

Lek. Anna Kowalczyk, prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała  
I Katedra i Klinika Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała

# Czy istnieje miejsce dla ketoprofenu we współczesnej terapii przeciwbólowej chorych obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego?

Niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należą do najpowszechniej stosowanych ambulatoryjnie leków. Od ponad 70 lat NLPZ nie tylko pozostają obecne w praktyce klinicznej oraz na rynku farmaceutycznym, ale ich podaż stale rośnie. Wszechstronny profil działania, obejmujący właściwości przeciwzapalne, przeciwgorączkowe oraz przeciwbólowe, sprawia, że są szeroko stosowane przez zróżnicowane grupy chorych i zalecane przez lekarzy niemal każdej specjalności.

Niesterydowe leki przeciwzapalne są najchętniej przyjmowane przez pacjentów cierpiących na schorzenia reumatologiczne związane z przewlekłym stanem zapalnym i towarzyszącym bólem. Kolejną grupą pacjentów szczególnie często stosującą powyższe leki są chorzy w wieku podeszłym, zwłaszcza obciążeni chorobą zwyrodnieniową stawów oraz schorzeniami neurologicznymi, z przewlekłymi zespołami bólowymi. Należy jednak pamiętać, że wielu pacjentów leczonych NLPZ może być dodatkowo obciążonych innymi chorobami, w szczególności układu sercowo-naczyniowego, przewodu pokarmowego i układu moczowego, których objawy mogą ulec nasileniu podczas terapii. Wykazano, że wiele spośród niesterydowych leków przeciwzapalnych może wywierać negatywny wpływ na funkcjonowanie układu krążenia oraz zwiększać ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ponadto większość NLPZ sprzyja wystąpieniu lub nasileniu objawów dysfunkcji ze strony przewodu pokarmowego oraz nerek. Częstość wystąpienia działań niepożądanych w trakcie terapii powyższymi lekami jest uzależniona od rodzaju stosowanego preparatu, dawki, czasu trwania leczenia. Celem uniknięcia czy ewentualnego zminimalizowania ryzyka pojawienia się powikłań podczas ich stosowania, należy przed rozpoczęciem terapii wnikliwie ocenić potencjalne czynniki ryzyka oraz rozważyć wybrać odpowiedni preparat.

### Mechanizm działania, podział oraz podstawowe właściwości NLPZ

Główny mechanizm działania niesterydowych leków przeciwzapalnych opiera się na hamowaniu aktywności cyklooksygenaz (COX), które są odpowiedzialne za przekształcanie kwasu arachidonowego, uwalnianego pod wpływem fosfolipazy A<sub>2</sub> z uszkodzonych błon komórkowych, do prostaglandyn oraz tromboksanów. W wyniku zahamowania produkcji prostaglandyny D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub> i tromboksanu, dochodzi do zmniejszenia przepuszczalności naczyń, zmniejszenia nasilenia obrzęku, a także obniżenia wrażliwości receptorów bólowych na krążące neuroprzekaźniki. Wyróżniamy dwa rodzaje COX: konstytutywną (COX-1), obecną w komórkach endotelium, śluzówki żołądka i nerek, a także COX-2, wytwarzaną podczas stanu zapalnego, m.in. przez monocyty, makrofagi, komórki śródbłonna. Biorąc pod uwagę stopień wybiórczości względem obu cyklooksygenaz, możemy podzielić NLPZ na trzy grupy: klasyczne (nieselektywne), preferencyjne (hamujące głównie COX-2) i selektywne w stosunku do COX-2 (Rycina 1).

### Co wyróżnia ketoprofen?

Ketoprofen jest jednym z najstarszych, a jednocześnie najsilniejszych i najskuteczniejszych NLPZ. Od wielu lat na-

