

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

# Rola naproksenu w leczeniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym u chorych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym

Choroby układu krążenia pozostają od lat jedną z głównych przyczyn zgonów w populacji krajów rozwiniętych. Choroba wieńcowa dotyczy ok. 2 milionów Polaków, stanowiąc poważny problem epidemiologiczny i społeczny. Kluczową rolę w profilaktyce pierwotnej i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego odgrywa m.in. wczesna stratyfikacja czynników ryzyka, wśród których najważniejszymi są: wiek, płeć, czynniki genetyczne, poziom cholesterolu całkowitego, skurczowe ciśnienie tętnicze krwi, nikotynizm<sup>[1]</sup>.

Jednym z najsilniejszych niemodyfikowalnych czynników ryzyka jest wiek. Chorzy w wieku podeszłym, oprócz chorób układu krążenia, często zmagają się z wieloma współistniejącymi schorzeniami przewlekłymi związanymi z dolegliwościami bólowymi, a także wymagającymi leczenia przeciwzapalnego. Należą do nich m.in. choroby narządu ruchu, reumatyczne i nowotworowe. Ze względu na liczne obciążenia pacjenci powyżej 65. roku życia bardzo często stosują polipragmazję. Wśród najczęściej stosowanych leków spotykamy niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ), które cechuje duża skuteczność w zwalczaniu bólu i powszechna dostępność, często bez recepty, zarówno pod postacią preparatów prostych, jednoskładnikowych, jak i złożonych. Należy pamiętać, że NLPZ stanowią heterogenną grupę, niektóre z nich mogą wywierać wpływ na metabolizm i skuteczność działania innych jednocześnie stosowanych leków. Ponadto wykazano, że część NLPZ może zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe. Wybór bezpiecznego leku z tej grupy powinien opierać się na znajomości jego mechanizmu działania, możliwych interakcji i działań niepożądanych oraz zostać poprzedzony stratyfikacją ryzyka sercowo-naczyniowego u każdego chorego poddanego terapii.

### Właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne naproksenu

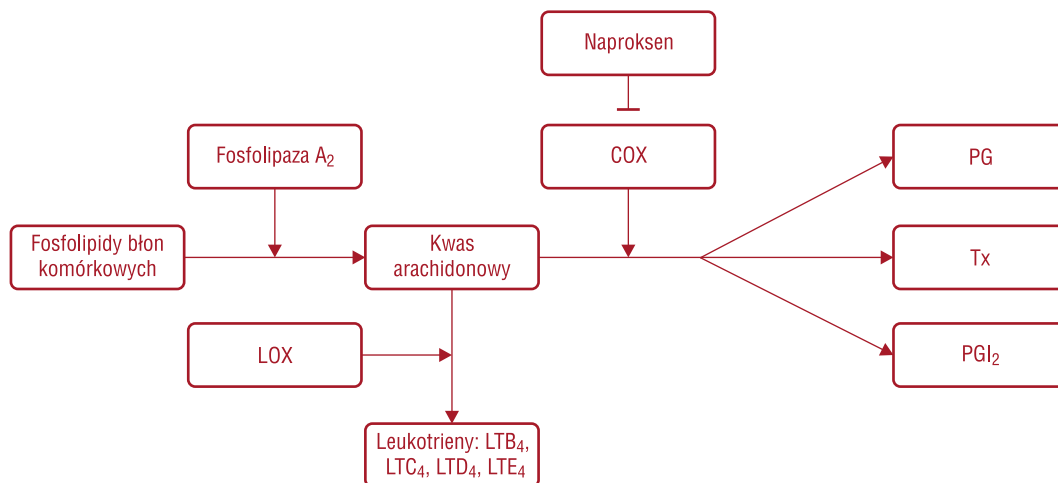
Niesterydowe leki przeciwzapalne stanowią bardzo zróżnicowaną grupę, którą możemy podzielić na trzy podgrupy róż-

