

# Jaki niesteroidowy lek przeciwzapalny wybrać dla pacjenta z chorobą zwyrodnieniową stawów?

## Optimalizacja terapii z uwzględnieniem ryzyka sercowo-naczyniowego i ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego

James M. Scheiman, MD<sup>1</sup>

David Sidote, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> University of Michigan Medical School, Ann Arbor, USA

<sup>2</sup> Waksman Institute of Microbiology, Rutgers, The State University of New Jersey, Piscataway, USA

Which NSAID for your patient with osteoarthritis?

The Journal of Family Practice 2010;59(11):E1-E8

Tłum. lek. Paweł Traczewski

**W** leczeniu bólu u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów od dawna stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i inne leki działające przeciwbólowo, jednak za sprawą nowych danych szacowanie korzyści i zagrożeń terapii przeciwbólowej stało się bardziej złożone.<sup>1</sup> W artykule dokonamy przeglądu wiedzy na temat NLPZ, aby ułatwić lekarzom wybór odpowiednich leków u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów, co wraz z edukacją, fizjoterapią, ćwiczeniami usprawniającymi, terapią kognitywną i behawioralną<sup>2,3</sup> poprawi ich codzienne funkcjonowanie i jakość życia.

### Leki przeciwbólowe w chorobie zwyrodnieniowej stawów – korzyści i kompromisy

W leczeniu bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawów stosuje się paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne, obejmujące leki nieselektywne i selektywne inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX-2). NLPZ hamują aktywność enzymu COX, odgrywającego kluczową rolę w biosyntezie prostanoidów – czyli m.in. prostaglandyn i leukotrienów, które są ważnymi mediatorami w procesie powstawania bólu. Izoenzym COX-1 jest stale obecny w tkankach. Bierze udział w regulacji ochrony błony śluzowej żołądka, aktywacji płytek krwi i funkcji nerek. Z kolei izoenzym COX-2 jest wytwarzany głównie pod wpływem indukcji przez proces zapalny.

#### Nieselektywne NLPZ

Nieselektywne NLPZ są inhibitorami obu form enzymu COX. Przeciwzapalne i przeciwbólowe właściwości NLPZ wynikają głównie z hamowania aktywności COX-2. Hamowanie aktywności COX-1 odpowiada za takie działania niepożądane tych leków jak powstawanie owrzodzeń przewodu pokarmowego czy krwawienia z przewodu pokarmowego, będące skutkiem działania antyagregacyjnego.<sup>4</sup>

#### Selektywne inhibitory COX-2

Opracowanie selektywnych inhibitorów COX-2 umożliwiło zachowanie fizjologicznych efektów działania COX-1. Okazało

się jednak, że osiągnięte w ten sposób korzyści niwelowane są przez powikłania sercowo-naczyniowe terapii, wynikające z roli COX-2 w naczyniach krwionośnych i nerkach. Nieselektywne NLPZ także mogą zwiększać ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych.

#### Paracetamol

Mechanizm działania paracetamolu nie został dotąd dobrze poznany. Lek ten jest słabym inhibitorem COX-1 i COX-2, ale działa najprawdopodobniej w mechanizmie ośrodkowym (w podwzgórze i rdzeniu kręgowym), a nie obwodowym w chrząstce stawowej, gdzie dochodzi do uszkodzeń i rozwija się zapalenie.<sup>5</sup>

#### Uaktualnione wytyczne leczenia

American College of Rheumatology (ACR) i Osteoarthritis Research Society International (OARSI) opublikowały wytyczne leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów.<sup>1-3</sup> W niedawnej publikacji ACR zwrócono uwagę, że w terapii bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawów NLPZ są skuteczniejsze niż paracetamol, podkreślono jednak, że różnice te są niewielkie.<sup>1</sup> Ze względu na większy koszt i ryzyko działań niepożądanych towarzyszące terapii NLPZ ACR zaleca, aby u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi dolegliwościami bólowymi w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów stosować w pierwszym rzucie paracetamol; jeśli leczenie to jest nieskuteczne, można następnie podać lek z grupy NLPZ. Pacjentom ze średnio i bardzo nasilonym bólem powinno się w pierwszej kolejności podawać nieselektywne NLPZ.<sup>1,3</sup>

W wytycznych OARSI<sup>2</sup> podano, że „paracetamol (w dawce do 4 g/24h) może być skuteczny we wstępnej doustnej terapii łagodnego i umiarkowanego bólu u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych lub biodrowych”. Dodano jednak, że nowe dowody naukowe podają w wątpliwość skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego stosowania paracetamolu w dawkach do 4 g/24h. Wytyczne OARSI, podobnie jak ACR, zalecają alternatywną farma-

