

# Nesteroidové antiflogistiká - - riziká a prínos pre klinickú prax

J. Lukáč, J. Rovenský, O. Lukáčová

## Súhrn:

Nesteroidové antiflogistiká (NSA) sa najčastejšie predpisujú u pacientov so zápalovými a degeneratívnymi chorobami pohybového aparátu. Liečba NSA je spojená s pomerne častým výskytom nežiaducich účinkov (NÚ) - predovšetkým s gastropatiou. Táto skúsenosť viedla k vývoju novších a bezpečnejších NSA. Po objavení mechanizmu účinku NSA - prostredníctvom inhibície cyklooxygenázy 2 (COX-2) sa vyvinuli inhibítory COX-2. Dosišlo sa významné zníženie rizika gastrointestinálnych NÚ, ale vzhľadom na neprítomnosť antiagregačného účinku na trombocyty sa v skupine špecifických inhibítorov COX-2 - koxibov - zaznamenalo zvýšené riziko kardiovaskulárnych príhod. Pri preferenčných inhibítoroch COX-2 sa zvýšený výskyt kardiovaskulárnych komplikácií neopisuje. Výskyt renálnych NÚ pri koxiboch je zrovnateľný s neselektívnymi NSA. Aj kombinácie NSA s mizoprostolom a inhibítormi protónovej pumpy sú účinné pri prevencii gastroduodenálnych ulcerácií a erózií. Významne nižší výskyt slizničných lézií žalúdka a dvanástnika bol endoskopicky zaznamenaný aj po užívaní piroxikamu naviazaného na beta-cyklohextrín v porovnaní s piroxikamom. Rôzne liekové formy NSA priniesli lepšiu gastrointestinálnu toleranciu a znížený výskyt lézií vznikajúcich v dôsledku priameho kontaktu so sliznicou žalúdka, ale neodstránili systémové NÚ vyvolané inhibíciou COX-2. Antacidami a liekmi zo skupiny antagonistov receptorov H<sub>2</sub> sa nedosiahlo významné zníženie gastropatie po NSA. Pri preskripcii NSA je nevyhnutné dodržiavať terapeutické indikácie a kontraindikácie, zvažovať rizikové faktory a dodržiavať zásady racionálnej liečby.

## Kľúčové slová:

nesteroidové antiflogistiká – cyklooxygenáza – inhibítory cyklooxygenázy – nežiaduce účinky – NSA gastropatia

## Summary:

Non-steroid antiinflammatories (NSA) are prescribed mostly to the patients with inflammatory and degenerative diseases of the locomotive apparatus. The treatment of NSA is connected with a relatively frequent occurrence of adverse effects (AE) - especially at the patients with gastropathy. This experience had led to the development of newer and safer NSA. After the discovery of the mechanism of NSA effect - by means of cyclooxygenase 2 inhibition (COX-2) the COX-2 inhibitors had been developed. There was achieved a significant lowering of risk of gastrointestinal AE, but because of the absence of antiaggregation effect on the thrombocytes an increased risk of cardiovascular events had been recorded in the group of specific COX-inhibitors - coxibs. The increased occurrence of cardiovascular complications is not described at the preferential COX-2 inhibitors. The occurrence of renal AE at the coxibs is comparable with non-selective NSA. Also the combinations of NSA with mizoprostol and proton pump inhibitors are effective at the prevention of gastroduodenal ulcerations and erosions. Significantly lower occurrence of mucous lesions of stomach and duodenum was endoscopically recorded also after the use of piroxicam bound to beta-cyclodextrin in comparison with piroxicam. Various drug forms of NSA brought better gastrointestinal tolerance and lower occurrence of lesions developed as a consequence of direct contact with mucous membrane of stomach, but they did not remove system AE induced by COX-2 inhibition. By the use of antacids and the drugs of the H<sub>2</sub> receptors group there had not been achieved any significant lowering of gastropathy after NSA. At the description of NSA it is necessary to follow the therapeutical indications and contraindications, to consider the risk factors and to follow the principles of rational therapy.

## Key words:

non-steroid antiinflammatories – cyclooxygenase – cyclooxygenase inhibitors – adverse effects – NSA gastropathy

## ÚVOD

Nesteroidové antiflogistiká (NSA) patria medzi najčastejšie predpisované lieky u nás i vo svete. Majú protizápalový, analgetický a antipyretický účinok. Nie sú návykové a neovplyvňujú dychové centrum. Patria medzi stredne silné analgetiká. Vo vyspelých krajinách sveta ich užíva 20 až 30 % populácie [1]. Ich rozšírené užívanie je dané i tým, že podľa odhadu trpí chronickou bolesťou až 30 až 45 % obyvateľstva [2]. Najčastejšie sa predpisujú pri chorobách pohybového aparátu. Vzhľadom na predlžovanie ľudského veku a teda starnu-

tie populácie možno predpokladať, že ich preskripcia bude narastať.

## KLASIFIKÁCIA NESTEROIDOVÝCH ANTI-FLOGISTÍK

Nesteroidové antiflogistiká majú rôznu chemickú štruktúru ale podobné farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti. Ich analgetický účinok nastupuje niekoľko minút až hodín po užití lieku, protizápalový po 7 až 14 dňoch pravidelného užívania. Majú podobný mechanizmus pôsobenia aj liečebný účinok, odlišujú sa výskytom nežiaducich účinkov (NÚ) [3].

Nesteroidové antiflogistiká sa najčastejšie rozdeľujú podľa chemickej štruktúry, dĺžky plazmatického eliminačného polčasu a pomeru inhibície enzýmu cyklooxygenázy 1 a 2 (COX-1 a COX-2) (obr. 1).

Podľa chemickej štruktúry sú to deriváty organických enolových a karboxylových kyselín a neutrálne NSA (tab. 1).

Podľa plazmatického eliminačného polčasu sa rozdeľujú na NSA s krátkym plazmatickým eliminačným polčasom - do 4 hodín, stredným (4 – 12 hodín) a dlhým (viac ako 12 h) (tab. 2).

**MECHANIZMUS ÚČINKU NSA**

Hlavným mechanizmom účinku NSA je inhibícia enzýmu cyklooxygenázy (COX). Potlačením aktivity COX sa blokuje tvorba prostaglandínov (PG). Účinok NSA je však komplexný a okrem inhibície COX sa uplatňujú aj iné mechanizmy účinku (tab. 3).