niące się stopniem powinowactwa do cyklooksygenaz (COX): klasyczne (wpływają podobnie na COX-1 i COX-2), preferencyjne (hamują COX-2 ok. 15-krotnie silniej niż COX-1) i wybiórcze (hamują COX-2 prawie 100 razy silniej niż COX-1). Jednym z najczęściej stosowanych NLPZ jest naproksen, który należy do pochodnych kwasu propionowego o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Podobnie jak kwas acetylosalicylowy hamuje agregację płytek krwi, niemniej jednak jest to działanie zdecydowanie słabiej wyrażone<sup>[2]</sup>. Mechanizm działania naproksenu opiera się na inhibicji obu cyklooksygenaz: konstytutywnej (COX-1) biorącej udział w syntezie prostaglandyn spełniających funkcje fizjologiczne oraz indukowalnej (COX-2) odpowiedzialnej za wytwarzanie prostaglandyn w miejscu stanu zapalnego (Rycina 1).

Naproksen dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym (95% dostępności biologicznej), osiągając maksymalne stężenie we krwi po ok. 1 h. Okres półtrwania leku wynosi ok. 13 h (10-20 h), stacjonarne stężenie we krwi osiąga po 4-5 dawkach. Naproksen niemal całkowicie wiąże się z albuminami osocza (99%), jest w większości wydalany z moczem w postaci niezmienionej i metabolitów.

### Wskazania, przeciwwskazania i szczególne środki ostrożności podczas stosowania naproksenu

Naproksen najczęściej znajduje zastosowanie w następujących schorzeniach: reumatoidalnym zapaleniu sta-

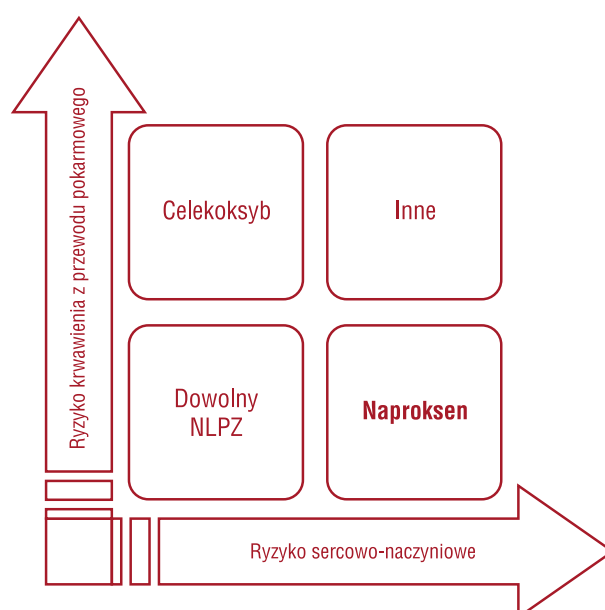
**Ryc. 1.** Mechanizm działania leków przeciwzapalnych

wów, chorobie zwyrodnieniowej stawów, młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniu stawów, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa i innych seronegatywnych spondyloartropatiach, jak również w ostrym napadzie dny moczanowej oraz w leczeniu bólu o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu (ból kostny, mięśniowy, głowy, menstruacyjny). Wśród najczęstszych powikłań związanych ze stosowaniem naproksenu, podobnie jak innych niselektywnych leków przeciwzapalnych, możemy wyróżnić krwawienia z przewodu pokarmowego, chorobę wrzodową żołądka lub dwunastnicy. Przed dokonaniem wyboru NLPZ należy zawsze oszacować indywidualne ryzyko wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego (Rycina 2).

Zastosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych wymaga dużej ostrożności, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku, z chorobą wrzodową żołądka i/lub dwunastnicy, niewydolnością wątroby, nerek, serca, niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, astmą czy alergią w wywiadzie. Wskutek zahamowania syntezy prostaglandyn w przebiegu stosowania niewybiórczych NLPZ może dojść do zaostrzenia niewydolności nerek, jak również przewodnienia i nasilenia objawów współistniejącej niewydolności serca. Ryzyko wystąpienia powikłań wzrasta wprost proporcjonalnie do długości terapii. Naproksen silnie wiąże się z albuminami osocza, wypierając tym samym inne leki z tych połączeń, dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas równoległego podawania doustnych leków przeciwzakrzepowych, pochodnych sulfonilomocznika, sulfonamidów. Należy również pamiętać, że jednoczesne stosowanie glikokortykosteroidów zwiększa ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego.

### Naproksen a ryzyko sercowo-naczyniowe – co mówią badania?

Wykazano, że większość NLPZ może zwiększać ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowych, zawału serca lub udaru mózgu, zwłaszcza podczas ich długotrwałego stosowania u pacjentów obciążonych chorobami układu krążenia. Wybór odpowiedniego preparatu u tych chorych powinien dokonać się w oparciu o dokładną ocenę bilansu ryzyka i potencjalnych korzyści płynących z jego zastosowania. Dotychczas nie określono jednoznacznie, jakie czynniki wpływają niekorzystnie na występowanie powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. W 2009 r. w „American Journal of

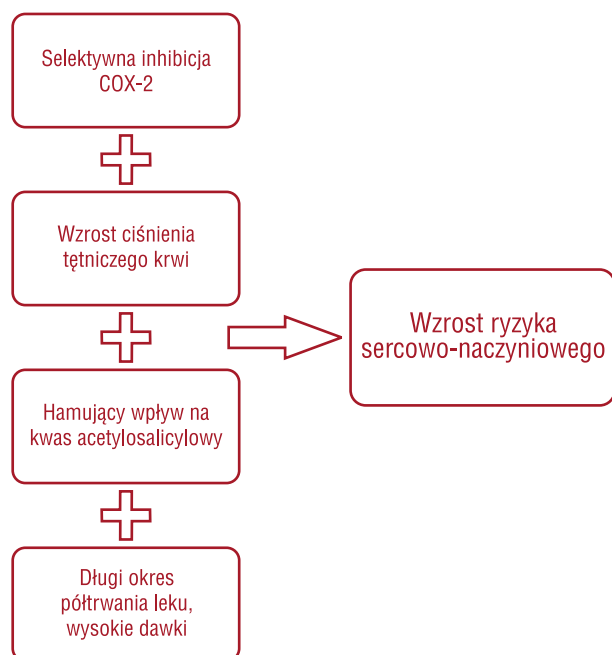
**Ryc. 2.** Wybór optymalnego NLPZ z uwzględnieniem ryzyka sercowo-naczyniowego oraz powikłań ze strony przewodu pokarmowego (zmodyfikowano na podstawie<sup>(3,4)</sup>)

Cardiology” ukazała się praca, w której autorzy dokonali próby podsumowania czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych podczas stosowania NLPZ (Rycina 3). Jednym z najważniejszych okazał się stopień wybiórczości w stosunku do COX-2.

Wprowadzenie leków wybiórczo hamujących COX-2, tzw. koksycybów, niosło za sobą nadzieję na znaczną redukcję powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Niestety okazało się, że większość leków z tej grupy wywiera niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. W rozpoczętym w 2000 r. badaniu APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention of Vioxx) potwierdzono, że rofekoksyb w porównaniu z placebo znacząco zwiększał częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. APPROVe było wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem, którego celem była ocena 3-letniej skuteczności preparatu VIOXX (25 mg) vs placebo w zapobieganiu nawrotom polipów jelita grubego u 2600 pacjentów z polipami w wywiadzie<sup>[5]</sup>. Podobne doniesienia przedstawiono w metaanalizie opublikowanej w „The Lancet” obejmującej oryginalne badania przeprowadzone z udziałem rofekoksybu. W badaniu VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) obserwowano podwyższone ryzyko zawału serca u osób stosujących rofekoksyb (względne ryzyko 2,30, 95% przedział ufności 1,22-4,33;  $p=0,01$ ) w porównaniu z grupą leczoną naproksenem<sup>[6]</sup>. Jedynym wciąż stosowanym pozostał