Tabela. Wybór NLPZ w oparciu o poziom ryzyka sercowo-naczyniowego i ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego

	Brak ryzyka lub małe ryzyko	Umiarkowane lub wysokie ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego*
Brak ryzyka sercowo-naczyniowego (pacjent nie stosuje kwasu acetylosalicylowego)	Jakikolwiek niselektywny NLPZ (uwzględnić koszt leczenia)	Selektywny inhibitor COX-2 lub jakikolwiek niselektywny NLPZ + PPI† Selektywny inhibitor COX-2 + PPI dla pacjentów z wcześniejszym epizodem krwawienia z owrzodzenia przewodu pokarmowego
Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe (pacjent stosuje kwas acetylosalicylowy)	Naproxen‡ Dodaj PPI, jeżeli ze względu na ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego związane z równoczesnym stosowaniem NLPZ i kwasu acetylosalicylowego wymagana jest gastroprotekcja	Niezależnie od stosowanego NLPZ należy dodać PPI Selektywny inhibitor COX-2 + PPI dla pacjentów z wcześniejszym epizodem krwawienia z owrzodzenia przewodu pokarmowego

COX – cyklooksygenaza; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; PPI – inhibitory pompy protonowej

\*Wiek  $\geq 70$  lat lub przyjmowanie glikokortykosteroidów lub leków przeciwzakrzepowych; u pacjentów z wcześniejszym epizodem krwawienia z przewodu pokarmowego ryzyko jest najwyższe.

†Zamiast PPI można stosować mizoprostol w pełnej dawce (200  $\mu$ g, 4 razy dziennie).

‡Jeżeli naproxen jest nieskuteczny, należy zastosować NLPZ niselektywne lub selektywne dla COX-2 (w małych dawkach), które nie wchodzi w znane interakcje z kwasem acetylosalicylowym, np. diklofenak lub sulindak.

Źródło: Scheiman JM i wsp. Lancet 2007.<sup>41</sup>

koterapię u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów z łagodnymi i umiarkowanymi dolegliwościami, którzy nie odpowiadają na leczenie paracetamolem, oraz u pacjentów z bardziej nasilonym bólem. Zaleca się stosowanie NLPZ w najmniejszych skutecznych dawkach i przez możliwie najkrótszy czas.<sup>2</sup>

### Uwzględnianie czynników ryzyka

W aktualnych zaleceniach podkreśla się, że wybierając terapię, należy uwzględnić ryzyko sercowo-naczyniowe i ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego. U pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego należy zachować ostrożność przy stosowaniu niselektywnych NLPZ i selektywnych inhibitorów COX-2. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego powinno się stosować selektywne inhibitory COX-2 albo niselektywne NLPZ łącznie z inhibitorem pompy protonowej (PPI – *proton pump inhibitor*) bądź mizoprostolem.<sup>2</sup>

### Dowody naukowe będące podstawą zmian w wytycznych

Wybór optymalnego pod względem skuteczności i bezpieczeństwa leku wymaga rozważenia trzech aspektów klinicznych: zmniejszenia bólu oraz ryzyka powikłań ze strony układu krążenia i przewodu pokarmowego.<sup>6</sup> W artykule dokonujemy przeglądu dowodów naukowych uzasadniających zmiany w wytycznych.

### Paracetamol – dobry wybór, ale są lepsze

Paracetamol łagodzi ból w chorobie zwyrodnieniowej stawów, ale jest mniej skuteczny niż NLPZ.<sup>1,3,7</sup> Metaanaliza Cochrane wykazała, że leczenie paracetamolem daje lepsze wyniki niż placebo, ale w zakre-

sie redukcji bólu i poprawy sprawności ruchowej, zwłaszcza u pacjentów z umiarkowanymi dolegliwościami bólowymi, jest mniej skuteczne niż leczenie selektywnymi lub niselektywnymi NLPZ.<sup>7</sup>