Objav, že NSA inhibujú syntézu PG, publikoval v roku 1971 sir J.R. Vane [4] a v r. 1982 dostal za tento objav Nobelovu cenu. V r. 1976 Hemler a spol. definoval COX ako enzým, ktorý syntetizuje PG [5]. V r 1988 až 1991 bola objavená druhá izoforma enzýmu - COX-2 [6].

**Prostaglandíny** sú deriváty kyseliny arachidónovej, ktorá je syntetizovaná z fosfolipidov bunkových membrán fosfolipázami - najmä fosfolipázou A2. Fosfolipázy sa aktivujú pri poškodení bunkovej membrány - napríklad zápalom. Cyklooxygenázy syntetizujú z kys. arachidónovej PGG<sub>2</sub>, ktorý sa následne PG-H<sub>2</sub>-syntázou metabolizuje na PGH<sub>2</sub>. Z PGH<sub>2</sub> tkanivové izomerázy syntetizujú PGI<sub>2</sub> (prostacyklín), PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PG F<sub>2</sub>alfa a tromboxan A<sub>2</sub> (TX A<sub>2</sub>) (obr. 2). Prostaglandíny sa okrem iného zúčastňujú na regulácii fyziologických funkcií v žalúdočnej sliznici a v obličkách [7].

**ÚLOHA IZOFORIEM CYKLOOXYGENÁZY PRI FYZIOLOGICKÝCH A PATOLOGICKÝCH PROCESOCH**

Obe izoformy COX sú enzýmy viazané na bunkové membrány. Štruktúra COX-1 a COX-2 je identická zo 60 %.

**Cyklooxygenáza-1** sa nachádza vo väčšine tkanív a zabezpečuje syntézu viacerých PG, ktoré majú fyziologickú úlohu pri udržiavaní homeostázy v sliznici žalúdka, obličkách a v trombocytoch. Cyklooxygenáza-1 produkuje v obličkách PG, ktoré podporujú vazodilatáciu a zvyšujú krvný prietok obličkami. Cyklooxygenáza-1 sa konštitučne nachádza aj v žalúdočnej sliznici a je zodpovedná za syntézu PG, ktoré zvyšujú prekrvenie sliznice žalúdka, produkciu hlienu a bikarbonátov. Tým chráni žalúdočnú sliznicu a majú cytoprotektívny účinok na sliznicu GIT. Na trombocytoch je exprimovaná iba COX-1; má rozhodujúcu úlohu pri syntéze TXA<sub>2</sub>, ktorý vyvoláva ireverzibilnú agregáciu trombocytov a vazokonstrikciu a proliferáciu hladkého svalstva ciev.

Cyklooxygenáza-2 je exprimovaná predovšetkým na makrofágoch, synoviocytoch, fibroblastoch, endoteliách a mastocy-

toch v mieste poškodených tkanív - napríklad pri zápalových procesoch. Induktormi syntézy COX-2 sú napríklad prozápalové cytokíny, napríklad interleukín 1 (IL-1), IL-2 a faktor nekrotizujúci nádory (TNF). Protizápalové cytokíny (IL-4, IL-10) a glukokortikoidy syntézu COX-2 znižujú.

**Cyklooxygenáza-2** má aj fyziologické funkcie: konštitučne je exprimovaná v obličkách, centrálnom nervovom systéme, reprodukčných ženských orgánoch, gastrointestinálnom trakte a v pľúcach. Má tiež fyziologické účinky pri regulácii kostného metabolizmu a funkcii endotelových buniek. Aktivita COX-2 sa uplatňuje aj pri ovulácii a nidácii vajčeka v maternici. Blokádu COX-2 NSA inhibujú tvorbu PG, ktoré sa uplatňujú v patogeneze zápalu a pri tvorbe bolestivých vzruchov. Tým sa vysvetľuje antiedematózne a protizápalové pôsobenie NSA. Inhibíciou syntézy týchto PG sa znižuje dráždenie nociceptorov tlakom a ťahom a dráždenie spinálnych synaptických zakončení.

Relatívne vysoký výskyt gastrointestinálnych NÚ pozorovaných pri užívaní NSA sa vysvetľuje inhibíciou COX-1, ktorá participuje na udržiavaní homeostázy v sliznici GIT-u. To viedlo k vývoju NSA, ktoré inhibujú predovšetkým COX-2 a v menšej miere potláčajú aktivitu COX-1.

V súčasnosti sú známe aj lieky, ktoré inhibujú COX aj 5-lipooxygenázu - napríklad likofelón. Má rovnakú účinnosť ako naproxén, ale nižší výskyt gastroduodenálnych vredov [8].

**SELEKTIVITA A ŠPECIFICITA NSA****A. Selektivita inhibície COX-2 a COX-1 sa stanovuje**

1. **Biochemicky** (enzymaticky) - sa in vitro zisťuje pomer koncentrácie potrebnej na 50% inhibíciu COX-1 a COX-2 (IC<sub>50</sub> COX-2 : IC<sub>50</sub> COX1). Výsledky tejto metódy sa môžu výrazne líšiť podľa použitého substrátu na ktorom sa inhibícia COX stanovuje (obr. 1).

2. **Biologicky** - stupeň inhibície oboch izoform COX sa stanovuje v plnej krvi - ex vivo. Inhibícia COX-1 sa určuje podľa toho, ako sa potláča tvorba tromboxanu B<sub>2</sub> a inhibícia COX-2 podľa zníženia tvorby PGE<sub>2</sub>.