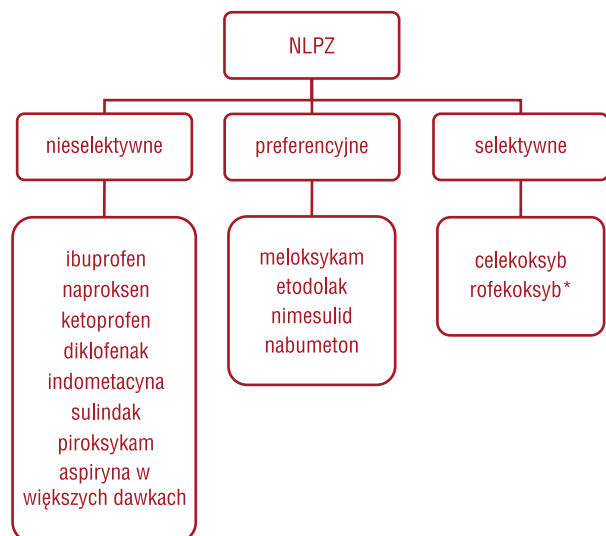
leży do najczęściej przepisywanych preparatów przeciwbólowych i przeciwzapalnych w naszym kraju. Ketoprofen należy do pochodnych kwasu 2-fenylpropionowego i występuje pod postacią dwóch enancjomerów: R (nieaktywnego biologicznie) oraz S (aktywnego biologicznie), który hamuje aktywność COX. Ketoprofen występuje pod wieloma postaciami: tabletek powlekanych o standardowym uwalnianiu, tabletek powlekanych o przedłużonym uwalnianiu, czopków, roztworów do iniekcji dożylnych i domięśniowych oraz żelu. Lek dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po ok. 0,5-2 h po podaniu tabletki o standardowym uwalnianiu, czopka, roztworu do wstrzykiwań, a 6-7 h po podaniu tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Okres półtrwania wynosi ok. 2-5,5 h. Ketoprofen niemal całkowicie (w ponad 99%) wiąże się z białkami osocza, dlatego jego stężenie we krwi znacząco wzrasta u chorych z hypoalbuminemią. Lek podlega metabolizmowi w wątrobie w wyniku sprzęgania z kwasem glukuronowym, jest wydalany głównie z moczem, w niewielkiej ilości z kałem oraz nie ulega kumulacji. Wykazano, że dobrze przenika do płynu stawowego i przez barierę łożyska. Należy podkreślić fakt, że u osób w podeszłym wieku, wskutek pogorszenia funkcji wątroby i nerek, tylko nieznacznie wydłuża się okres półtrwania w surowicy i eliminacji leku, dlatego z reguły nie jest wymagana redukcja dawki. W oparciu o wyniki badań przeprowadzonych z udziałem dużej liczby badanych wykazano, że ketoprofen jest lekiem bezpiecznym u chorych w wieku powyżej 60 roku życia również w postaci tabletek o przedłużonym działaniu<sup>[1,2]</sup>. Wykazano, że ketoprofen jest bezpieczniejszym le-

kiem niż sulindak stosowany grupie chorych w podeszłym wieku z RZS<sup>[3]</sup>. Po zastosowaniu miejscowym, stężenie ketoprofenu w tkankach w okolicy miejsca podania jest podobne jak po podaniu doustnym, przy jednoczesnym niskim stężeniu osoczym. Właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne ketoprofenu są odpowiedzialne za korzystny profil działania leku wpływający na jego dużą skuteczność, dlatego znajduje zastosowanie w wielu schorzeniach, przede wszystkim w reumatoidalnym zapaleniu stawów, chorobie zwyrodnieniowej kręgosłupa i innych chorobach reumatycznych, a także w leczeniu zmian pourazowych i przeciążeniowych. Wanders A i wsp. zaobserwowali, że przewlekłe leczenie ketoprofenem może hamować postęp zmian w obrębie kręgosłupa u chorych na zeszywniające zapalenie stawów<sup>[4]</sup>. Wykazano skuteczność ketoprofenu w zwalczaniu dolegliwości bólowych różnego pochodzenia, m.in. pochodzenia nowotworowego<sup>[5]</sup>, pooperacyjnych<sup>[5-7]</sup>, związanych z dną moczanową<sup>[8]</sup>, po zabiegach ekstrakcji i bólów zębów<sup>[9,10]</sup>, menstruacyjnych czy migrenie<sup>[11]</sup>.

