

Czy istnieją bezpieczne dla serca niesteroidowe leki przeciwzapalne? Praktyczne wnioski z badania PRECISION

Are there non-steroidal anti-inflammatory drugs safe for the heart?
Practical implications from PRECISION Trial

dr n. med. Jerzy Tyszkiewicz, dr n. med. Marcin Szulc,
prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny,
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong

WSTĘP

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należą do najczęściej stosowanych na świecie preparatów, zarówno z przepisu lekarza (w wielu schorzeniach układu ruchu), jak i samodzielnie przez pacjentów (jako dostępne bez recepty środki przeciwbólowe). Ponadto kwas acetylosalicylowy i niektóre NLPZ (sulindak, celekoksyb, rofekoksyb) zmniejszają ryzyko raka jelita grubego [1].

NLPZ hamują aktywność cyklooksygenaz (COX) – kluczowych enzymów szlaku wytwarzania podstawowych tkankowych mediatorów zapalenia i bólu, jakimi są prostaglandyny. Jednocześnie w przewodzie pokarmowym prostaglandyny powstające pod wpływem COX działają ochronnie na błonę śluzową. Istnieją dwie podstawowe izoformy COX. Działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne wiąże się z typem 2, natomiast ochrona przewodu pokarmowego – z typem 1 enzymu.

Aktywność COX-2 w tkankach najczęściej pozostaje niewielka, ale ulega stymulacji pod wpływem cytokin prozapalnych i niektórych czynników wzrostowych, w tym pojawiających się w przebiegu rozwoju blaszki miażdżycowej i zapalnych zmian w stawach oraz w niedokrwionych tkankach i komórkach nowotworowych. COX-2

ulega ekspresji w komórkach śródbłonna pod wpływem siły ścinającej płynącej krwi (*shear stress*). Aktywność COX-2 powoduje wytwarzanie prostacykliny, która chroni komórki śródbłonna przed działaniem siły ścinającej, ma działanie naczyniorozszerzające, hamuje proliferację komórek mięśni gładkich i przeciwdziała agregacji płytek na powierzchni endotelium. Płytki krwi zawierają jedynie izoformę COX-1, która przekształca kwas arachidonowy w tromboksan – związek o silnych właściwościach naczyniokurczących i mogący wywoływać agregację płytek.

KARDIOTOKSYCZNOŚĆ SELEKTYWNYCH INHIBITORÓW COX-2

Pod koniec ubiegłego milenium do praktyki zostały wprowadzone selektywne inhibitory COX-2 (koksyby), które miały nie działać toksycznie na przewód pokarmowy. Jednak w 2004 r. rofekoksyb – pierwszy i najczęściej przepisywany preparat z tej grupy – został wycofany z użycia, ponieważ stwierdzono, że zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe. Podobny zarzut wysunięto wobec innych przedstawicieli tej grupy, co w wielu krajach doprowadziło do ich usunięcia z rynku (lumirakoksyb, waldokoksyb) lub znacznego ograniczenia stosowania (etorikoksyb, parekoksyb).

Uważa się, że kardiotoksyczność koksycybów wynika z blokowania aktywności COX-2 w śródbłonku, co z kolei hamuje wytwarzanie działających ochronnie na ściany naczyń prostaglandyn przy jednoczesnym braku wpływu na powstawanie prozakrzepowych tromboksanów w płytkach. W badaniach klinicznych stosowanie koksycybów wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania choroby niedokrwiennej i niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego oraz udaru. Dostępne dane wskazują na zwiększenie ryzyka zaburzeń rytmu serca w trakcie podawania rofekoksybu, jednak takich obserwacji nie poczyniono w odniesieniu do pozostałych inhibitorów COX-2.