**B. Klinické testovanie (špecificita NSA)**

Špecifický inhibitor COX-2 musí mať okrem dokázanej selektívnej inhibície COX-2 testovanej in vitro a ex vivo aj preukázaný významne znížený výskyt gastro-

**Tab. 1. Klasifikácia NSA podľa chemickej štruktúry.**

1. DERIVÁTY ORGANICKÝCH ENOLOVÝCH KYSELÍN:
  - a) pyrazolóny (fenylbutazón, ketofenylbutazón),
  - b) oxikamy (piroxikam, meloxicam)
2. DERIVÁTY KARBOXYLOVÝCH KYSELÍN:
  - a) kys. salicylovej (aspirín, lyzínalsalicylát, salsalát)
  - b) kys. acetocetovej (diklofenak, indometacín, sulindak)
  - c) kys. antranilovej (kys. mefenamová, kys. tolfenamová)
  - d) kys. propiónovej (ibuprofén, ketoprofén, naproxén, tiaprofén)
3. NEUTRÁLNE NSA:
  - a) alkanóny (nabumetón)
  - b) sulfónanilidy (nimesulid)
  - c) benzénsulfonamidy (celecoxib, valdecoxib, parecoxib)
  - d) metylsulfóny (rofekoxib, etorikoxib)

**Tab. 2. Rozdelenie NSA podľa plazmatického eliminačného polčasu.**

Krátky < 4 h	Stredný < 4 h	Dlhý > 12 h
aspirín	naproxén	fenylbutazón
diklofenak	nimesulid	nabumetón
ibuprofén	indometacín	piroxikam
ketoprofén	celecoxib	piroxikam-β-cyklohextrín
flurbiprofén	valdecoxib	meloxicam
tiaprofén		rofekoxib
		etorikoxib

**Tab. 3. Mechanizmus účinku NSA.**

- ▶ inhibícia syntézy prostaglandínov (inhibícia COX)
- ▶ inhibícia syntézy cytokínov, leukotriénov,
- ▶ blokáda membránových enzýmov (NADPH-oxidáza leukocytov, fosfolipáza C makrofágov),
- ▶ blokáda oxidačnej fosforylácie v mitochondriách,
- ▶ inhibícia uvoľnenia lyzozómových enzýmov,
- ▶ blokáda superoxidových radikálov,
- ▶ inhibícia aktivity polymorfonukleárov,
- ▶ inhibícia indukovateľnej NO-syntázy

duodenálnych lézií verifikovaných endoskopicky a významne nižší výskyt gastrointestinálnych komplikácií - gastrointestinálnych perforácií, ulcerácií, krvácania (tzv. PUB - perforation, ulceration, bleeding). Redukcia iných gastrointestinálnych príznakov - napríklad iba dyspepsie - nie

**Tab. 4. Rozdelenie NSA z hľadiska inhibície COX-1 a COX-2.**

- ▶ SELEKTÍVNE INHIBÍTORE COX-1  
kys. acetylosalicylová < 300 mg/d
- ▶ NESELEKTÍVNE INHIBÍTORE COX  
diklofenak, ibuprofén, naproxén,  
indometacín, flurbiprofén, priroxikam
- ▶ PREFERENČNÉ INHIBÍTORE COX-2  
etodolak, meloxicam, nimesulid
- ▶ ŠPECIFICKÉ INHIBÍTORE COX-2  
I. generácie: celecoxib, rofekoxib,  
II. generácie: valdecoxib, parecoxib,  
etorikoxib, lumirakoxib

**Tab. 5. Nežiaduce účinky NSA.**

- ▶ GASTROINTESTINÁLNE  
dyspepsia, peptický vred, GI krvácanie, perforácia,  
obštrukcia, striktúry tenkého čreva, exacerbácia,  
proktokolitída, hepatopatia
- ▶ OBLIČKOVÉ  
zníženie perfúzie obličkami, retencia Na, vody, edémy,  
art. hypertenzia, znížená účinnosť antihypertenzív,  
intersticiálna nefritída, zlyhanie obličiek,  
papilárna nekróza,
- ▶ KARDIÁLNE, VASKULÁRNE  
srdcové zlyhanie, srdcový infarkt, cerebrovaskulárne  
príhody
- ▶ HEMATOLOGICKÉ  
útlm kostnej drene
- ▶ KOŽNÉ  
toxikodermia, zriedkavo exfoliatívna dermatitída
- ▶ NEUROLOGICKÉ  
cefalea, vertigo, tinnitus, aseptická meningitída
- ▶ INÉ NÚ  
zhoršenie astma bronchiale, spastickej bronchitídy

je dostatočným dôkazom špecifickej inhibície COX-2.

Podľa inhibície oboch izoforiem COX sa rozoznávajú NSA neselektívne, preferenčné a špecifické inhibítory COX-2 (tab. 4). Zjednodušene možno povedať, že neselektívne NSA potláčajú rovnako aktivitu oboch izoenzymov COX-1 aj COX-2. Preferenčné NSA inhibujú výraznejšie

COX-2 ako COX-1, špecifické inhibítory COX-2 takmer výlučne COX-2. Antiagregačné dávky ASA inhibujú predovšetkým COX-1.

#### INDIKÁCIE LIEČBY NSA

Nesteroidové antiflogistiká sú indikované predovšetkým v liečbe:

- zápalových a nezápalových reumatických chorôb,
- metabolických artropatií,
- systémových chorôb spojiva,
- reaktívnych artritíd,
- mimokĺbového reumatizmu, tendinitíd, burzitíd,
- vertebrogénnych bolestivých syndrómov,
- traumatických lézií muskuloskeletálneho systému.

Okrem reumatológie a ortopédie sa NSA používajú i v niektorých indikáciách vo vnútornom lekárstve (Barterov syndróm, renálna biliárna kolika, migréna, bolesti zubov), gynekológii (dysmenorea) a pediatrii (juvenilná idiopatická artritída, ductus arteriosus persistens).

#### NEŽIADUCE ÚČINKY NSA

Najčastejšie pri liečbe NSA sú gastrointestinálne a renálne NÚ. Časť NÚ pri užívaní NSA je vyvolaná inhibíciou COX a tým syntézy konštitučných PG (NSA gastropatia, nefropatia a krvácaivé syndrómy). Ďalšie NÚ pri liečbe NSA nesúvisia s inhibíciou COX - napr. toxikodermie, alergické reakcie, hepatopatie, útlm krvotvorby (tab. 5).