## Wpływ ketoprofenu na ryzyko sercowo-naczyniowe na tle innych leków tej grupy. Co mówią badania?

W ciągu ostatnich lat przeprowadzono wiele badań nad bezpieczeństwem stosowania NLPZ w grupie chorych podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz obciążonych chorobami układu krążenia. Większość NLPZ może wywierać niekorzystny wpływ na układ krążenia<sup>[12]</sup>. Chia-Hsui C. i wsp wykazali, że nawet krótkoterminowe stosowanie nioselektywnych NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu (OR – 1,9 dla ketorolaku). Jedynie w przypadku celekoksytu nie stwierdzono istotnego statystycznie wzrostu tego ryzyka<sup>[13]</sup>. Ponadto wykazano, że regularne stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) przyczyniało się do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z przyjmowaniem selektywnych i nioselektywnych NLPZ. Wprowadzenie do praktyki klinicznej leków wybiórczo hamujących COX-2 miało znacząco ograniczyć typowe powikłania związane z leczeniem NLPZ. Niemniej jednak okazało się, że w wyniku inhibicji COX-2 dochodzi do zmniejszenia poziomu prostaglandyn na korzyść tromboksanu, odpowiedzialnego m.in. za nasilenie ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, a także wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, dysfunkcji śródbłonna i niekorzystnego wpływu na przeciwplytkowe działanie ASA<sup>[14]</sup>. Wyniki kolejnych badań potwierdziły, że lek z tej grupy – rofekoksyt – istotnie zwiększał ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczynio-

Ryc. 1. Podział NLPZ stosunku do COX-2



\*wycofany z obrotu

wych<sup>[15]</sup>. Wiele innych metaanaliz potwierdziło powyższe doniesienia i doprowadziło do wycofania większości selektywnych NLPZ z praktyki klinicznej. Nieselektywne NLPZ różnią się między sobą pod względem wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Wyniki ostatnich metaanaliz potwierdziły, że grupa NLPZ nie wykazuje w tym przypadku efektu klasy. Jedną z najważniejszych publikacji dotyczących tego zagadnienia została opublikowana w 2013 r. w „Lancet” przez Bhała i wsp.<sup>[12]</sup> Metaanalizą objęto ok. 474 randomizowanych badań (łącznie 353 809 chorych) celem oceny profilu bezpieczeństwa NLPZ na układy sercowo-naczyniowy oraz pokarmowy. Wykazano, że powikłania sercowo-naczyniowe wystąpiły zdecydowanie częściej niż gastroenterologiczne. Najwięcej niepożądanych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych stwierdzono wśród chorych stosujących diklofenak oraz koksyby<sup>[12]</sup>. Ibuprofen zwiększał ryzyko zawału i zgonu z przyczyn wieńcowych<sup>[12]</sup>. Kolejną ważną pracą było badanie obserwacyjne przedstawione w 2013 r. na łamach „Annals of Rheumatic Disease” przez Lindhardsen’a J i wsp., którzy poddali ocenie 17 320 chorych na RZS oraz grupę kontrolną (69 280 chorych), przyjmujących różne preparaty z grupy NLPZ. Autorzy wykazali, że diklofenak, ibuprofen, celekoksyb i piroksykam istotnie, w sposób zależny od dawki, zwiększały ryzyko wystąpienia zawału serca, udaru mózgu oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Największe ryzyko obserwowano podczas stosowania diklofenaku i rofekoksytu, natomiast było ono znacząco niższe w przypadku ketoprofenu. W grupie pacjentów stosujących naproksen nie obserwowano istotnego wzrostu ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych<sup>[6]</sup>. W grupie pacjentów z RZS przyjmujących naproksen lub ketoprofen częstość zdarzeń sercowo naczyniowych była podobna (Tabela 1). Ponadto w grupie chorych na reumatoidalne zapalenie stawów leczonych ketoprofenem zaobserwowano obniżenie ryzyka ich wystąpienia o ok. 24% w porównaniu z ryzykiem populacyjnym. Niemniej jednak powyższe obserwacje wymagają dalszego potwierdzenia w kolejnych badaniach<sup>[6]</sup>.

Od wielu lat pojawiają się doniesienia o niekorzystnym wpływie NLPZ na efekt przeciwpłytkowy ASA. Gargulio G i wsp. wysunęli hipotezę, że stosowanie celekoksytu, ibuprofenu, nimesulidu, piroksykamu, a także naproksenu, może osłabiać kardioprotekcyjny wpływ leczenia ASA poprzez zniesienie działania przeciwpłytkowego. Dotychczas nie potwierdzono, czy ketoprofen czy diklofenak wchodzi w podobną interakcję z ASA<sup>[17,18]</sup>. Podsumowując, wyniki ostatnich metaanaliz wskazują, że ketoprofen może być bezpiecznie stosowany, pozostając bez istotnego wpływu na działanie ASA oraz nie zwiększając znacząco ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych,

pod warunkiem rozważnej oceny wstępnych czynników ryzyka powikłań oraz ostrożnego prowadzenia terapii.