Stosowanie dużych dawek paracetamolu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego.<sup>8</sup> W badaniu kliniczno-kontrolnym paracetamol w dawkach  $\geq 2$  g/24h zwiększał ryzyko krwawienia lub perforacji w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego.<sup>9</sup> Badanie kohortowe wykazało, że stosowanie paracetamolu w dawkach  $> 3$  g/24h wiąże się z podobnym zwiększeniem częstości incydentów ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (hospitalizacje, owrzodzenie i dyspepsja) jak stosowanie NLPZ.<sup>10</sup> Niejasne pozostaje, czy prawidłowości zaobserwowane w tym badaniu wynikały u wszystkich pacjentów wyłącznie z większej dawki przepisywanego leku, czy odzwierciedlają one oczekiwany wzrost częstości powikłań ze strony przewodu pokarmowego u pacjentów obarczonych już wyjściowo większym ryzykiem wystąpienia takich powikłań lub dodatkowo przyjmujących NLPZ.<sup>10</sup> Co więcej, u zdrowych dorosłych osób, które przez dwa tygodnie otrzymywały codziennie paracetamol w dawce 4 g, odnotowano podwyższenie aktywności aminotransferazy alaninowej, co może sugerować uszkodzenie wątroby.<sup>11</sup>

Długotrwałe stosowanie paracetamolu w dużych dawkach, zwłaszcza przez osoby spożywające alkohol, wymaga ostrożności. Wyniki badań kohortowych z udziałem kobiet i mężczyzn wskazują na związek między stosowaniem tego leku a zwiększonym ryzykiem epizodów nadciśnienia tętniczego.<sup>12,13</sup> W badaniach kliniczno-kontrolnych długotrwałe stosowanie paracetamolu wiązało się z zależnym od dawki wzrostem ryzyka niewydolności nerek.<sup>14,15</sup>

### Nieselektywne NLPZ – nie zapominaj o ryzyku powikłań ze strony przewodu pokarmowego

Wydaje się, że skuteczność wszystkich nieselektywnych NLPZ, gdy są stosowane w ekwiwalentnych dawkach (ten sam poziom zahamowania aktywności COX), jest u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów podobna. Analgezja jest zależna od dawki, co pozwala na rozpoczęcie terapii od małych dawek, które można następnie zwiększać zależnie od potrzeb.<sup>3</sup> Ibuprofen stosuje się w dawce 200-400 mg 3 razy dziennie (zalecana maksymalna dawka dobową dla preparatów OTC to 1200 mg),<sup>16</sup> a dopuszczalna maksymalna dawka dobową w przypadku zalecenia leku na receptę wynosi 3200 mg.<sup>17</sup> Zalecana maksymalna dawka dobową naproksenu dla preparatów OTC wynosi 660 mg,<sup>18</sup> a dopuszczalna maksymalna dawka dobową w przypadku zalecenia leku na receptę – 1500 mg.<sup>19</sup>

Stosowanie NLPZ wiąże się z zależnym od dawki ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego, w postaci wrzodów i krwawienia. Ryzyko to jest zwiększone u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku choroby wrzodowej przewodu pokarmowego oraz u osób starszych.<sup>20</sup> Największe ryzyko obserwuje się u pacjentów z krwawieniami z wrzodów w wywiadzie. Zwiększone ryzyko dotyczy także pacjentów przyjmujących NLPZ w dużych dawkach, stosujących jednocześnie różne leki z tej grupy (np. dodatkowo kwas acetylosalicylowy w małych dawkach) lub leki przeciwzakrzepowe czy antyagregacyjne.<sup>21</sup>

Zgodnie z niedawnymi doniesieniami nieselektywne NLPZ, z wyjątkiem naproksenu, mogą zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe do poziomu obserwowanego w terapii selektywnymi inhibitorami COX-2.<sup>22,23</sup> W metaanalizie obejmującej 91 kontrolowa-

nych badań z randomizacją porównanie selektywnych inhibitorów COX-2 z NLPZ innymi niż naproksen nie wykazało istotnych różnic pod względem ryzyka zawału mięśnia sercowego (ryzyko względne [RR]=1,20; 95% przedział ufności [CI], 0,85-1,68). W porównaniu z naproksenem ryzyko związane ze stosowaniem inhibitorów COX-2 było jednak zwiększone (RR=2,04; 95% CI, 1,41-2,96).<sup>23</sup> W innej metaanalizie, obejmującej 11 badań obserwacyjnych, stosowanie naproksenu wiązało się z mniejszym ryzykiem zawału mięśnia sercowego niż stosowanie innych nieselektywnych NLPZ i selektywnych inhibitorów COX-2 (RR=0,86; 95% CI, 0,75-0,99).<sup>22</sup> W badaniach kohortowych z udziałem kobiet i mężczyzn stwierdzono, że częste stosowanie NLPZ zwiększa ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego.<sup>12,13</sup>