#### Gastrointestinálne nežiaduce účinky nesteroidových antiflogistik

V osemdesiatych rokoch minulého storočia sa publikovalo viacero prác, ktoré upozornili na častý výskyt gastrointestinálnych komplikácií po NSA. Uvádza sa, že až 50 % pacientov má dyspepsiu [9], gastroduodenálne vredy dokázané endoskopicky má asi 10 až 20 % chorých, ktorí pravidelne užívajú NSA [10]. Komplikácie vrodu (krvácanie a perforácia) sa vyskytujú u 1 – 2 % pacientov. Úmrtnosť na GI komplikácie je po NSA až 10 % [11] - t.j. vyššia ako pri krvácaní z GIT z iných príčin. Závažný je aj poznatok, že viac až 80 % slizničných lézií GIT-u po NSA je asymptomatických [12]. Častá je aj enteropatia po NSA: v prospektívnej sekčnej štúdií sa ulcerácie po NSA zistili u 8,4 % pacientov v tenkom čreve. Pri enteroskopickom vy-

šetrení sa patologický nález našiel u 41 až 66 % pacientov užívajúcich NSA [13].

Pri vzniku gastropatie po NSA sa uplatňuje dvojaký mechanizmus:

1. Pri kontakte so žalúdočnou sliznicou dochádza pôsobením kyslých skupín NSA k priamemu poškodeniu hlienovej a bikarbonátovej bariéry sliznice. NSA sa akumulujú v bunkách žalúdočnej sliznice a zasahujú do oxidatívnej fosforylácie. Dôsledkom týchto zmien je zníženie produkcie bikarbonátov, zníženie lokálnej produkcie PG, poškodenie epitelu a zvýšenie permeability buniek žalúdočnej sliznice. Zvýšená permeabilita bunkovej membrány vedie k zvýšenej spätnej difúzií vodíkových iónov (iontový trapping) a do lúmen prenikajú ióny - predovšetkým natrium a kálium.

2. Po vstrebaní NSA systémovo inhibujú COX-1 a tým i produkciu konštitučných PG, ktoré zabezpečujú homeostázu žalúdočnej sliznice. Tento typ systémového pôsobenia je pre vznik NSA gastropatie rozhodujúci. Inhibícia PG vyvoláva zníženie sekrécie žalúdočného hlienu a bikarbonátov, zníženie perfúzie sliznice, tvorbu voľných radikálov a ischémiu [14]. Krvácanie so vzniknutých erózií potencuje aj zníženie trombocytovej agregácie zapríčinené inhibíciou TX A2 neselektívnymi NSA [15].

Klinické príznaky NSA gastropatie sú: nauzea, dyspepsia, pyróza, nechutenstvo, zvracanie. Rizikové faktory gastrointestinálnej toxicity NSA sú uvedené v tab. 6 [10]. Toto riziko sa zvyšuje vekom. Za ďalšie rizikové faktory sa považujú aj závažné celkové ochorenia, súčasná infekcia *Helicobacter pylori* (HP), fajčenie a alkoholizmus. Prítomnosť HP sa častejšie vyskytuje pri slizničných léziách dvanástnika ako žalúdka [16]. Eradikácia HP významne znižuje riziko gastroduodenálnych vredov u pacientov, ktorí začínajú užívať NSA [17].

#### Možnosti prevencie NSA gastropatie

Pomerne častý výskyt nežiaducich účinkov (NÚ) najmä zo strany GIT-u podnietil snahu o vývoj NSA s nižším výskytom gastrointestinálnych NÚ. Preferenčné a špecifické inhibítory COX-2 významne znižujú riziko ulcerácií, krvácania a perforácie GIT-u - podľa rôznych údajov asi o 50 %. Aj kombinácia NSA s mizoprostolom a inhibítormi protónovej pumpy sú účinné pri prevencii a hojení gastroduo-



**Tab. 6. Rizikové faktory pre výskyt gastrointestinálnych NÚ pri liečbe NSA (podľa 9).**

Rizikový faktor	Relatívne riziko
GI krvácanie v anamnéze	13,5 (10,3 – 17,7)
antikoagulačná liečba	12,7 (6,3 – 25,7)
kortikosteroidy	4,4 (2,0 – 9,7)
nízka dávka NSAID	2,9 (2,2 – 3,8)
vysoká dávka NSAID	5,8 (4,0 – 8,6)
vek 70 – 80	5,6 (4,6 – 6,9)
vek 60 – 69	3,1 (2,5 – 3,7)
vek 50 – 59	1,8 (1,4 – 2,0)

**Tab. 7. Rizikové faktory nefrotoxicity.**

- ▶ vek > 60 rokov
- ▶ súčasná liečba ACE inhibítormi, beta blokátormi, cyclosporínom A
- ▶ nefropatia (nefroskleróza)
- ▶ chronická renálna insuficiencia
- ▶ arteriálna hypertenzia
- ▶ malý cirkulujúci volum - dehydratácia (zvracanie, hnačka, diuretiká)
- ▶ malý efektívny volum (mestnavé zlyhanie srdca, nefrotický syndróm, chronické hepatálne zlyhanie - cirhóza s ascitom)

denálnych ulcerácií a erózií. Významne nižší výskyt slizničných lézií žalúdka a dvanástnika bol endoskopicky zaznamenaný aj po užívaní piroxikamu naviazaného na beta-cyklohextrín v porovnaní s piroxikamom. Rôzne liekové formy NSA priniesli lepšiu gastrointestinálnu toleranciu a znížený výskyt lézií vznikajúcich v dôsledku priameho kontaktu so sliznicou žalúdka, ale neodstránili systémové NÚ vyvolané inhibíciou COX-2. Antacidami a liekmi zo skupiny antagonistov receptorov H<sub>2</sub> sa nedosiahlo významné zníženie gastropatie po NSA.

### PREFERENČNÉ INHIBITORY COX-2

Preferenčné inhibitory COX-2 významne znižujú riziko gastrointestinálnych ulcerácií, krvácania a perforácií. Možno ich podávať pacientom s rizikovými faktormi

pre vznik gastrointestinálnych komplikácií, ale sú kontraindikované u pacientov s čerstvým gastroduodenálnym vredom.