celekoksyb zarezerwowany dla chorych z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym przy jednoczesnym wysokim ryzyku powikłań krwotocznych (Rycina 3). McGettigan i wsp. wykazali, że wśród wielu stosowanych powszechnie NLPZ najbezpieczniejszymi u chorych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym są naproksen i ibuprofen w małej dawce. Naproksen nie zwiększał częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (1,09 CI: 1,02, 1,16), również w porównaniu z ibuprofenem charakteryzował się lepszym profilem bezpieczeństwa<sup>[7]</sup>. Garcia-Poza i wsp. ocenili wpływ NLPZ i paracetamolu na ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu w grupie 2888 chorych. Zaobserwowano istotny wzrost ryzyka w grupie leczonej diklofenakiem, natomiast nie stwierdzono takiego efektu wśród chorych leczonych ibuprofenem, naproksenem czy paracetamolem. Paracetamol okazał się lekiem całkowicie bezpiecznym również wśród chorych obciążonych wyjściowo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym<sup>[8]</sup>. Jedną z najważniejszych metaanaliz ostatnich lat okazała się przeprowadzona w 2013 r. przez Coxib and traditional NSAID Trialists (CNT) Collaboration, w której poddano analizie 280 badań porównujących NLPZ z placebo (prawie 125000 chorych) oraz 474 badania oceniające działanie poszczególnych NLPZ względem innych leków tej grupy (około 230 000 pacjentów). Głównymi ocenianymi punktami końcowymi były: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych), poważne zdarzenia wieńcowe (zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon z przyczyn sercowych), udar, śmiertelność, niewydolność serca, powikłania ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (perforacja, krwawienie, niedrożność). Autorzy wykazali, że poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe występowały istotnie częściej w grupie chorych leczonych koksycybami (RR: 1,36, 95% CI: 1,14-1,66;  $p=0,0009$ ) i diklofenakiem (RR: 1,41, CI: 1,12-1,78;  $p=0,0036$ ). Ibuprofen przyczyniał się do zwiększenia jedynie zdarzeń sercowych (RR: 2,22, CI: 1,10-4,48;  $p=0,0253$ ). U blisko 1000 pacjentów przyjmujących koksycyb lub diklofenak przez min. rok stwierdzono trzykrotnie częstsze w porównaniu z placebo występowanie głównych zdarzeń naczyniowych. Ponadto śmiertelność z przyczyn naczyniowych okazała się istotnie wyższa w grupie koksycybów (RR: 1,58, 99% CI: 1,00-2,49;  $p=0,0103$ ), diklofenaku (RR: 1,65, CI: 0,95-2,85;  $p=0,0187$ ) oraz nieistotnie statystycznie ibuprofenu (RR: 1,90, CI: 0,56-6,41;  $p=0,17$ ). Jedynie naproksen nie

**Ryc. 3.** Czynniki zwiększające ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych leczonych NLPZ (na podstawie<sup>[4]</sup>)



zwiększał ryzyka wystąpienia zdarzeń naczyniowych (RR: 0,93, CI:0,69-1,27) oraz zgonu z przyczyn naczyniowych (RR: 1,08, CI:0,48-2,47;  $p=0,80$ ), a nawet nieznacznie je redukował. Wszystkie NLPZ poddane ocenie zwiększały ryzyko wystąpienia niewydolności serca oraz powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (koksyby: RR: 1,81, CI:1,17-2,81;  $p=0,007$ ; dikofenak RR: 1,89, CI:1,16-3,09;  $p=0,0106$ ; ibuprofen RR: 3,97, CI: 2,22-7,10;  $p<0,0001$ ; naproksen RR: 4,22, CI: 2,71-6,56;  $p<0,0001$ )<sup>[9]</sup>. Wyniki powyższych badań ostatecznie doprowadziły do wycofania większości leków z grupy koksybów oraz przyczyniły się do ugruntowania pozycji naproksenu.