### Profil bezpieczeństwa stosowania ketoprofenu w świetle innych NLPZ. O czym należy pamiętać?

Najczęstsze powikłania związane ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych dotyczą przewodu pokarmowego oraz funkcji nerek. Zahamowanie aktywności cyklooksygenazy konstytutywnej, prowadzące do obniżenia poziomu prostaglandyn PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> powoduje zaburzenia ukrwienia i produkcji śluzu przez komórki błony śluzowej żołądka, które mogą skutkować tendencją do tworzenia nadżerek, wrzodów żołądka, dwunastnicy, a nawet perforacji. Większość NLPZ stosowanych w praktyce klinicznej może prowadzić do uszkodzenia przewodu pokarmowego, przy czym ryzyko wystąpienia tego rodzaju powikłań jest wprost proporcjonalne do stopnia wybiórczości w stosunku do COX-2, stąd najbardziej bezpieczne są leki selektywne, jak celekoksyb. Należy jednak pamiętać, że w przypadku chorych wysokiego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych stosowanie leków wybiórczo hamujących COX-2 jest niezalecane, dlatego większość z nich przyjmuje leki nieselektywne lub preferencyjne. Langman MJ i wsp. wykazali, że leczenie ketoprofenem wiązało się ze stosunkowo wysokim ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego, niemniej jednak najczęściej było związane z długotrwałym przyjmowaniem leku, zwłaszcza w dawkach przekraczających 200 mg/dobę<sup>[19,20]</sup>. W jednej z ostatnich metaanaliz dotyczących tego zagadnienia wykazano, że ryzyko wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego podczas stosowania ketoprofenu jest podobne do obserwowanego w trakcie terapii diklofenakiem, nimesulidem czy naproksenem<sup>[21]</sup>. Chorzy obciążeni czynnikami ryzyka powikłań z przewodu pokarmowego (podeszły wiek, czynna

**Tabela 1.** Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z leczeniem NLPZ u chorych na RZS oraz w grupie kontrolnej

NLPZ	Chorzy z RZS		Grupa kontrolna	
	HR	CI	HR	CI
<b>naproksen</b>	<b>0,98</b>	<b>0,47-2,06</b>	<b>0,73</b>	<b>0,37-1,47</b>
ibuprofen	1,16	0,96-1,41	1,54	1,33-1,78
<b>ketoprofen</b>	<b>0,76</b>	<b>0,36-1,6</b>	<b>1,12</b>	<b>0,56-2,24</b>
diklofenak	1,35	1,11-1,64	1,58	1,31-1,9
celekoksyb	1,12	0,82-1,52	1,28	0,85-1,92
rofekoksyb	1,57	1,16-2,44	2,19	1,57-3,05
piroksykam	1,22	0,61-2,44	1,76	1,06-2,92

HR – hazard ratio, CI – confidence interval  
Pogrubioną czcionką wyróżniono NLPZ neutralne i/lub korzystne

choroba wrzodowa, choroba refluksowa przełyku, krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie, jednocześnie leczenie podwójne przeciwplytkowe, lekami przeciwkrzepliwymi czy glikokortykosteroidami) powinni stosować NPLZ w możliwie najniższej skutecznej dawce oraz przez jak najkrótszy okres, zawsze w osłonie inhibitora pompy protonowej (IPP)<sup>[22,23]</sup>. Niestety, jednocześnie przyjmowanie IPP może obniżyć skuteczność leczenia przeciwbólowego. Drugim najczęstszym powikłaniem stosowania NLPZ jest uszkodzenie funkcji nerek, spowodowane dysregulacją ukrwienia nerki, związanej również ze zmniejszeniem produkcji prostanoidów. Grupę podwyższonego ryzyka powikłań nefrologicznych stanowią chorzy w podeszłym wieku, zwłaszcza obciążeni przewlekłą chorobą nerek. W zapobieganiu dysfunkcji nerek ważną rolę odgrywa właściwe nawodnienie oraz – podobnie jak w poprzednim przypadku – skrócenie czasu trwania terapii i stosowanie jak najniższych dawek dostosowanych do funkcji nerek. Dotychczas nie potwierdzono istotnego wpływu ketoprofenu na istotne klinicznie pogorszenie funkcji nerek, a rzadko obserwowane nieznaczne obniżenie GFR (najczęściej odwracalne) nie nosło za sobą trwałych, negatywnych następstw klinicznych<sup>[24,25]</sup>. Wybór odpowiedniego NLPZ powinien zostać poprzedzony dokładną oceną czynników ryzyka wystąpienia możliwych powikłań.