Sugeruje się, że ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych wzrasta wraz z powinowactwem leku do izoformy COX-2, chociaż ich częstość zależy też od innych typowych dla NLPZ działań niepożądanych, takich jak zwiększenie ciśnienia tętniczego czy uszkodzenia nerek. Kardiotoksyczność zwiększa się wraz z dawką leku i dlatego jedyny stosowany w praktyce inhibitor COX-2 – celekoksyb – powinien być podawany przewlekle w dawce nie większej niż 200 mg/24 h [2].

KARDIOTOKSYCZNOŚĆ NIESELEKTYWNYCH NLPZ

Zdecydowana większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem NLPZ wynika z ich podstawowego mechanizmu działania, czyli hamowania cyklooksygenazy. Jako grupa nieselektywne NLPZ są substancjami o różnorodnej budowie chemicznej i odmiennych powinowactwach do izoform COX-1 i COX-2. Często stosowany podział tej grupy oparty na sile wiązania z poszczególnymi wariantami enzymu wyróżnia jeszcze grupę wybiórczych inhibitorów COX-2, które w mniejszym stopniu hamują COX-1 (zalicza się do nich meloksykam i nimesulid). W naszym kraju najczęściej stosowane są pochodne kwasu arylopropionowego (ibuprofen, naproksen, ketoprofen), mające większe powinowactwo do COX-1, i pochodna kwasu arylooctowego (diklofenak), w większym stopniu hamująca COX-2 niż COX-1.

Należy jednak zaznaczyć, że nie istnieją leki o absolutnej swoistości wobec tylko jednej formy cyklooksygenazy. W dużych dawkach nawet preparaty wysoce selektywne wobec COX-2 hamują również izoformę COX-1. W przypadku niektórych preparatów selektywność wobec poszczególnych izoform zmienia się w zależności od

czasu od przyjęcia. Bezpośrednio po podaniu diklofenak osiąga wysokie stężenie we krwi i hamuje COX-2 w większym stopniu niż COX-1, jednak wraz z obniżaniem się stężenia efekt hamowania COX-1 ustępuje, natomiast utrzymuje się blokada COX-2.

Dane o kardiotoksyczności „klasycznych” NLPZ pochodzą z badań klinicznych i rejestrów. Należy zaznaczyć, że w badaniach stosowano jedynie kilka spośród wielu preparatów z tej grupy, ponadto zwykle były one podawane dłużej i niejednokrotnie z innych wskazań niż NLPZ przyjmowane w codziennej praktyce. W tym drugim przypadku leki zwykle są przyjmowane krócej, a podstawowym wskazaniem jest ból ostry [2].

W jednym z pierwszych opracowań, które obejmowało 138 randomizowanych badań klinicznych ze 145 373 pacjentami, wykazano, że stosowanie koksycybów, podobnie jak diklofenaku w dużej dawce, wiązało się ze zwiększeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, zwłaszcza zawału serca, zjawiska tego nie stwierdzano zaś u przyjmujących naproksen [3]. Podobne wnioski płyną z innej metaanalizy, która uwzględniła jedynie 31 dużych badań obejmujących 116 429 chorych.

Największa z opublikowanych dotychczas metaanaliz uwzględniła 280 badań porównawczych z placebo (124 513 pacjentów) i 474 badania z innymi NLPZ w grupie kontrolnej (229 296 chorych). Także jej wyniki wskazują, że diklofenak i duże dawki ibuprofenu zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe w stopniu porównywalnym z koksycybami, a naproksen jest pod tym względem dość bezpieczny [4].

Liczne badania obserwacyjne zostały podsumowane w kilku metaanalizach. Największa z nich zebrała 21 badań z udziałem ponad 2,7 mln pacjentów przyjmujących różne NLPZ oraz 30 badań z grupami kontrolnymi. Liczba wszystkich zarejestrowanych powikłań sercowo-naczyniowych wyniosła w niej 184 946. Metaanaliza ta potwierdziła też, że koksycyby i diklofenak zwiększają ich ryzyko, natomiast stosowanie ibuprofenu i naproksenu wiąże się z najniższym zagrożeniem. Wzrost ryzyka dotyczył zarówno pacjentów z wywiadem chorób układu krążenia, jak i osób bez wcześniejszych powikłań sercowo-naczyniowych. Cytowana analiza wykazała, że NLPZ zwiększają także ryzyko wystąpienia migotania przedsionków [5].

