



Fot. iStockphoto.com

Marta Madej

## Projekt SOS – ryzyko powikłań ze strony układu pokarmowego oraz sercowo-naczyniowego związane ze stosowaniem NLPZ

Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

**S**tosowanie tradycyjnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) poprzez hamowanie enzymu cyklooksygenazy 1 (COX-1) związane jest z 3–5-krotnie zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego w postaci m.in. krwawienia czy perforacji. Wybiórcze inhibitory COX-2 cechuje istotnie mniejsze ryzyko działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, jednak niektóre z tej grupy leków zostały wycofane ze względu na związek ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Niesteroidowe leki przeciwzapalne stanowią jedną z najczęściej ordynowanych grup leków, stąd następstwa ich stosowania mają znaczący wpływ na szeroko pojęte zdrowie publiczne.

W 2008 r. w ramach Siódmego Programu Ramowego Unii Europejskiej powstał międzynarodowy projekt badawczy o akronimie SOS [*the Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project*] mający na celu rzetelną ocenę ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego oraz ryzyka sercowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem NLPZ. Projekt ten, oparty na modelu statystycznym i decyzyjnym, ma stanowić narzędzie ułatwiające podejmowanie decyzji terapeutycznych oraz podstawę dla regulacji ogólnych. Źródło danych dla SOS stanowiły metaanalizy opublikowanych badań klinicznych oraz danych epidemiologicznych, a tak-

że nowe wyniki badań epidemiologicznych oparte na analizie kilku baz danych pochodzących z krajów europejskich. Projekt SOS jest jednym z pierwszych tak dużych przedsięwzięć dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków ze względu na swoją skalę, źródło pochodzenia danych oraz współpracę z Europejską Agencją Leków (*The European Medicines Agency* – EMA). Celem badania była ocena ryzyka związanego z wystąpieniem ostrego zespołu wieńcowego, niewydolności serca, udaru niedokrwiennego mózgu oraz powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego w odniesieniu do poszczególnych NLPZ, z uwzględnieniem dawki NLPZ, innych stosowanych leków czy schorzeń współistniejących.

Jak wskazują metaanalizy, najwięcej danych odnośnie do bezpieczeństwa stosowania poszczególnych NLPZ dotyczy powikłań ze strony przewodu pokarmowego, co pozwoliło na porównanie bezpieczeństwa kilkunastu substancji czynnych. Rezultatem jest wykazanie zróżnicowanego ryzyka względnego (*relative risk* – RR) dla poszczególnych leków. Dane pochodzące z metaanalizy 28 badań klinicznych wykazały, że najmniejsze ryzyko działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (RR < 2,0) obserwowano w przypadku aceklufenaku (RR 1,4), celekoksybu (RR 1,5) i ibuprofenu (RR 1,8), a największe (RR > 7,0) dla piroksydamu (RR 7,4),

ketorolaku (RR 11,5), oraz azapropazonu (RR 18,5). Pośrednie ryzyko względne (wartości RR pomiędzy 2,3 a 4,4) wykazano dla następujących: rofekoksyb, sulindak, diklofenak, meloksykam, nimesulid, ketoprofen, tenoksikam, naproksen, indometacyna, diflunisal. Zaobserwowano ponadto, że przyjmowanie NLPZ w dużych dawkach dobowych związane było z 2–3-krotnym wzrostem ryzyka (RR) względem stosowania dawek małych lub średnich. Z przedstawionych danych wynika, że ryzyko działań niepożądanych przy stosowaniu ibuprofenu w dużych dawkach (punkt odcięcia zdefiniowany w różnych badaniach dla dawki > 1200–2400 mg/dobę) jest zbliżone do obserwowanego przy stosowaniu diklofenaku w dużych dawkach (dla większości badań > 100 mg/dobę). Wyjątek stanowił celekoksyb, w przypadku którego nie stwierdzono istotnej zależności RR od dawki. Dostępne dane nie pozwoliły na wiarygodną ocenę wpływu czasu trwania terapii czy stosowania leków gastroprotektcyjnych na ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego.