**Nimesulid** (4-nitro-2-fenoxy-metánsulfónanilid) je preferenčný inhibitor COX-2 s vysokou rozpustnosťou v tukoch. Nevýznamne znižuje tvorbu cytoprotektívneho PGE<sub>2</sub> v žalúdočnej sliznici a aktivitu trombocytov. Má centrálny aj periférny analgetický účinok. Analgetický účinok nastupuje po 15 – 30 minútach, antipyretický po 1–2 hodinách, protizápalový po 2–4 dňoch. Nimesulid účinkuje prostredníctvom inhibície tvorby prostaglandínov, reaktívnych foriem kyslíka a histamínu. Inhibuje aj aktivitu kolagenázy, elastázy a metaloproteináz. V klinických štúdiách preukázal rovnakú účinnosť ako diklofenak, piroxikam, naproxén [18]. V publikovaných endoskopických štúdiách sa preukázal významne nižší výskyt slizničných lézií po nimesulide v porovnaní s naproxénom [19], aspirínom, indometacínom. Nežiaduce účinky sa vyskytujú asi u 8,2 % pacientov užívajúcich nimesulid, ale prerušenie liečby pre NU sa vyskytlo u 2,2 %.

V roku 2002 vo Fínsku a Španielsku pozastavili distribúciu nimesulidu, ale v retrospektívnej štúdii sa nezistilo zvýšené riziko akútnej hepatopatie u pacientov užívajúcich nimesulid [20]. Európska lieková agentúra (EMA) v auguste 2003 preskúmala výskyt NÚ a konštatovala výhodný pomer benefit:riziko pri podávaní nimesulidu a jeho registráciu nezmenila. Kazuistické prípady hepatálneho zlyhanie sa považujú za prejav idiosyncratickej hepatotoxicity. Na odporúčanie EMA je maximálna dávka nimesulidu 200 mg denne, nemá sa nepodávať s hepatotoxickými liekmi a alkoholom a trvanie liečby by malo byť čo najkratšie.

**Meloxicam** je derivátom enolových kyselín. V klinickej praxi sa užíva od r. 1995. Maximálna koncentrácia v sére sa po perorálnom podaní dosahuje po 5 až 6 hodinách. Plazmatický eliminačný polčas je 20 h. V štúdii MELLISA a SELECT bola účinnosť meloxicamu zrovnateľná s diklofenakom, resp. piroxikamom, pričom výskyt NÚ bol významne nižší - 10 – 13 %. V metaanalýze klinických štúdií sa preukázal nižší výskyt peptických vredov a ich komplikácií u pacientov na meloxicame v porovnaní s neselektívnymi NSA [21].

### ŠPECIFICKÉ INHIBITORY COX-2 (KOXIBY)

Koxiby sú chemickou štruktúrou benzénsulfonamidy a metylsulfóny. Líšia sa aj výskytom NÚ a plazmatickým eliminačným polčasom. Pri všetkých koxiboch sa dokázala ich selektivita a špecificita. Je dôležité uvedomiť si, že stupeň selektivity COX-2 nie je priamo úmerný zníženému výskytu gastroduodenálnych vredov.

Špecifické inhibitory COX-2 (v súčasnosti celecoxib, etorikoxib) sú indikované u pacientov s anamnézou vrodu gastroduodena - nie staršou ako 5 rokov, alebo u pacientov na liečbe kortikoidmi alebo antikoagulanciami. Sú kontraindikované u pacientov s ICHS a cievnou mozgovou príhodou, etorikoxib navyše pri nekontrolovanej hypertenzii. Opatrne by mali byť indikované u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kardiovaskulárnych ochorení.

**Celecoxib** bol prvým špecifickým inhibitorom COX-2 zavedeným do klinickej praxe. Významne vyššia gastrointestinálna bezpečnosť pri zrovnateľnej účinnosti s diklofenakom, naproxénom a ibuprofénom sa potvrdila v štúdii CLASS. Významne nižší výskyt lézií horného GIT-u potvrdili aj mnohé ďalšie dvojito zaslepené štúdie. V metaanalýze 9 štúdií a 15 172 pacientmi [22]. V štúdii s kapsulovou endoskopiou u 356 zdravých dobrovoľníkov sa zistil významne nižší výskyt slizničných lézií v tenkom čreve u osôb užívajúcich celecoxib v porovnaní s tými, ktorí užívali naproxén a omeprazol [23].

Osobitná pozornosť sa venovala kardiovaskulárnej bezpečnosti celecoxibu: v metaanalýze 31 štúdií, v ktorých bolo 39 605 pacientov (25 903 pac. s OA a 3 222 s RA) prezentovanej na výročnej konferencii NICE v decembri 2004 v Londýne sa nezistil u pacientov užívajúcich celecoxib významne vyšší výskyt hypertenzie, srdcového infarktu, srdcového zlyhanie ani zvýšenia kreatinínu v porovnaní s neselektívnymi NSA [24].

V tri roky trvajúcich v štúdiách PreSAP (prevencia spontánnej adenomatóznej polypózy) a ADAPT (pacienti s vysokým rizikom Alzheimerovej choroby) [25] s celecoxibom v dávke 400 mg denne sa zvýšený výskyt závažných kardiovaskulárnych príhod sa nezistil, ale v štúdii zameranej na prevenciu adenómov hrubého čreva (APC) u 2 035 pacientov sa pri dávke 400 a 800 mg celecoxibu denne zistil asi 2,5x vyšší výskyt kardiovaskulárnych

príhód oproti placebo. Z toho dôvodu bola táto štúdia zastavená.

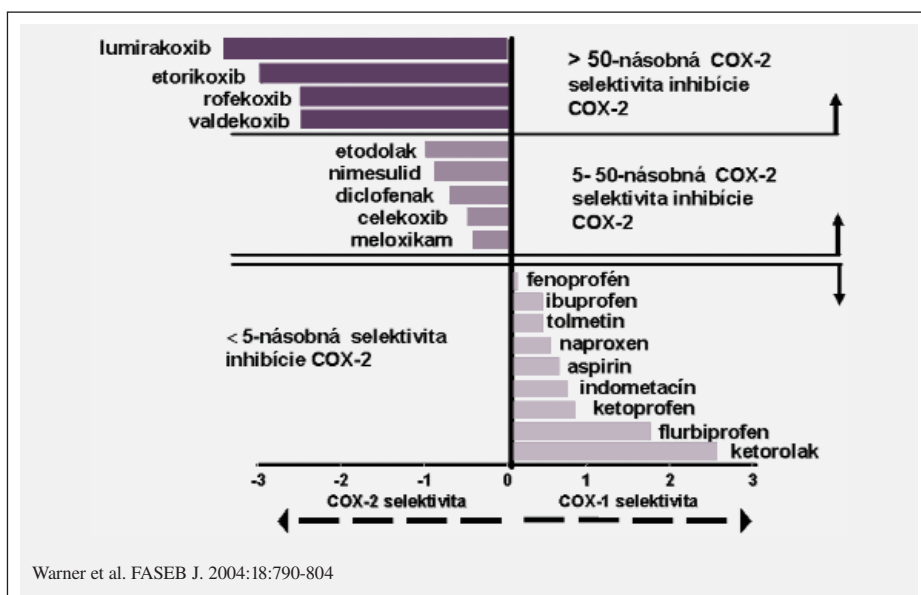
V porovnaní s ostatnými špecifickými inhibítormi COX-2 má celekoxib najnižšie riziko kardiovaskulárnych komplikácií a najvýhodnejší pomer riziko/benefit; zhodli sa na tom účastníci poradného výboru pri amerického Úradu pre potraviny a liečivá (FDA) [26].