## Podsumowanie

Od wielu lat niesterydowe leki przeciwzapalne znajdują się w czołówce najczęściej przyjmowanych leków w praktyce klinicznej. Wśród nich jednym z najstarszych, najsilniejszych i najchętniej stosowanych jest ketoprofen. Mechanizm działania, korzystny profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny ketoprofenu czynią go jednym z najskuteczniejszych leków przeciwbólowych. Dotychczas nie wykazano niekorzystnego wpływu tego leku na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wysoka skuteczność działania ketoprofenu idzie w parze z bezpieczeństwem jego stosowania, pod warunkiem oszacowania bilansu korzyści i strat w oparciu o rozważną ocenę wskazań do jego stosowania, czynników ryzyka wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego, doboru odpowiedniej dawki, a także przestrzegania założeń dotyczących przyjmowania leku przez pacjenta.

## Piśmiennictwo:

1. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20,000 patients. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1989;83:15-9.
2. Arone S. Long term study of ketoprofen SR in elderly patients. *Br J Clin Pract.* 1992; 46:229-33.
3. Ahern MJ, Wetherall M, Leslie A i wsp. A comparison of ketopro-

- fen SR and sulindac in the elderly with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1991;90:Suppl 1-44.
4. Wanders A., Heijde Dv., Landewé R. et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(6).
5. Sunshine A, Olson NZ. Analgesic efficacy of ketoprofen in postpartum, general surgery, and chronic cancer pain. *J Clin Pharmacol.* 1988;28(12 Suppl): 47-54.
6. Turek MD, Baird WM Double-blind parallel comparison of ketoprofen (Orudis), acetaminophen plus codeine, and placebo in postoperative pain. *J Clin Pharmacol.* 1988;28 (12 Suppl):23-8.
7. Basto ER, Waintrop C, Mourey FD Intravenous ketoprofen in thyroid and parathyroid surgery. *Anesth Analg.* 2001;92(4):1052-7.
8. Altman R.D., Honig S., Levin J.M. et al.: Ketoprofen versus indomethacin in patients with acute gouty arthritis: a multicenter, double blind comparative study. *J. Rheumatol.* 1988; 15(9):1422-6.
9. Tai YM, Baker R. Comparison of controlled-release ketoprofen and didofenac in the control of post-surgical dental pain. *J R Soc Med.* 1992;85(1):16-8.
10. Cooper SA, Reynolds DC, Reynolds B et al. Analgesic efficacy and safety of (R)- ketoprofen in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol.* 1998;38(2 Suppl):11-18.
11. Dib M, Massiou H, Weber M et al. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial. *Neurology.* 2002; 58(11):1660-5.
12. Bhalal N, Emberson J, Mehri 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.
13. Chia-Hsui Ch, Wen-Yi S, Chuei-Wen K et al. Increased risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Stroke.* 2010; 41: 1884-1890.
14. Rupiński R. Ketoprofen – dobry przyjaciel reumatologa. *Medycyna faktów* 2014; 4: 72-75.
15. Brealier R, Sandler R, Quan H et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial *N Engl J Med* 2005; 352:1092-1102.
16. Lindhardsen J. et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73:1515-21.
17. Gargiulo G., Capodanno D., Longo G. et al. Updates on NSAIDs in patients with and without coronary artery disease: pitfalls, interactions and cardiovascular outcomes. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2014; 12:1185-203.
18. Hohlfield T., Saxena A., Schror K.: High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs – pharmacological mechanisms and clinical relevance. *Thromb. Haemost.* 2013; 109:825-33.
19. Langmann MJ, Weil J, Wainwright P. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 30:1075-8.
20. Lanza FL, Codisoti JR, Nelson EB. An endoscopic comparison of gastroduodenal injury with over-the-counter doses of ketoprofen and acetaminophen. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(7):1051-4.
21. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al.: Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications – A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). *Drug Saf.* 2012; 35(12):1127-1146.
22. Gigante A., Tagarro I.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors: a focus on ketoprofen/omeprazole. *Clin. Drug. Investig.* 2012; 32(4):221-33.
23. Scheiman J.M., Hindley C.E.: Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clin. Ther.* 2010; 32:667-77.
24. Lee A, Cooper MG, Craig JC. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on postoperative renal function: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care.* 1999;27(6):574-80.
25. Brater DC, Anderson SA, Brown-Cartwright D et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function in patients with renal insufficiency and in cirrhotics. *Am J Kidney Dis.* 1986; 8(5):351-5.