Analiza ryzyka powikłań w postaci udaru mózgu (niezależnie od typu) wykazała zbliżone ryzyko związane ze stosowaniem naproksenu, ibuprofenu i celekoksybu (RR 1,1–1,2). Wyższe ryzyko obserwowano w przypadku rofekoksybu (RR 1,64) oraz diklofenaku (RR 1,27).

Metaanaliza danych pochodzących z 25 badań klinicznych (ponad 160 tys. epizodów ostrego zespołu wieńcowego – OZW) wskazuje, że za wyjątkiem naproksenu, ryzyko wystąpienia OZW znacząco wzrasta przy stosowaniu wszystkich NLPZ w dużych dawkach oraz u osób z wcześniejszym wywiadem choroby serca. Badaną populację stanowili chorzy

z niskim/umiarkowanym oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zależnie od poprzedzającego wywiadu kardiologicznego. Dla diklofenaku (RR 1,38) i rofekoksybu (RR 1,34) ryzyko to jest zwiększone niezależnie od stosowanej dawki. W 2004 r. ostatni z leków – rofekoksyb, z uwagi na zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, został wycofany z rynku. W przypadku diklofenaku, znaczenie ryzyka podkreśla EMA w swoim stanowisku dotyczącym przeciwwskazań do stosowania leku u chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Najniższe wartości RR dla powikłań sercowo-naczyniowych obserwowano w przypadku naproksenu (RR 1,06), który należy traktować jako lek z wyboru u chorych obciążonych kardiologicznie. Warto przypomnieć, że NLPZ wchodzi w interakcje z lekami kardiologicznymi stosowanymi przez chorych obciążonych schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, zmniejszając często skuteczność tych ostatnich oraz powodując zwiększenie ryzyka działań niepożądanych.

Coraz więcej danych przemawia za niekorzystną interakcją niektórych NLPZ ze stosowanym w ramach profilaktyki sercowo-naczyniowej kwasem acetylosalicylowym (ASA). Wyniki badań eksperymentalnych wskazują na zależną od właściwości chemicznych cząsteczki NLPZ zdolność wpływu na przeciwplatełkową aktywność ASA, poprzez oddziaływanie z enzymem COX-1. Na modelu doświadczalnym wykazano, że między innymi celekoksyb, ibuprofen, naproksen, nimesulid oraz piroksybam w znaczący sposób wpływają na aktywność przeciwplatełkową ASA, zmniejszając jego działanie. Efektu tego nie wykazują natomiast diklofenak, ketorolak oraz acetaminofen (paracetamol).

### Piśmiennictwo

1. [www.sos-nsaids-project.org](http://www.sos-nsaids-project.org).
2. 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.
3. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B i wsp. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 559-570.
4. Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, Saxena AK. Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol* 2013; 721: 215-224.

Piotr Wiland

# Komentarz do wyników międzynarodowego projektu badawczego SOS w aspekcie ryzyka powikłań narządowych

Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Wrocław

**N**iesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są jednymi z najczęściej stosowanych leków. Wielu chorych, szczególnie tych z dolegliwościami stawowymi, przyjmuje te leki niemal codziennie przez wiele lat. Szacuje się, że NLPZ stanowią ok. 2,5% wszystkich płatnych recept. Najczęściej stosowanym lekiem na świecie wśród NLPZ jest diklofenak.

Stosowanie NLPZ jest obarczone występowaniem objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, układu krążenia oraz nerek, co sprawia, że przy podejmowaniu decyzji o ich podawaniu istotne jest rozważenie potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych. Podejmowane są również działania na rzecz wprowadzania nowych, bardziej bezpiecznych leków z grupy NLPZ. Opublikowano też szereg opracowań dotyczących oceny bezpieczeństwa NLPZ na dużej grupie chorych.