### Selektywne inhibitory COX-2 – łagodne dla przewodu pokarmowego, ale zwiększające ryzyko zawału mięśnia sercowego

Selektywne inhibitory COX-2 powodują mniej powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego niż nieselektywne NLPZ, przy czym ich skuteczność przeciwbólowa jest podobna w monoterapii (bez dodatkowej terapii kwasem acetylosalicylowym),<sup>20,24,25</sup> jak i w skojarzeniu z PPI.<sup>26,27</sup> Pomimo korzystnego profilu bezpieczeństwa w zakresie powikłań ze strony przewodu pokarmowego badania nad ich zastosowaniem w terapii bólów stawowych na tle zapalnym i w prewencji polipów przewodu pokarmowego wykazały, że zwiększają one ryzyko zawału mięśnia sercowego i innych ostrych zespołów niedokrwiniowych.<sup>22,28,29</sup> Jest to prawdopodobnie efektem zmniejszenia się na skutek zahamowa-

nia aktywności COX-2 stężenia eikozanoidu o działaniu przeciwzkrzepowym, prostacykliny, w stosunku do stężenia eikozanoidu o działaniu prozkrzepowym, tromboksanu, przez co zwiększa się skłonność do tworzenia zakrzepów.<sup>30</sup>

W USA producenci wycofali z rynku rofekoksyb i waldekoksyb po tym, gdy wykryto związek między ich stosowaniem a poważnymi incydentami sercowo-naczyniowymi, a w przypadku waldekoksybu także poważnymi reakcjami skórnymi.<sup>30</sup> Celekoksyb jest dostępny w USA (również w Polsce – przyp. tłum.).<sup>30</sup> Ryzyko sercowo-naczyniowe terapii celekoksybem jest uzależnione od dawkowania – stosowanie leku raz dziennie w dawce 400 mg wiąże się z dużo mniejszym ryzykiem niż przyjmowanie 200 lub 400 mg 2 razy dziennie.<sup>31</sup> Zalecana dawka to 200 mg/24h.<sup>32</sup>

### Niekorzystne skutki skojarzenia kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach z NLPZ

Wielu pacjentów przyjmujących NLPZ wymaga także profilaktyki kardiologicznej. Catella-Lawson i wsp.<sup>33</sup> badali potencjalne interakcje między kwasem acetylosalicylowym a niektórymi NLPZ stosowanymi w terapii bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawów. Stwierdzili, że ibuprofen przyjmowany przed kwasem acetylosalicylowym zmniejsza powodowany przez ten ostatni lek efekt antyagregacyjny, a tym samym jego działanie kardioprotekcyjne.<sup>33</sup> Uzyskane metodą *in vitro* wyniki zostały potwierdzone w późniejszych badaniach obserwacyjnych.<sup>34</sup>

Food and Drug Administration (FDA) zaleca lekarzom, by „mieli świadomość interakcji między kwasem acetylosalicylowym w małych dawkach (81 mg/24h) a ibuprofenem, która może zmniejszyć skuteczność kardioprotekcyjnego antyagregacyjnego działania kwasu acetylosalicylowego”. W celu zminimalizowania interakcji FDA zaleca stosowanie ibuprofenu 8 h przed przyjęciem kwasu acetylosalicylowego (w formie tabletek o natychmiastowym, a nie przedłużonym uwalnianiu) lub 30 min po nim.<sup>35</sup>

Nie ma obecnie pewności, czy powyższa strategia postępowania pozwala zapobiec wystąpieniu interakcji. U osób obciążonych

dużym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, przyjmujących profilaktycznie kwas acetylosalicylowy, rozsądnym podejściem wydaje się niestosowanie żadnych leków wchodzących z nim w interakcje. Opisana interakcja, której przyczyną jest konkurencyjne przyłączenie się ibuprofenu i kwasu acetylosalicylowego do cząsteczki COX-1, nie została klinicznie potwierdzona w odniesieniu do innych NLPZ, takich jak diklofenak<sup>33</sup> i naproksen, a także w przypadku paracetamolu.<sup>36,37</sup>

Niewielkie badanie otwarte w układzie krzyżowym z udziałem zdrowych ochotników wykazało, że kwas acetylosalicylowy w małej dawce i naproksen (przyjmowany w dawce 500 mg 2 razy dziennie) trwale i prawie całkowicie hamują wytwarzanie tromboksanu płytkowego. Naproksen był podawany 2 godziny przed kwasem acetylosalicylowym lub 2 godziny po nim, co sugeruje, że nie ma on wpływu na działanie antyagregacyjne kwasu acetylosalicylowego. Przedmiotem dodatkowej analizy była produkcja tromboksanu przez płytki krwi *ex vivo*. Wykazano, że naproksen, podobnie jak kwas acetylosalicylowy, hamował wytwarzanie tromboksanu w sposób zależny od dawki, ale odwracalnie, podczas gdy efekt działania kwasu acetylosalicylowego był nieodwracalny.<sup>38</sup> U zdrowych uczestników badania, od których pobrano krew w celu oceny inhibicji tromboksanu w surowicy jako wskaźnika aktywności płytkowego enzymu COX-1 i hamowania agregacji płytek, działanie antyagregacyjne naproksenu przyjmowanego w mniejszych dawkach (220 mg 2 lub 3 razy dziennie) okazało się podobne do działania tego leku stosowanego w dawce 550 mg 2 razy dziennie.<sup>39</sup>