**Rofekoxib** v štúdií VIGOR potvrdil významne nižší výskyt gastrointestinálnych NÚ v porovnaní s naproxénom, ale zároveň vyšší výskyt kardiovaskulárnych trombotických príhód [27]. Aj metaanalýza premarketingových a postmarketingových štúdií v období od 1. 1. 1999 do 30. 6. 2001 potvrdila významne vyšší výskyt koronárnych srdcových príhód u pacientov užívajúcich rofekoxib vo vyššej dávke ako 25 mg denne [28]. Významne vyšší výskyt kardiovaskulárnych komplikácií v štúdií APPROVe zameranej na prevenciu adenomatóznej polypózy pri viac ako 18 mesačnom užívaní dávky 25 mg/d viedol k tomu, že koncom septembra 2004 bol rofekoxib stiahnutý zo svetového trhu.

**Valdekoxib** je špecifický inhibítor COX-2 druhej generácie. Jeho účinnosť je zrovnateľná s naproxénom [29], má však významne nižší výskyt gastropatie v porovnaní s naproxénom, diklofenakom a ibuprofénom [30,31]. Po valdekoxibe sa pozoroval častejší výskyt závažných kožných reakcií (exfoliatívna dermatitída, multi-formný erytém, Steven-Johnsonov syndróm) ako po iných špecifických COX-2 inhibítormi. Na odporúčanie EMEA a FDA bola 7. apríla 2005 distribúcia valdekoxibu (Bextra®) pozastavená v krajinách Európskej únie a v USA [32].

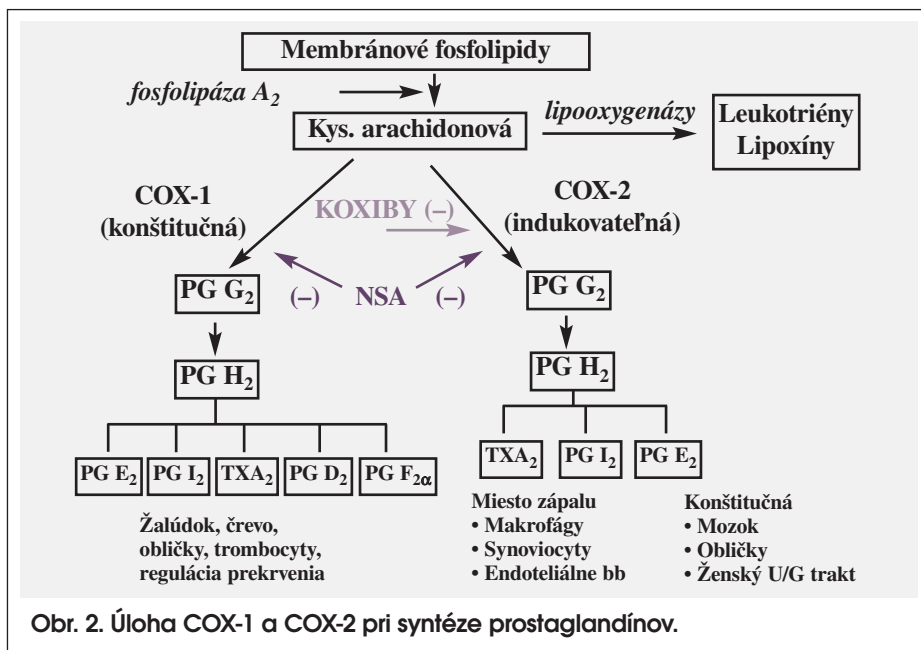
**Parekoxib** je prvým parenterálnym koxibom pre i.v. a i.m. podávanie. Je to „pro-drug“ perorálneho valdekoxibu. Po i.v. alebo i.m. podaní sa rýchlo metabolizuje na valdekoxib. V potlačení bolesti u pacientov po chirurgických zákrokoch bol účinnejší ako ketorolak, ale jeho podávanie bolo spojené s významne nižším výskytom gastroduodenálnych vredov [33].

Po parekoxibe a valdekoxibe sa pozoroval vyšší výskyt závažných kardiovaskulárnych tromboembolických príhód (infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda) v dvoch klinických štúdiách u pacientov po operácii koronárnych ciev. Z toho dôvodu sú parekoxib a valdekoxib sú kontraindikované pri liečbe bolesti po bypasse koronárnych artérií. Takéto NÚ sa nepo-



Warner et al. FASEB J. 2004;18:790-804

Obr. 1. Pomer selektívnej inhibície COX-2 : COX-1 in vitro (log<sub>10</sub> IC<sub>50</sub> COX-2/COX-1).



Obr. 2. Úloha COX-1 a COX-2 pri syntéze prostaglandínov.

zorovali pri operačných zákrokoch z oblasti všeobecnej chirurgie.