Należy podkreślić, że naproksen, w przeciwieństwie do innych leków tej grupy, nie hamuje czynności płytek krwi<sup>[10-13]</sup>. Dodatkowo wykazano, że nie wpływa w istotny sposób na ciśnienie tętnicze krwi, a także wykazuje dużą skuteczność przy mniejszych niż inne NLPZ dawkach, zwłaszcza w leczeniu przeciwbólowym<sup>[14-15]</sup>.

Biorąc pod uwagę wyniki powyższych badań i metaanaliz, należy jeszcze raz podkreślić, że naproksen nie zwiększa istotnie ryzyka sercowo-naczyniowego i może być bezpiecznie stosowany wśród pacjentów obciążonych chorobami układu krążenia.

## Podsumowanie

Niesterydowe leki przeciwzapalne należą do najczęściej stosowanych w zwalczaniu bólu. Duża skuteczność i łatwa dostępność NLPZ sprzyjają szerokiemu rozpowszechnieniu tych leków wśród chorych. Największą grupę pacjentów przyjmujących regularnie NLPZ stanowią chorzy w wieku podeszłym, często obciążeni chorobami układu kostno-stawowego. Należy jednak pamiętać, że w większości przypadków pacjenci powyżej 65. roku życia cierpią także na wiele innych schorzeń, zwłaszcza układu krążenia. Terapia NLPZ może podwyższać ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, dlatego należy dążyć do optymalizacji i indywidualizacji leczenia w oparciu o dokładną ocenę wskazań i przeciwwskazań do stosowania NLPZ oraz w miarę możliwości dążyć do skrócenia czasu leczenia. Jednym z najbezpieczniejszych leków przeciwzapalnych i przeciwbólowych u chorych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym jest naproksen. W odróżnieniu od innych NLPZ naproksen łączy skuteczność działania z wysokim bezpieczeństwem stosowania, które czynią go lekiem z wyboru u chorych obciążonych schorzeniami układu krążenia.

## Piśmiennictwo:

1. Podolec P, Kopec G, Gruchała M, Rynkiewicz A. „Europejski system oceny ryzyka ogólnego SCORE” w „Podręcznik Polskiego Forum Profilaktyki tom I” pod red. P. Podolca, Medycyna Praktyczna 2007.
2. Capone ML, Tacconelli S, Sciulli MG, et al. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. *Circulation* 2004; 109: 1468-71.
3. Scarpignato C, Lanus A, Blandizzi C et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis-an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med.* 2015; 13:55.
4. Farkouh ME. Getting to the heart of the matter: a trialist's approach to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for patients with chronic pain syndromes *PL Arch Med. Wewn* 2013; 123: 433-5.
5. 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.
6. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364:2021-9.
7. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLOS Med.* 2011; 8(9):e1001098.
8. García-Poza P, de Abajo FJ, Gil MJ et al. Risk of ischemic stroke associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(5):708-18.
9. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhalra N, Emberson J, Mehri A et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroid anti-inflammatory drugs: meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382:769-79.
10. Johnson AGI, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121:289-300.
11. Hinz B, Cheremina O, Besz D et al. Impact of naproxen sodium at over-the-counter doses on cyclooxygenase isoforms in human volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46: 180-6.
12. Capone ML, Tacconelli S, Sciulli MG et al. Human pharmacology of naproxen sodium *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322: 453-60.
13. 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: 1295-301.
14. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153:477-84.
15. Morrison A, Ramey DR, van Adelsberg J. Systematic review of trials of the effect of continued use of oral non-selective NSAIDs on blood pressure and hypertension. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23: 2395-404.