Tendencja do wzrostu ryzyka zależnych od NLPZ powikłań ze strony przewodu pokarmowego podczas terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym wydaje się być niedocenianym zagrożeniem. Niedawna analiza pokazała, że kwas acetylosalicylowy stosowany w małych dawkach jednocześnie z NLPZ zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Kwas acetylosalicylowy przyjmowany w małych dawkach może ponadto znacząco zniwelować osiąganą dzięki stosowaniu selektywnych inhibitorów COX-2 redukcję powikłań ze strony przewodu pokarmowego.<sup>40</sup>

### Zalecenia praktyczne:

- Wybierając NLPZ, należy ocenić wyjściowe ryzyko sercowo-naczyniowe, ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego i możliwość wzrostu ryzyka na skutek terapii. (C)
- U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (przyjmujących profilaktycznie kwas acetylosalicylowy) i małym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego preferowanym lekiem jest naproksen. Skojarzona terapia kwasem acetylosalicylowym i naproksem może wymagać zastosowania gastroprotekcji, dlatego należy rozważyć dodanie inhibitora pompy protonowej (PPI) lub mizoprostolu. (A)
- U pacjentów z umiarkowanym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego i małym ryzykiem sercowo-naczyniowym należy stosować nieselektywne NLPZ łącznie z PPI lub mizoprostolem. Jeśli ryzyko ze strony przewodu pokarmowego jest wysokie, odpowiednie są selektywne inhibitory COX-2 i gastroprotekcja. (A)

### Siła zaleceń (SOR – strength of recommendation)

A – Zalecenia oparte na danych dobrej jakości

B – Zalecenia oparte na danych o ograniczonej jakości lub sprzecznych

C – Zalecenia oparte na wspólnym stanowisku ekspertów, doświadczeniu klinicznym, opiniach, opisach przypadków

### Szczegóły nowych zaleceń

Podejmując decyzję o wyborze NLPZ dla pacjenta z chorobą zwyrodnieniową stawów, należy wziąć pod uwagę wyjściowe czynniki ryzyka, prawdopodobieństwo wzrostu ryzyka powikłań ze strony układu krążenia i przewodu pokarmowego, znane reakcje nadwrażliwości na leki i ich nietolerancję.<sup>41</sup> Zalecenia te uwzględniają także wpływ równoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego.

Zwiększone ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego może wymagać dołączenia PPI lub mizoprostolu do NLPZ. Oba leki zmniejszają ryzyko wystąpienia wrzodów przewodu pokarmowego, a PPI dodatkowo redukuje częstość incydentów krwawień z wrzodów.<sup>42-44</sup> Wadę mizoprostolu stanowi to, że jest często źle tolerowany przez pacjentów. PPI są preferowanymi lekami ochronnymi, a ich zaletą w stosunku do leków z grupy antagonistów receptorów H<sub>2</sub> jest fakt, że wymagają podawania jedynie raz dziennie i są skuteczniejsze od tych ostatnich.<sup>42</sup> Zalecenia zostały podsumowane w tabeli.<sup>7,41</sup>

### Pacjenci bez zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego (nieprzyjmujący kwasu acetylosalicylowego) oraz ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego lub z niewielkim ryzykiem tych powikłań

U pacjentów z niepowikłaną chorobą zwyrodnieniową stawów z łagodnym lub umiarkowanym bólem każdy lek z grupy NLPZ będzie rozsądnym pierwszym wyborem.<sup>7,41,45</sup> Można też stosować paracetamol w dawkach do 4 g/24h, jednak nie łagodzi on bólu tak skutecznie jak niselektywne NLPZ.<sup>1,3,8</sup> Przy krótkotrwałym stosowaniu NLPZ, w dawkach nie większych niż maksymalne zalecane, ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego jest bardzo małe.<sup>46</sup>

### Pacjenci bez zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego (niestosujący kwasu acetylosalicylowego), ale ze średnim lub wysokim ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego

W przypadku pacjentów, u których występują czynniki ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego (np. wiek  $\geq 70$ . r.ż., przyjmowanie dodatkowo glikokortykosteroidów lub leków przeciwwrzepkowych), wskazane jest stosowanie selektywnego inhibitora COX-2 albo jakiegokolwiek niselektywnego NLPZ wraz z lekiem ochronnym (PPI). Ze względu na koszt lepiej wybrać niselektywne NLPZ w małych dawkach niż selektywne inhibitory COX-2.<sup>7,41,45,47</sup> U pacjentów obciążonych bardzo dużym ryzykiem powikłań (np. z wcześniejszym powikłanym incydem ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego lub wieloma czynnikami ryzyka) najlepszą opcją będzie jednak selektywny inhibitor COX-2 w skojarzeniu z lekiem osłonowym (PPI).<sup>7,41,45</sup>

### Pacjenci bez zwiększonego ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego, ale ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (przyjmujący kwas acetylosalicylowy)

U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym

(10-letnie ryzyko  $\geq 10\%$  wg skali Framingham w przypadku prewencji pierwotnej lub dodatni wywiad w kierunku choroby niedokrwiennej serca, choroby naczyniowej mózgu, naczyń obwodowych [prewencja wtórna]) należy unikać stosowania NLPZ, z wyjątkiem naproksenu.<sup>7,45</sup> Duże metaanalizy wykazały, że stosowanie naproksenu wiąże się z mniejszym ryzykiem działań niepożądanych ze strony układu krążenia niż stosowanie innych niselektywnych NLPZ i selektywnych inhibitorów COX-2.<sup>22,23</sup> U pacjentów przyjmujących naproksen i kwas acetylosalicylowy wskazana może być terapia skojarzona z PPI ze względu na zwiększone ryzyko powstania wrzodów przewodu pokarmowego.<sup>7,41,45</sup>

### Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (otrzymujący kwas acetylosalicylowy) i ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego

W redukcji ryzyka krwawień związanego ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego kluczowa jest gastroprotekcja za pomocą PPI.<sup>7,21,41</sup> Jeżeli wymagane jest zastosowanie NLPZ, najlepszym wyborem wydaje się skojarzenie naproksenu z PPI.<sup>45</sup> Jeśli naproksen okazuje się nieskuteczny, można rozważyć włączenie innego leku spośród tych, których antagonizacyjnego działania w stosunku do kwasu acetylosalicylowego nie potwierdzono, np. diklofenaku, sulindaku albo celekoksybu w małych dawkach.<sup>33,48</sup> Kwas acetylosalicylowy może ograniczać korzyści ze stosowania selektywnych inhibitorów COX-2 w aspekcie ochrony przewodu pokarmowego. Pacjenci z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym stosujący kwas acetylosalicylowy powinni podczas przyjmowania COX-2 otrzymywać dodatkowo PPI.<sup>20</sup>

Zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (EBM) u pacjentów z zagrożeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego i przewodu pokarmowego, u których w przeszłości wystąpiło krwawienie z owrzodzenia przewodu pokarmowego, należy stosować selektywne inhibitory COX-2 w małych dawkach w połączeniu z PPI.<sup>20</sup> Dawki inhibitorów COX-2 powinny być jak najmniejsze, ponieważ wiąże się to z mniejszą częstością powikłań sercowo-naczyniowych.<sup>30,31</sup>

#### Oświadczenie

Dr Scheiman pracuje jako konsultant dla firm: AstraZeneca PLC, Bayer AG, NicOx, Novartis AG, Pfizer Inc., Pozen Pharmaceutical Development Company i Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.

Dr Sidote nie zgłosił żadnych konfliktów interesów odnoszących się do przedstawionego artykułu.

Adres do korespondencji: James M. Scheiman, MD, University of Michigan Medical Center, 3912 Taubman Center, Box 0362, Ann Arbor, MI 48109, USA. E-mail: jscheima@umich.edu

© Copyright 2010 THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE. All rights reserved.

Finansowego wsparcia w przygotowaniu tekstu artykułu udzieliła firma Bayer Healthcare. Technicznej i edytorskiej pomocy udzieliła firma Innovex Medical Communications.

„Journal of Family Practice” nie przyjmuje już prac, których autorzy uzyskali pomoc w napisaniu artykułu ze strony finansowanych komercyjnie osób trzecich. Niniejszy artykuł został zatwierdzony przed wdrożeniem tej polityki.