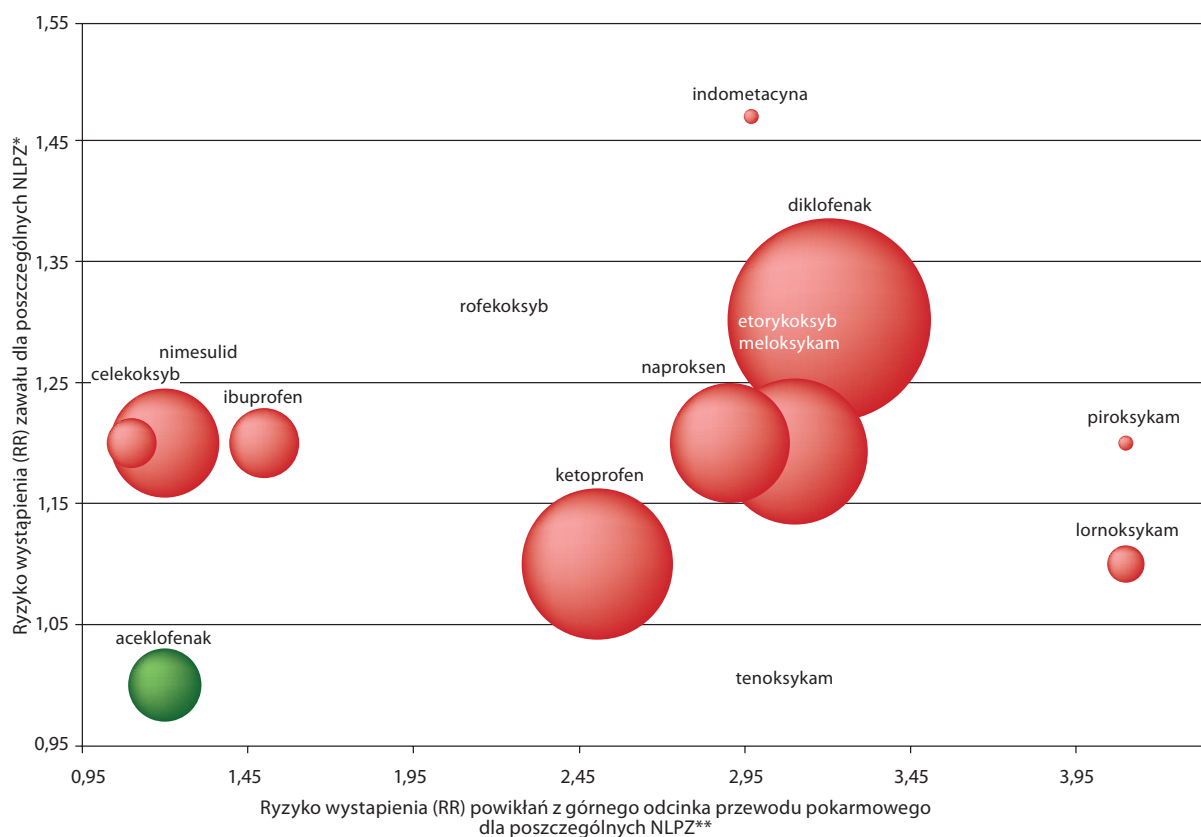
Jednym z takich działań próbujących zobiektywizować ocenę ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego, jak również ryzyka sercowo-naczyniowego, jest międzynarodowy projekt badawczy SOS [*the Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Projekt*], który powstał w ramach Siódmego Programu Unii Europejskiej [1]. Porównywano w nim kilkanaście leków z grupy NLPZ, wśród których najkorzystniej wypadły w aspekcie bezpieczeństwa ze strony przewodu pokarmowego aceklofenak, celekoksyb oraz ibuprofen. W tym badaniu odnotowano również dość istotny wpływ większych dawek NLPZ na ryzyko wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego, szczególnie w przypadku ibuprofenu.