Niedawno ukazało się kolejne opracowanie oparte na danych rejestrowych z 4 krajów (Holandii, Włoch, Niemiec i Wielkiej Brytanii), w którym zebrano informacje o 37 mln pacjentów obserwowanych pomiędzy 1999 a 2010 r. Autorzy skupili się na ryzyku wystąpienia niewydolności serca, którą stwierdzono u 92 163 osób z rejestru, i wykazali większą o 19% częstość hospitalizacji z tego powodu u przyjmujących NLPZ. Najbardziej nasilenie objawów niewydolności serca występowało u przyjmujących naproksen i ketoprofen [6].

INTERAKCJA MIĘDZY KWASEM ACETYLOSALICYLOWYM A NLPZ

Małe dawki kwasu acetylosalicylowego są podstawą prewencji wtórnej chorób układu krążenia, bywają także zalecane pacjentom wysokiego ryzyka w ramach prewencji pierwotnej. Kwas acetylosalicylowy ponad 100 razy silniej hamuje COX-1 niż COX-2, co wynika z nieodwracalnej zmiany aktywnego miejsca enzymu. W ten sposób pod wpływem kwasu acetylosalicylowego zostaje trwale upośledzona zdolność płytek krwi do agregacji. Jeśli miejsce aktywne cyklooksigenazy w płytce jest połączone z NLPZ, to nie dochodzi do zablokowania enzymu przez kwas acetylosalicylowy. Ponieważ NLPZ blokują miejsce wiążące w sposób odwracalny, istnieje możliwość, że łączne stosowanie tych leków z kwasem acetylosalicylowym osłabi antyagregacyjne działanie tego ostatniego. Mechanizm przedstawiono na rycinie 1.

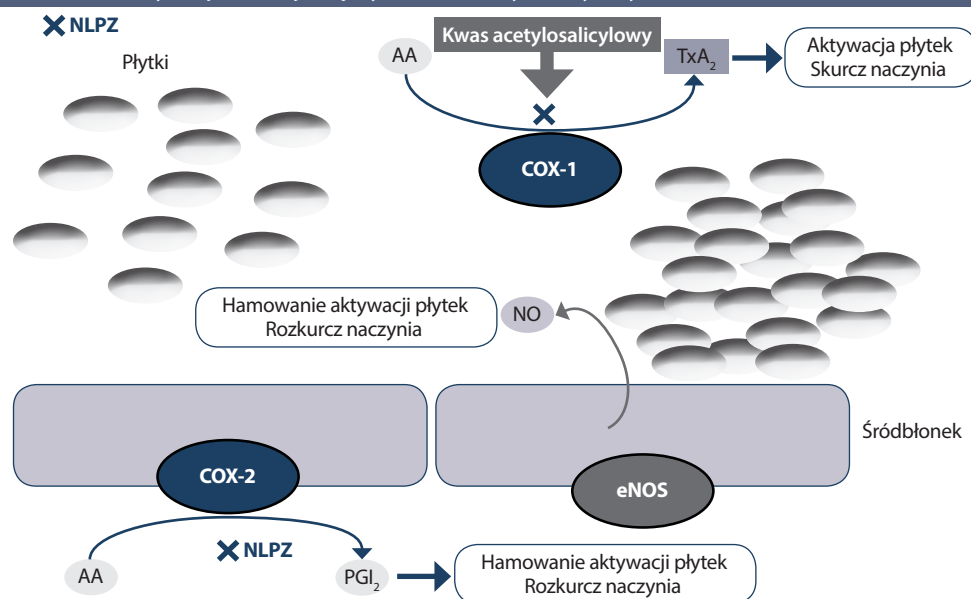
Istnienie takiej niekorzystnej interakcji wykazano w badaniach *in vitro*. Agregacja płytek pobranych od przyjmujących NLPZ nie ulegała zahamowaniu w obecności kwasu acetylosalicylowego. Mechanizm ten może mieć znaczenie praktyczne.