Piśmiennictwo:

- American College of Rheumatology ad hoc group on use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs. Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an American College of Rheumatology white paper. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1058-1073.
- Zhang W, Muskowitz RW, Niki G, et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARS evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16:137-162.
- American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1905-1915.
- Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest.* 2006;116:4-15.
- Shamoon M, Hochberg MC. Treatment of osteoarthritis with acetaminophen: efficacy, safety, and comparison with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Rheumatol Rep.* 2000;2:454-458.
- Jones R, Rubin G, Berenbaum F, et al. Gastrointestinal and cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 2008;121:464-474.
- Towheed TE, Judd MJ, Hochberg MC, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD004257.
- Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:7-16.
- Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res.* 2001;3:98-101.
- Rahme E, Pettitt D, LeLorier J. Determinants and sequelae associated with utilization of acetaminophen versus traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in an elderly population. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3046-3054.
- Watkins PB, Kaplowitz N, Slaterry JT, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296: 87-93.
- Curhan GC, Willett WC, Rosner B, et al. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med.* 2002;162:2204-2208.
- Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med.* 2007;167:394-399.
- Fore D, Ejerblad E, Lindblad P, et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1801-1808.
- Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1994;331:1675-1679.
- Pfizer Consumer Healthcare. *Advil.* 2010. Available at: <http://www.advil.com/OurProducts/Advil.aspx>. Accessed October 21, 2010.
- Motrin [package insert]. New York, NY: Pharmacia & Upjohn Company, a division of Pfizer Inc; 2007.
- US Food and Drug Administration. Naproxen - patient information sheet. 2004. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugsSafety/.../UCM164733.pdf>. Accessed October 21, 2010.
- Naprosyn [package insert]. Nutley, NJ: Roche Laboratories Inc.; 2008.
- Wilcox CM, Allison J, Benzuly K, et al. Consensus development conference on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, including cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors and aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1082-1089.
- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2008;118:1894-1909.
- Juni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet.* 2004;364:2021-2029.
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006;332:1302-1308.
- Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:665-674.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA.* 2000;284:1247-1255.
- Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet.* 2007;369:1621-1626.
- Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1-10.
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005;352:1092-1102.
- Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005;352:1071-1080.
- Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2007;115:1634-1642.
- Solomon SD, Wittes J, Finn PV, et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation.* 2008;117:2104-2113.
- Celebrex [package insert]. New York, NY: Pfizer Inc; 2008.
- Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001;345:1809-1817.
- MacDonald TM, Wei L. Is there an interaction between the cardiovascular protective effects of low-dose aspirin and ibuprofen? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;98:275-280.
- US Food and Drug Administration. Concomitant use of ibuprofen and aspirin: potential for attenuation of the antiplatelet effect of aspirin. 2006. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM161282.pdf>. Accessed October 19, 2010.
- Brune K, Hochberg MC, Schiff M, et al. The platelet inhibitory effects of the combination of naproxen sodium or acetaminophen with low dose aspirin [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2007;56:S359.
- Farkouh ME, Greenberg JD, Jeger RV, et al. Cardiovascular outcomes in high risk patients with osteoarthritis treated with ibuprofen, naproxen or lumiracoxib. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:764-770.
- Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1295-1301.
- Zlotnick S, Oldenhof J, Schuller R, et al. Effect of over-the-counter doses of naproxen sodium on inhibition of platelet cyclooxygenase-1 in healthy volunteers. Poster presented at the American College of Rheumatology; November 13, 2006; Washington, DC. Poster L33.
- Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:163-173.
- Scheiman JM, Fendrick AM. Summing the risk of NSAID therapy. *Lancet.* 2007;369:1580-1581.
- Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD002296.
- Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995;123:241-249.
- Chan FK, Wong VW, Suen BY. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet.* 2007;369:1621-1626.
- Chan FK, Abraham NS, Scheiman JM, et al. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2908-2918.
- Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, et al. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54:320-326.
- Spiegel BM, Chiou CF, Ofman JJ. Minimizing complications from nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cost-effectiveness of competing strategies in varying risk groups. *Arthritis Rheum.* 2005;53:185-197.
- Gladding PA, Webster MW, Farrell HB, et al. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol.* 2008;101:1060-1063.



**Komentarz:**  
**prof. dr hab. med.**  
**Witold Tlustochowicz**  
**Klinika Chorób Wewnętrznych**  
**i Reumatologii CSK Wojskowego**  
**Instytutu Medycznego,**  
**Warszawa**

**C**horoba zwyrodnieniowa stawów należy do najczęstszych schorzeń w populacji ogólnej – dotyczy 10% populacji >55. r.ż. i aż 30% >65. r.ż., a odsetek ten wzrasta wraz z wiekiem populacji. Choroba wywołuje istotne dolegliwości u co trzeciego pacjenta, ale zaledwie u 2,5% jest przyczyną trwałego kalectwa. Leczenie powinno być ustalane w zależności od sytuacji klinicznej i polega przede wszystkim na modyfikacji czynników wywołujących chorobę, takich jak otyłość, zaburzenia konfiguracji i statyki stawu, oraz na korekcie postawy i poprawie ogólnej sprawności przez rehabilitację. Dominującym problemem skłaniającym pacjenta do zgłoszenia się do lekarza, najczęściej podstawowej opieki zdrowotnej, jest jednak ból.