Dość powszechną praktyką jest jednoczesne podawanie NLPZ z inhibitorami pompy protonowej, co w potocznym przekonaniu ma zmniejszać częstość występowania owrzodzeń przewodu pokarmowego. Przeczą temu wyniki badań chorych poddanych obserwacji enteroskopowej z użyciem kapsułki, kiedy jednocześnie podawano diklofenak

czy naproksen z omeprazolem. Wśród tych chorych odnotowano dość często nadżerki i owrzodzenia w jelicie cienkim. Przyjmuje się, że te niekorzystne zjawiska wynikają z zaburzeń mikroflory jelitowej – u tych chorych obserwuje się zwiększoną kolonizację jelita cienkiego bakteriami Gram-ujemnymi oraz zmiany w ich barierze jelitowej. Stąd też nie zaleca się rutynowego podawania inhibitorów pompy protonowej przy stosowaniu NLPZ u chorych bez znaczącego ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Dla tych chorych racjonalne jest dobieranie bezpiecznego leku z grupy NLPZ, do których oprócz celekoksybu w świetle badań SOS zalicza się aceklofenak.

Aceklofenak należy wraz z diklofenakiem do pochodnych kwasu fenylooctowego. Jego krótki biologiczny okres półtrwania sprawia, że z jednej strony nie ma długiego okresu oddziaływania na przewód pokarmowy, a z drugiej strony przenika do płynu maziowego. Wielokierunkowe działanie aceklofenaku upatruje się w również w działaniu przeciwzapalnym jego metabolitów. Oprócz podstawowego mechanizmu wspólnego dla większości NLPZ, jakim jest hamowanie tworzenia metabolitów kwasu arachidonowego, aceklofenak wpływa też hamująco na mediatory stanu zapalnego błony maziowej, jak interleukinę-1/β, interleukinę 6 czy czynnik martwicy nowotworów. Godny podkreślenia jest również wielokierunkowy wpływ podawania leku na ochronę chrząstki zarówno poprzez stymulację syntezy glikozoaminoglikanów i hialuronianu, jak i hamowanie syntezy metaloproteinaz i tlenu azotu.

Ryzyko sercowo-naczyniowe, które istnieje u osób pobierających NLPZ, jest szczególnie istotne klinicznie ze względu na dość powszechne ich stosowanie w populacji, w tym u osób starszych, u których już stwierdza się współistniejące choroby sercowo-naczyniowe. W rozważaniach dotyczących wpływu NLPZ na układ krążenia należy zwrócić uwagę, że



\* Ryzyko względne na podstawie danych populacji 8,9 mln osób i 79 553 przypadków zawału serca [SOS Final Report: [http://cordis.europa.eu/result/rcn/54210\\_en.html](http://cordis.europa.eu/result/rcn/54210_en.html)]

\*\* Ryzyko wystąpienia (RR) powikłań z górnego odcinka przewodu pokarmowego dla poszczególnych NLPZ [SOS Final Report: [http://cordis.europa.eu/result/rcn/54210\\_en.html](http://cordis.europa.eu/result/rcn/54210_en.html)]

Pola obrazują wielkość sprzedaży ilościowej poszczególnych molekuł w okresie VI 2016–VI 2017 wg IMS Health Data 06/2017

**Ryc. 1.** Ryzyko wystąpienia powikłań z górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego dla poszczególnych NLPZ

podawane są często przewlekłe u chorych z zapaleniem stawów, gdzie już samo zapalenie stanowi istotny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. W wielu analizach podkreśla się naproksen nie ma wpływu na zwiększenie tego ryzyka, ale dotyczy to przede wszystkim mniejszych dawek tego leku. Niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym wykazującym jedno z najmniejszych RR (ryzyko względne – *relative risk*) pod względem wystąpienia zawału mięśnia serca okazał się aceklofenak (1,02 dla aceklofenaku vs 1,19 dla naproksenu i 1,31 dla diklofenaku). Podobnie korzystną sytuację w przypadku aceklofenaku obserwowano odnośnie do ryzyka hospitalizacji spowodowanych wystąpieniem niewydolności krążenia (0,97 vs 1,18 dla naproksenu vs 1,21 dla diklofenaku).