W *Physicians' Health Study* u badanych, którzy przyjmowali NLPZ łącznie z kwasem acetylosalicylowym dłużej niż przez 60 dni w roku, występowało ponaddwukrotnie zwiększone ryzyko wystąpienia zawału, podczas gdy u stosujących wyłącznie kwas acetylosalicylowy było ono mniejsze o 44% niż w grupie placebo [7]. Co ciekawe, dostępne dane sugerują, że niekorzystna interakcja nie występuje między kwasem acetylosalicylowym a ketoprofenem [8].

NLPZ A RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE: STANOWISKO EKSPERTÓW

Agencje regulujące i nadzorujące stosowanie i bezpieczeństwo leków (FDA, *Food and Drug Administration*; EMA, *European Medicines Agency*) podkreślają, że ryzyko zależy od dawki oraz czasu przyjmowania NLPZ, dlatego zalecają jak najkrótsze stosowanie jak najmniejszych dawek. Grupa ekspertów AHA (*American Heart Association*) podkreśla, że jako środki przeciwbólowe nie powinny one być stosowane dłużej niż przez 10 dni. Za leki szczególnie niebezpieczne uważa się koksyby oraz ibuprofen i diklofenak podawany w dużych dawkach. NLPZ po-

Rycina 1. Mechanizm niekorzystnej interakcji między kwasem acetylosalicylowym a NLPZ.



NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; COX – cyklooksigenaza; AA – kwas arachidonowy; PGI₂ – prostacyklina; NO – tlenek azotu; TxA₂ – tromboksan.

winien zostać przyjęty co najmniej 2 h przed kwasem acetylosalicylowym, aby uniknąć niekorzystnej interakcji [2].

BADANIE PRECISION: OSTATECZNA ODPOWIEDŹ NA TEMAT BEZPIECZEŃSTWA NLPZ?

Celekoksyb – selektywny inhibitor COX-2 – charakteryzuje się rzadszym wywoływaniem powikłań ze strony przewodu pokarmowego niż nieselektywne NLPZ. Jednocześnie sugeruje się, że zwiększa on ryzyko sercowo-naczyniowe tylko wówczas, gdy jest stosowany w dawkach większych niż zalecane.