Przyczyną bólu w chorobie zwyrodnieniowej jest odczyn zapalny, morfologicznie zbliżony do występującego w reumatoidalnym zapaleniu stawów, ale o mniejszym nasileniu. U pacjentów, którzy odczuwają silny ból, zwłaszcza gdy towarzyszy mu wysięk w stawie, postępowaniem z wyboru może być miejscowe podanie glikokortykosteroidów. Zdecydowana większość chorych leczona jest jednak za pomocą leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych, które obok niewątpliwych zalet mają także wady w postaci działań niepożądanych.

Doskonały przegląd tych wad i zalet zawarty jest w artykule Scheimana i wsp. Czytając go, należy zwrócić uwagę, że powszechnie zalecany paracetamol nie ma istotnego działania przeciwzapalnego, a więc może być skuteczny tylko u tych pacjentów, u których ból jest słabo lub umiarkowanie nasilony. Wbrew obiegowym opiniom lek ten nie jest bezpieczny; w dawce przekraczającej 2 g/24h może powodować owrzodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego z krwawieniami i perforacjami podobnie często jak nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), a w dawce 3 g/24h nawet częściej. W dopuszczalnej dawce 4 g/24h powoduje uszkodzenie wątroby, a także może spowodować śródmiąższowe zapalenie nerek

i nadciśnienie tętnicze. U chorych z umiarkowanym i ciężkim bólem wskazane są więc leki przeciwzapalne. Trzeba jednak pamiętać, że choroba zwyrodnieniowa stawów często występuje u osób starszych z nadwagą lub otyłością i chorobami układu krążenia, czyli czynnikami predysponującymi do powikłań po leczeniu. Stąd tak istotne jest uwzględnienie przeciwwskazań do stosowania leków przeciwzapalnych i przeciwbólowych – problemy te omawia wspomniany artykuł. Najważniejsze zawarte w nim wiadomości to:

- 1) Selektywne inhibitory COX-2 są droższe od nieselektywnych NLPZ, ale nie są od nich skuteczniejsze.
- 2) Skuteczność wszystkich nieselektywnych NLPZ jest podobna, ale różnią się one pod względem związanego z ich stosowaniem ryzyka powikłań ze strony układu krążenia; najkorzystniejszy pod tym względem jest naproksen.
- 3) Skuteczność NLPZ, ale i ryzyko powikłań zależy od dawki, a więc należy zaczynać od małych dawek; nie zawsze konieczne jest stosowanie maksymalnych.
- 4) U starszych pacjentów z wywiadem w kierunku choroby wrzodowej przewodu pokarmowego, przyjmujących NLPZ w dużych dawkach lub kilka leków z tej grupy równocześnie i stosujących równolegle leki przeciwzakrzepowe (w tym kwas acetylosalicylowy) lub leki antyagregacyjne, ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego jest zwiększone. U tych pacjentów wskazane jest podawanie inhibitora pompy protonowej.
- 5) Nieselektywne inhibitory COX-1 i COX-2, z wyjątkiem naproksenu, także mogą zwiększać ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.
- 6) Selektywne inhibitory COX-2 wiążą się z mniejszym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego, ale równocześnie zwiększają ryzyko zawału mięśnia sercowego i udaru, stąd dawka celekoksybu nie powinna przekraczać 200 mg/24h.
- 7) Ibuprofen znosi kardioprotekcyjne działanie kwasu acetylosalicylowego przyjmowanego w małych dawkach. U pacjentów stosujących taką profilaktykę powinien być przyjmowany 30 min po kwasie acetylosalicylowym lub 8 h przed nim. Stosowanie innych NLPZ łącznie z kwasem acetylosalicylowym powoduje, że ich działania niepożądane na przewód pokarmowy nasilają się. Niestety naproksen nie może zastąpić kwasu acetylosalicylowego ze względu na zbyt krótki i przejściowy efekt antyagregacyjny.

Rozpoczynając stosowanie leku przeciwbólowego lub przeciwzapalnego, należy wziąć pod uwagę nasilenie bólu, ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego i układu krążenia. Podejmowanie decyzji znacznie ułatwi uważne przeczytanie doskonałego artykułu Scheimana i Sidote'a.