Oprócz objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego czy układu krążenia przy podawaniu NLPZ nie należy lekceważyć pogorszenia funkcji nerek, w tym wystąpienia ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek. Obecnie nie jest możliwe uszeregowanie leków z grupy NLPZ pod względem ich niekorzystnego wpływu na nerki, gdyż badań

porównawczych jest bardzo mało. Każdy lek z grupy NLPZ może potencjalnie wywołać niewydolność nerek, przynajmniej o charakterze ostrym. Zastąpienie NLPZ innymi lekami przeciwbólowymi, np. paracetamolem, nie zmniejsza ryzyka pogorszenia czynności nerek. Dlatego też bardziej istotne są działania zmniejszające ryzyko pojawienia się zmian nerkowych, zwłaszcza zachowanie szczególnej ostrożności przy jednoczesnym podawaniu NLPZ z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę, blokerami receptorów angiotensyny, lekami moczopędnymi i aminoglikozydami. Ostra niewydolność nerek wywołana stosowaniem NLPZ może mieć charakter odwracalny – częściej dochodzi u chorych, którzy stosują te leki przez długi okres i w większych dawkach.

#### Piśmiennictwo

- [http://cordis.europa.eu/publication/rcn/14115\\_en.html](http://cordis.europa.eu/publication/rcn/14115_en.html).
- Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Non-steroidal Antiinflammatory Drugs; An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci* 2013; 16: 821-847.



Grażyna Rydzewska

## Komentarz dotyczący krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych (NLPZ)

Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa  
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

**K**rwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOOP) wciąż stanowi bardzo istotny interdyscyplinarny problem medyczny, zarówno dla internistów, gastroenterologów, jak i chirurgów. Główną przyczyną krwawień są krwawienia nieżylakowe, a wśród nich owrzodzenia żołądka i dwunastnicy, ze zmniejszającą się liczbą owrzodzeń trawiennych, natomiast wzrastającą liczbą uszkodzeń po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych (NLPZ). Śmiertelność w przypadku występowania ostrego krwawienia z GOPP jest niestety, mimo postępu technologii endoskopii przewodu pokarmowego, a także intensywnej terapii, względnie stała w ostatnich latach i wynosi 6–11%. Uważa się, że przyczyną jest starzenie się społeczeństwa i występowanie krwawień u osób z licznymi obciążeniami sercowo-naczyniowymi. W tej samej grupie pacjentów występuje też problem stosowania wielu leków, w tym także leków przeciwplatek, które mogą nasilać uszkadzające działanie NLPZ.

Poprawa sposobu leczenia krwawień z GOPP, wynikająca nie tylko z zaawansowania technologicznego i możliwości endoskopii, lecz także z przestrzegania w ośrodkach leczących jednakowych, ustalonych przez ekspertów protokołów postępowania farmakologicznego i endoskopowego [1], to jedna strona

walki o poprawę losów tych pacjentów, po drugiej stronie natomiast zawsze stoi próba zmniejszenia potencjalnych czynników ryzyka, do jakich należy stosowanie NLPZ.

Stosowanie NLPZ hamujących aktywność enzymu cyklooksigenazy 1 (COX-1) związane jest z 3–5-krotnie zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego w postaci m.in. krwawienia czy perforacji. Wybiórcze inhibitory COX-2 cechuje istotnie mniejsze ryzyko działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego, jednak niektóre z tej grupy leków zostały wycofane ze względu na związek ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Dodatkowym elementem terapii lekami z grupy NLPZ jest ich szeroka dostępność nie tylko w aptekach, lecz także na rynku pozaaptecznym, co sprawia, iż stosowanie tych preparatów wykracza często poza granice rekomendacji lekarskich i generuje niewątpliwie wysokie koszty społeczne leczenia ewentualnych powikłań zarówno samoleczenia, jak i leczenia pod kontrolą lekarza.

Dlatego warto zwracać uwagę także na różnice w bezpieczeństwie stosowania NLPZ i sugerować stosowanie preparatów o największym bezpieczeństwie. Badanie SOS [*the Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project*] ocenia zarówno

objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, jak i ryzyko sercowo-naczyniowe związane ze stosowaniem NLPZ. Głównym celem badania była ocena ryzyka związanego z wystąpieniem ostrego zespołu wieńcowego, niewydolności serca, udaru niedokrwiennego mózgu oraz powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego w odniesieniu do poszczególnych NLPZ, z uwzględnieniem dawki NLPZ, innych stosowanych leków czy schorzeń współistniejących.