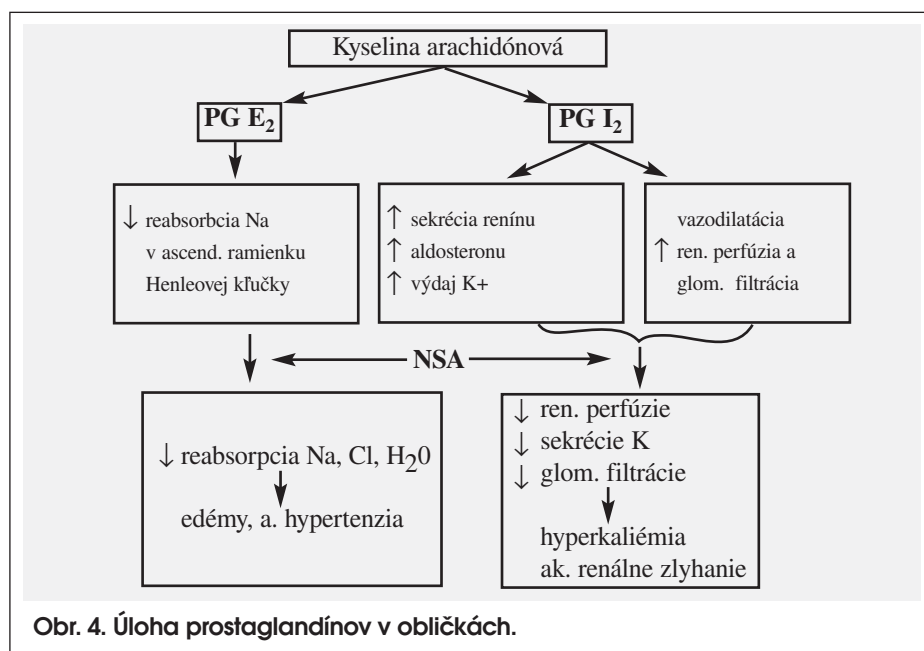
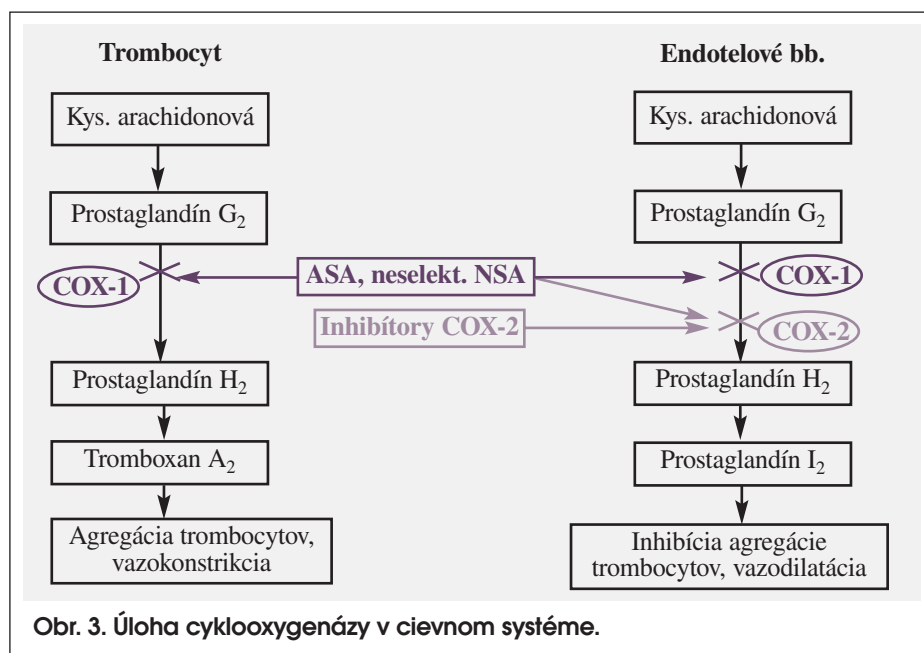
**Etorikoxib** je koxib druhej generácie, ktorý sa vyznačuje viac ako 100x vyššou inhibíciou COX-2 ako COX-1. U pacientov s RA sa v porovnaní s naproxénom preukázal významne nižší výskyt gastrointestinálnych NÚ [34].

**KARDIOVASKULÁRNE ÚČINKY NSA A INHIBÍTOROV COX-2**

**Trombocyty** exprimujú takmer výlučne COX-1. Prostredníctvom COX-1 je v trombocytoch syntetizovaný TXA<sub>2</sub> aj PGF<sub>2α</sub>.

Tromboxan vyvoláva ireverzibilnú agregáciu trombocytov, vazokonstrikciu a proliferáciu buniek hladkého svalstva ciev.

**Prostacyklín** (PGI<sub>2</sub>) je inhibítor agregácie trombocytov a vyvoláva aj vazodilatáciu. Tvorbu prostacyklínu (PGI<sub>2</sub>) sprostredkuje v cievnom endotele COX-2 a v menšej miere i COX-1. Inhibítory COX-2 neovplyvňujú syntézu TXA<sub>2</sub>, preto môžu narušiť rovnováhu tromboxan - prostacyklín v prospech aktivity TXA<sub>2</sub> (obr. 3). Na druhej strane si treba uvedomiť, že syntéza PGI<sub>2</sub> je čiastočne závislá aj na COX-1.



Endotelové bunky však produkujú aj iné faktory, ktoré majú vazodilatačný a antiagregačný účinok - napríklad oxid dusnatý. Okrem toho podľa niektorých autorov celecoxib upravuje endotelovú dysfunkciu u pacientov s hypertenziou [35] a zlepšuje endotel-dependentnú vazodilatáciu. Podľa výsledkov ďalšej štúdie významne znižoval hladinu vysoko senzitivného C reaktívneho proteínu a oxidovaného LDL cholesterolu. Na základe týchto pozorovaní autori usudzujú, že celecoxib znižuje hodnoty parametrov zápalu a oxidatívneho stresu u pacientov s ICHS [36]. Cyklooxygenáza-2

zohráva úlohu v procese aterogenézy a následnej trombózy a môže byť prechodne exprimovaná v bunkách aterosklerotických plátov. Zatiaľ sa však nepotvrdilo, že by inhibícia COX-2 spomaľovala progresiu aterosklerotických [37].

**Kys. acetylosalicylová (ASA)** inhibuje aktivitu COX-1 166-násobne viac ako COX-2. Táto inhibícia je ireverzibilná. Neselektívne NSA (naproxén, ibuprofén) spôsobujú reverzibilnú inhibíciu COX-1 aj COX-2. Na inhibíciu agregácie trombocytov je potrebná 95% inhibícia COX-1, ale neselektívne NSA vyvolávajú iba 50 – 95 %

inhibíciu COX-2. Táto inhibícia nestačí na dosiahnutie takej kardioprotekcie, akú možno dosiahnuť angiagregačnými dávkami ASA. Nepredpokladá sa preto, že NSA majú významný kardioprotektívny účinok.