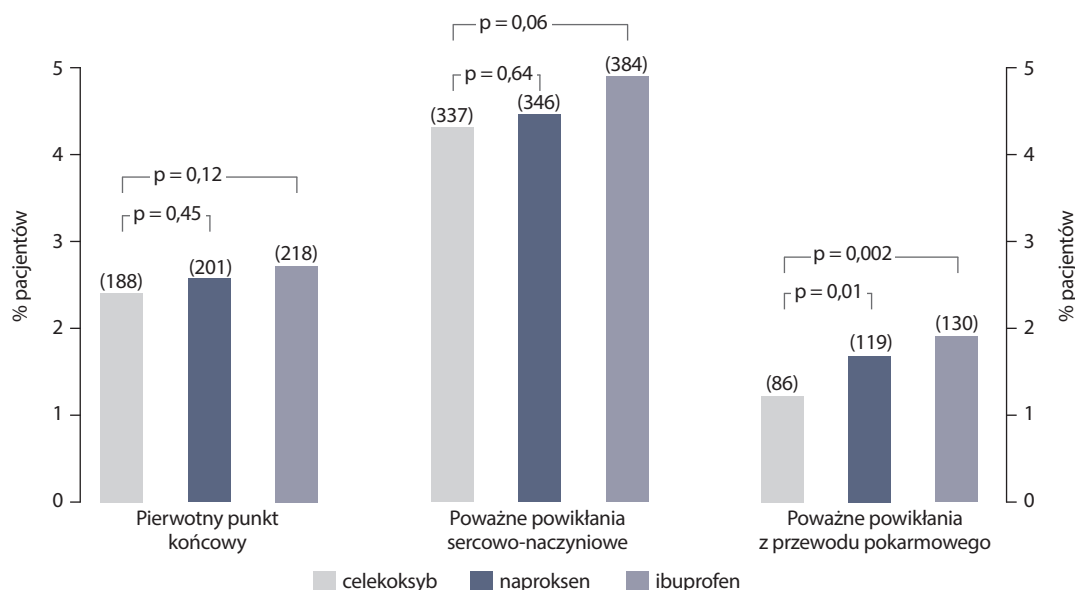
Celem badania PRECISION (*Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen*) była ocena częstości występowania powikłań ze strony układu krążenia, przewodu pokarmowego i nerek u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wymagających długotrwałego stosowania NLPZ z powodu reumatoidalnego zapalenia lub zmian zwyrodnieniowych stawów. Bezpośrednio porównano 3 leki: celekoksyb, naproksen i ibuprofen. Według założeń badanie miało wykazać lub obalić hipotezę, że celekoksyb jest lekiem nie gorszym (*non-inferior*) niż 2 pozostałe NLPZ [9].

W badaniu udział wzięło łącznie 24 081 pacjentów, których losowo przydzielono do przyjmowania celekoksybu (średnia dawka dobową 209 ± 37 mg), naproksenu (852

± 103 mg) lub ibuprofenu (2045 ± 246 mg) przez średnio $20,3 \pm 16$ miesięcy. W trakcie obserwacji 68,8% chorych zaprzestało przyjmowania badanych leków. Pierwotnym punktem końcowym uwzględnionym w badaniu był zgon sercowo-naczyniowy, zgon z powodu powikłań krwotocznych i zawał lub udar niezakończony zgonem. Analiza wyników oparta na zamiarze leczenia (*intention-to-treat*) nie wykazała różnic między badanymi NLPZ ani w odniesieniu do określonego pierwotnego punktu końcowego, ani do ryzyka poważnych powikłań sercowo-naczyniowych (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału lub udaru niezakończonego zgonem, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy czy przemijającego ataku niedokrwiennego, konieczności rewaskularyzacji).

Ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego było znacząco niższe u przyjmujących celekoksyb niż u otrzymujących naproksen lub diklofenak. Rzadziej również obserwowano objawy niedokrwistości z niedoboru żelaza u pacjentów stosujących celekoksyb. W stosunku do przyjmujących ibuprofen (lecz nie naproksen) chorzy z grupy celekoksybu mieli mniejsze ryzyko powikłań nerkowych oraz hospitalizacji z powodu nadciśnienia tętniczego. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie częstości zgonów ogółem oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca, nie uzyskano również danych wskazujących na możliwość niekorzystnej interakcji z kwasem acetylosalicylowym. Najważniejsze wyniki badania PRECISION przedstawiono na rycinie 2.

Rycina 2. Podstawowe wyniki badania PRECISION. Analiza w oparciu o zamiar leczenia (*intention-to-treat*)*.



Wyniki badania potwierdzają założenie, że celekoksyb nie jest lekiem gorszym niż naproksen czy ibuprofen pod względem ryzyka sercowo-naczyniowego. Potwierdziły one również większe bezpieczeństwo celekoksybu dla przewodu pokarmowego.

PODSUMOWANIE

Podnosi się szereg zastrzeżeń do badania PRECISION, zwracając uwagę na niskie ryzyko sercowo-naczyniowe w badanej grupie, małą dawkę celekoksybu i brak porównania efektu przeciwbólowego, który jest głównym celem stosowania badanych leków [10]. Przy włączaniu chorych nie prowadzono przydziału w zależności od stosowania kwasu acetylosalicylowego. Ponieważ koksyby nie wchodzi z nim w interakcje, ryzyko powikłań może być większe u przyjmujących go z nieselektywnymi NLPZ.