Przedstawione dane, oparte na metaanalizie 28 badań, wykazały najmniejsze ryzyko działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w przypadku stosowania aceklofenaku (RR 1,4) w porównaniu z 1,8 dla powszechnie uznanego za stosunkowo bezpieczny ibuprofenu czy 7,4 dla piroksyjamu. Jeśli chodzi o przewód pokarmowy, należy również zwrócić uwagę na dodatkowe działanie addycyjne w przypadku jednoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego.

Podsumowując – stosowanie leków z grupy NLPZ jest powszechne w społeczeństwie, zarówno w samoleczeniu, gdzie najczęściej preparaty stosowane są krócej, jak i w leczeniu wielu przewlekłych chorób zapalnych, np. reumatologicznych, gdzie leczenie najczęściej jest dłuższe. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na jednoczesne stosowanie, szczególnie w przypadku pacjentów starszych, leków przeciwplatek i przeciwkrzepliwych zwiększających ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego. W grupie pacjentów starszych nakłada się poza tym wiele innych czynników ryzyka, jak chociażby współistniejące choroby przewlekłe, mogące wpływać na ryzyko krwawienia zarówno z górnego, jak i dolnego odcinka przewodu pokarmowego, oraz częstsze występowanie choroby uchyłkowej, sprzyjającej krwawieniu z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Dlatego też szczególnie w grupie chorych po 60. roku życia wskazana jest ostrożność przy dobieraniu odpowiedniego NLPZ i w tym przypadku aceklofenak może być zalecanym wyborem. Dobra tolerancja leku, stosunkowo najmniejsza

liczba działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, przekładające się często na dobrą współpracę pacjenta (*compliance*) to dodatkowe zalety aceklofenaku.

Aby zmniejszyć potencjalne niekorzystne efekty działania NLPZ w obrębie przewodu pokarmowego, w przypadku konieczności stosowania tych leków przewlekłe, gastroenterolog będzie rekomendował:

1. Stosowanie inhibitorów pompy protonowej u wszystkich pacjentów z czynnikami ryzyka krwawienia z GOOP [2]:
    - a) wywiad choroby wrzodowej,
    - b) wywiad krwawienia z przewodu pokarmowego w przeszłości,
    - c) podwójne leczenie przeciwplatekowe (kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel),
    - d) leczenie przeciwzakrzepowe skojarzone z leczeniem przeciwplatekowym (terapia skojarzona, lek przeciwplatekowy i lek przeciwzakrzepowy lub potrójna terapia dwoma lekami przeciwplatekowymi i lekiem przeciwzakrzepowym),
    - e) inne osoby ze współistnieniem co najmniej 2 spośród następujących czynników ryzyka: 60 lat i więcej, leczenie glikokortykosteroidami, objawy dyspepsji lub choroby refluksowej przełyku.
  2. Stosowanie najmniejszych możliwych dawek NLPZ.
  3. Wybieranie leków o najmniejszym potencjale uszkadzającym błonę śluzową przewodu pokarmowego.
- Prewencyjne stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej w małych dawkach (połowa dawki standardowej) rekomenduje się tak długo, jak długo przyjmowane są NLPZ, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lekami przeciwplatekowymi. Należy również pamiętać o badaniu obecności infekcji *Helicobacter pylori* i leczeniu eradykacyjnym przed zastosowaniem w dłuższej terapii leków z grupy NLPZ.

### Piśmiennictwo

1. Marek R, Baniukiewicz A, Wallner G, Rydzewska G, Dąbrowski A (Grupa robocza konsultanta krajowego w dziedzinie gastroenterologii). Wytyczne postępowania w krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego pochodzenia nieżyłkowego. Prz Gastroenterol 2008; 3, 1-22.
2. Imiela J, Opolski G, Rydzewska G, Baczevska-Mazurkiewicz D, Małecki R, Filipiak KJ. Position paper of the working group of three Polish national consultants in internal medicine, gastroenterology, and cardiology on prevention of gastrointestinal complications during antiplatelet treatment. Pol Arch Med Wewn 2009; 119: 347-348.