje dołączenie IPP. W grupie pacjentów obarczonych dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych bezpośrednio przed zabiegami pomostowania aortalno-wieńcowego, a także do 6 miesięcy po tych zabiegach oraz zabiegach przezskórnej angioplastyki wieńcowej z wszczepieniem stentów nie należy stosować NLPZ [27–29]. W takiej sytuacji można zalecić leki o profilu przeciwbólowym, takie jak paracetamol czy opioidy. Należy dążyć do optymalizacji terapii, polegającej na indywidualnej ocenie ryzyka niepożądanych zdarzeń sercowo-naczynowych u każdego pacjenta, przed planowanym włączeniem NLPZ.

Tabela 1. Ryzyko względne (RR) wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych związane ze stosowaniem poszczególnych NLPZ w porównaniu z osobami niestosującymi tych leków (zmodyfikowane na podstawie McGettigan P, Henry D 2013) [1, 5, 26]

NPZL	Badanie		
	McGettigan, Henry 2006	McGettigan, Henry 2011	Trelle i wsp. 2011
etorikoksyb	-	2,05 (1,45–2,88)	1,53 (0,74–3,17)
rofekoksyb	1,35 (1,15-1,59)	1,45 (1,33–1,59)	1,44 (1,00–1,99)
diklofenak	1,40 (1,16-1,70)	1,40 (1,27–1,55)	1,60 (0,85–2,99)
meloksikam	1,25 (1,00-170)	1,20 (1,07–1,33)	-
ibuprofen	1,07 (0,97-1,18)	1,18 (1,11–1,25)	2,26 (1,11–4,89)
celekoksyb	1,06 (0,91-1,23)	1,17 (1,08–1,27)	1,43 (0,94–2,16)
naproksen	**0,97 (0,87-1,07)**	**1,09 (1,02–1,16)**	**1,22 (0,78–1,93)**
Indometacyna	1,30 (1,07-1,60)	1,30 (1,19–1,41)	-
piroksykam	1,06 (0,7-1,59)	1,08 (0,91–1,30)	-

PODSUMOWANIE.

NPZL mają ugruntowane miejsce wśród leków stosowanych w reumatologii, ponieważ działają zarówno przeciwbólowo, jak i przeciwzapalnie. W schorzeniach reumatycznych to właśnie stan zapalny jest przyczyną dolegliwości bólowych. U osób bez istotnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego wybór leku z grupy NLPZ nie stanowi istotnego problemu. Jednak u pacjentów z chorobami reumatycznymi (zwłaszcza RZS i toczniem układowym), jak wykazano powyżej, ryzyko chorób układu krążenia jest wyższe niż w populacji ogólnej. Obecne są również inne czynniki mogące mieć wpływ na odsetek działań niepożądanych NLPZ. Chory wymaga przewlekłej (wieloletniej) terapii lekami przeciwbólowymi, niekiedy w wysokich dawkach. Niesteroidowe leki przeciwzapalne są elementem terapii wielolekowej. W leczeniu często stosowane są przewlekle glukokortykosteroidy, które zwiększają ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia i dodatkowo ryzyko uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego. Objawy choroby serca mogą być maskowane przez dolegliwości związane z chorobą reumatyczną.

Czy zatem reumatolog powinien unikać stosowania NLPZ u swoich pacjentów?

Na podstawie opinii ekspertów i nielicznych badań obserwacyjnych uważa się, że NLPZ nie zwiększają ryzyka chorób układu krążenia u pacjentów z chorobami reumatycznymi, jednym z możliwych mechanizmów protekcyjnych jest hamowanie procesu zapalnego, który sprzyja występowaniu chorób sercowo-naczyniowych [30]. Zadaniem lekarza reumatologa jest odpowiedni dobór leku dla pacjenta na podstawie rzetelnej oceny czynników ryzyka wystąpienia powikłań, a następnie monitorowanie bezpieczeństwa stosowanego leczenia. Przy wyborze leku należy uwzględnić choroby współistniejące, przewidywany czas leczenia, dawkę leku, wiek chorego, ryzyko sercowo-naczyniowe [30, 31]. Szczególną ostrożność trzeba zachować u pacjentów z niewydolnością serca i w okresie okołooperacyjnym w przypadku pomostowania aortalno-wieńcowego, wówczas należy zastosować terapię alternatywną: opioidy lub paracetamol. W praktyce wybór leku spośród bardzo licznej grupy NLPZ nie jest łatwy. Obecnie nie ma danych w literaturze przemawiających jednoznacznie za preferowaniem określonego leku i to zarówno jeśli chodzi o jego skuteczność, jak i bezpieczeństwo leczenia. Odnośnie do niektórych z leków brakuje wiarygodnych danych z badań klinicznych dotyczących ich bezpieczeństwa lub niekiedy wyniki badań są sprzeczne. Wybór terapii musi być indywidualny dla każdego chorego. Najlepiej stosować jeden lek, w najmniejszej skutecznej dawce przez możliwie najkrótszy czas [31]. Zarówno dawka leku, jak i czas trwania terapii mogą mieć kluczowe znaczenia dla występowania działań niepożądanych (np.: diklofenak, ibuprofen) [1]. Niekiedy dla chorego istotna może być wygoda stosowania leczenia, np. działanie leku przez 24 godziny (np. meloksikam lub leki o przedłużonym uwalnianiu). Należy brać również pod uwagę osobnicze różnice w skuteczności leczenia i w zakresie bezpieczeństwa leku.