Badanie PRECISION nie potwierdziło poglądu, że naproksen jest najbezpieczniejszym dla serca NLPZ, na-

tomiast dowiodło, że celekoksyb w dawce 200 mg/24 h wpływa na serce podobnie jak inne NLPZ, ale stanowi mniejsze zagrożenie dla przewodu pokarmowego. Zatem w praktyce pozostaje przestrzeganie dotychczasowych wytycznych nakazujących ostrożne i ograniczone stosowanie leków z tej grupy.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a
tel.: (22) 599-28-28
e-mail: zgaciong@hotmail.com

STRESZCZENIE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są często stosowanymi preparatami przeciwbólowymi i przeciwzapalnymi, dostępnymi także bez recepty. Od kilkunastu lat sugeruje się zwiększenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych wynikające z ich stosowania, a jednocześnie wskazuje się na możliwe różnice pomiędzy poszczególnymi preparatami. W badaniu PRECISION porównano celekoksyb, naproksen i ibuprofen pod względem bezpieczeństwa dla układu krążenia, przewodu pokarmowego i nerek u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, którzy muszą długotrwale stosować NLPZ z powodu reumatoidalnego zapalenia lub zmian zwyrodnieniowych stawów. Wyniki badania wskazują, że celekoksyb podawany w umiarkowanej dawce nie jest gorszy niż naproksen i ibuprofen w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego, za to powoduje mniej powikłań ze strony przewodu pokarmowego niż oba badane NLPZ oraz mniej powikłań nerkowych niż ibuprofen. Wyniki badania PRECISION nie potwierdzają sugestii o różnicach w oddziaływaniu poszczególnych NLPZ na układ krążenia i nakazują zachowanie szczególnej ostrożności w ich stosowaniu.

Słowa kluczowe: ryzyko sercowo-naczyniowe, koksyby, nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne

ABSTRACT

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are associated with increased cardiovascular risk and significant differences between various molecules were suggested. The PRECISION trial was designed to compare safety of celecoxib with non-selective NSAIDs (naproxen and ibuprofen) in a group of subjects with high cardiovascular risk and rheumatoid arthritis or osteoarthritis. The PRECISION trial showed the noninferiority of moderate doses of celecoxib, as compared with naproxen or ibuprofen, with regard to the primary cardiovascular outcome. Celecoxib treatment

also resulted in lower rates of gastrointestinal events than did either comparator drug and in lower rates of renal adverse events than did ibuprofen. The data from PRECISION trial did not confirm the notion on differences in cardiovascular safety of certain NSAIDs.

Key words: cardiovascular risk, coxibs, non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Piśmiennictwo:

1. Solomon S.D., McMurray J.J., Pfeffer M.A. et al.: Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1071-1080.
2. Schmidt M., Lamberts M., Olsen A.M. et al.: Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 1015-1023.
3. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al.: Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: c7086.
4. Bhala N., Emberson J., Merhi A. et al.; 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.
5. McGettigan P., Henry D.: Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011; 8: e1001098.
6. Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C. et al.: Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016; 354: i4857.
7. Kurth T., Glynn R.J., Walker A.M. et al.: Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation* 2003; 108: 1191-1195.
8. Van Solingen R.M., Rosenstein E.D., Mihalescu G. et al.: Comparison of the effects of ketoprofen on platelet function in the presence and absence of aspirin. *Am. J. Med.* 2001; 111(4): 285-289.
9. Nissen S.E., Yeomans N.D., Solomon D.H. et al.: Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2016 [doi: 10.1056/NEJMoa1611593].
10. Fitzgerald G.A.: ImPRECISION: Limitations to interpretation of a large randomized clinical trial. *Circulation* 2016 [doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026324].