W podsumowaniu zwracamy uwagę na kilka zaleceń, które mogą się okazać przydatne w praktyce reumatologicznej:

- u pacjentów z chorobami reumatycznymi i czynnikami ryzyka uszkodzenia błony śluzowej żołądka można stosować nieselektywne NLPZ w połączeniu z IPP lub selektywne NLPZ w połączeniu z IPP [31];
- należy unikać stosowania NLPZ u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku choroby wrzodowej żołądka, w tej grupie można rozważyć leczenie selektywne NLPZ (w połączeniu z IPP) [32];
- u pacjentów przewlekle leczonych warfaryną (lub antagonistami witaminy K) należy unikać stosowania NLPZ ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, u tych chorych – jeżeli ryzyko sercowo- naczyniowe jest niskie – należy rozważyć zastosowanie elektywnych NLPZ (w połączeniu z IPP) [33];
- u chorych leczonych ASA w dawce kardioprotekcyjnej należy się liczyć z interakcjami leków (zwłaszcza ibuprofen), a także uwzględnić zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (zastosować IPP) [10];
- u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lekiem z grupy NLPZ o ajlepszym profilu bezpieczeństwa wydaje się naproksen [26].

PIŚMIENNICTWO

1. McGettigan P & Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. PLoS Med (2013) 10: p. e1001388.
2. Mutschler E, Geisslinger G, Heyo KK i wsp. Farmakologia i toksykologia. Wydanie I polskie pod red. Andrzeja Danysza. Urban & Partner, 2001.
3. Botting RM. Vane's discovery of themechanism of action of aspirin changed our understanding of its clinical pharmacology. Pharmacol Rep (2010) 62: pp. 518-525.
4. Dzielska-Olczak M. Co nowego w niesterydowych lekach przeciwzapalnych? Pol Merkur Lekarski (2007) 23: pp. 454-458.
5. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S i wsp. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ (2011) 342: p. c7086.
6. Amer M, Bead VR, Bathon J i wsp. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: a cautionary tale. Cardiol Rev (2010) 18: pp. 204-212.
7. Snowden S, Nelson R. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in hypertensive patients. Cardiol Rev (2011) 19: pp. 184-191.
8. 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 CareMedicine (ESICM). Eur Heart J (2008) 29: pp. 2388-2442.
9. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA i wsp. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. Proc Natl Acad Sci USA (1999) 96: pp. 272-277.
10. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC i wsp. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. N Engl J Med (2001) 345: pp. 1809-1817.
11. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM i wsp. Inhibition of clinical benefits of aspirin on firstmyocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. Circulation (2003) 108: pp. 1191-1195.
12. CaponeML, SciulliMG, Tacconelli S i wsp. Pharmacodynamic interaction of naproxen with lowdose aspirin in healthy subjects. J Am Coll Cardiol (2005) 45: pp. 1295-1301.
13. Kearney PM, Baigent C, Godwin J i wsp. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Metaanalysis of randomised trials. BMJ (2006) 332: pp. 1302-1308.
14. Schjerning Olsen A, Fosbøl EL, Lindhardsen J i wsp. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. Circulation (2011) 123: pp. 2226-2235.
15. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev (2009) 8: pp. 663-667.
16. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D i wsp. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis (2010) 69: pp. 325-331.
17. PetersMJ, NurmohamedMT. Cardiovascular risk management in rheumatoid arthritis: are we still waiting for the first step?. Arthritis Res Ther (2013) 15: p. 111.
18. Amaya-Amaya J, Sarmiento-Monroy JC,Mantilla R i wsp. Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Immunol Res (2013) [Epub ahead of print].
19. Barbhaiya M, Solomon DH. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: an update on treatment issues. Curr Opin Rheumatol (2013) 25: pp. 317-324.
20. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Doumas M i wsp. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: pathogenesis, diagnosis, and management. J Clin Rheumatol (2012) 18: pp. 422-430.
21. Gerli R, Schillaci G, Giordano A i wsp. CD4+CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. Circulation (2004) 109: pp. 2744-2748.

22. Szekanecz Z, Vegh E, Vansca A i wsp. Vascular rheumatology: atherosclerosis and cardiovascular disease in arthritis. Reumatologia (2012) 50, 4: pp. 336-344.
23. Peters MJ, van Sijl AM, Voskuyl AE, Sattar N, Smulders YM & Nurmohamed MT. The effects of tumor necrosis factor inhibitors on cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. Curr Pharm Des (2012) 18: pp. 1502-1511.
24. Lamberts M, Fosbøl EL, Olsen AS i wsp. Ongoing treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs at time of admission is associated with poorer prognosis in patients with first-time acutemyocardial infarction. Int J Cardiol (2012) [Epub ahead of print].
25. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT i wsp. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. N Engl J Med (2005) 352: pp. 1081-1091.
26. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. PLoS Med (2011) 8: p. e1001098.
27. Whelton A, Gibofsky A. Minimizing cardiovascular complications during the treatment of osteoarthritis. AmJ Ther (2011) 18: pp. 466-476.
28. Taubert KA. Cardiology patient pages. Can patients with cardiovascular disease take nonsteroidal antiinflammatory drugs? Circulation (2008) 117: p. e322-4.
29. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A i wsp. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation (2007) 115: pp. 1634-1642.
30. Scheiman JM, Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. Clin Ther (2010) 32: pp. 667-677.
31. 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: pp. 818-822.
32. Targownik LE, Metge CJ, Leung S, Chateau DG. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterology (2008) 134: pp. 937-944.
33. Knijff-Dutmer EA, Van der Palen J, Schut G, Van de Laar MA. The influence of cyclo-oxygenase specificity of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bleeding complications in concomitant coumarine users. QJM (2003) 96: pp. 513-520.