Kyselina acetylosalicylová v antiagregačných dávkach znižuje riziko trombotických kardiovaskulárnych príhod asi o 30 %. Zistilo sa, že ibuprofén antagonizuje inhibičný účinok ASA na produkciu TXA2 v trombocytoch, ak sa podáva pred ASA [38]. Takáto interakcia sa nezistila pri súčasnom podávaní nízkych dávok ASA s celecoxibom, rofekoxibom, diklofenakom alebo acetaminofénom. Celecoxib neovplyvňuje antiagregačný účinok ASA u zdravých dobrovoľníkov [39].

Na druhej strane samotná ASA v dávke > 75 mg zvyšuje riziko GI krvácania OR 1,68 (1,51-1,88) P < 0,0001. Riziko GI krvácania je pri nízkodávkovanej ASA 2,6-násobné v porovnaní s populáciou, ale ak sa ASA podáva s neselektívnymi NSA, toto riziko sa zvyšuje (OR=5,6) [40]. Celecoxib v kombinácii s nízkodávkovanou ASA významne nezvyšoval riziko GI komplikácií, ale gastroprotektívny účinok celecoxibu v kombinácii s ASA bol znížený. Pravidelné (nie intermitentné) podávanie NSA inhibuje benefit antiagregačných dávok ASA. Niektorí autori preto uprednostňujú pri nevyhnutnom užívaní ASA koxiby, pretože riziko gastrointestinálnych NÚ pri podávaní ASA a neselektívnych NSA je vyššie [41].

#### VPLYV NSA A INHIBÍTOROV COX-2 NA RENÁLNE FUNKCIE

Cyklooxygenáza-1 aj COX-2 zohrávajú dôležitú úlohu vo fyziologických funkciách obličiek. COX-1 sa nachádza v glomeruloch a v aferentných arteriolách. Prostaglandíny syntetizované v obličkách COX-1 podporujú vazodilatáciu, zvyšujú perfúziu obličkami a znižujú renálnu vaskulárnu rezistenciu. COX-2 sa v obličkách vyskytuje najmä v hrubom ascendentnom kanálíku Henleho kľučky, v macula densa a v podocytoch. Prostaglandíny produkované COX-2 majú v obličkách predovšetkým diuretický a natriumuretický účinok (obr. 4). Možno teda usudzovať, že lieky, ktoré potláčajú aktivitu COX-1 i COX-2 - t.j. neselektívne NSA i špecifické inhibítory COX-2 - majú renálne NÚ.

#### Vplyv na glomerulárnu filtráciu (GF)

Po selektívnych aj neselektívnych NSA sa



zaznamenalo zníženie GF a renálneho prietoku obličkami u pacientov, ktorí mali nefropatiu s poruchou renálnych funkcií, znížený intravaskulárny objem, znížený príjem sodíka a u starších osôb [42]. U zdravých osôb s dostatočným príjmom nátria sa vplyv NSA na GF nezistil.

#### Vplyv NSA a inhibítorov COX-2 na exkréciu nátria a kália

Neselektívne NSA aj inhibítory COX-2 znižovali exkréciu nátria u zdravých dobrovoľníkov i starších osôb v prvých troch dňoch podávania [42]. Retencia draslíka sa vyskytuje u 1 – 2 % pacientov a je dôsledkom jeho zníženej sekrécie v distálnom nefróne. Vyskytuje sa najmä u pacientov so zníženými obličkovými funkciami a u chorých liečených inhibítormi ACE.

Vo všeobecnosti možno povedať, že renálne NÚ sa pri neselektívnych NSA aj pri koxiboch vyskytujú u 1 – 5 % pacientov [43]. Najčastejšia je retencia sodíka, draslíka, zníženie glomerulárnej filtrácie, vznik edémov a vzostup krvného tlaku. Nefropatia po NSA aj inhibítormi COX-2 sa vyskytuje predovšetkým u rizikových pacientov (tab. 7). Vyššie riziko renálnych NÚ majú NSA s dlhým plazmatickým eliminačným polčasom. Podávanie NSA s dlhým plazmatickým eliminačným polčasom môže u pacientov s malým cirkulujúcim objemom spôsobiť zníženie perfúzie až obličkové zlyhanie. Výskyt renálnych NÚ aj akútneho renálneho zlyhania je približne rovnaký pri neselektívnych NSA aj inhibítormi COX-2.

#### Vplyv NSA na krvný tlak

Koxiby aj neselektívne NSA zvyšujú TK o 4 až 6 mm Hg [43]. Rizikoví sú najmä pacienti liečení beta blokátormi, ACE inhibítormi a diuretikami [44]. Zvýšenie TK u pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov je podstatne nižšie. Spomedzi neselektívnych NSA sa najvýraznejšie zvýšenie TK pozorovalo po naproxéne, spomedzi koxibov po rofekoxibe. Účinky na hodnoty TK u normotenzívnych pacientov sú minimálne [45, 46].

#### STANOVISKÁ EMEA A FDA K NSA A ŠPECIFICKÝM INHIBÍTOROM COX-2

Zvýšené riziko kardiovaskulárnych NÚ pri podávaní špecifických inhibítorov COX-2 viedlo Výbor pre humánne medicínske produkty pri Európskej liekovej agentúre (EMA) k vyhláseniu, podľa ktorého

dostupné klinické štúdie poukazujú na zvýšené riziko kardiovaskulárnych NÚ v triede špecifických inhibítorov COX-2 [47].

Európska lieková agentúra v dňoch 14. až 15. februára 2005 zverejnila vyhlásenie, podľa ktorého dostupné klinické štúdie poukazujú na zvýšené riziko kardiovaskulárnych NÚ v celej skupine špecifických inhibítorov COX-2. Výskyt kardiovaskulárnych NÚ závisí od dávky, trvania liečby a kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Na základe týchto skutočností vydala nasledujúce obmedzenia pre špecifické inhibítory COX-2 (celecoxib, etorikoxib, valdecoxib, parecoxib, lumirakoxib) platné v Európskej únii:

1. Špecifické inhibítory COX-2 sú kontraindikované u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo mozgovou príhodou.
2. Etorikoxib je navyše kontraindikovaný u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou.
3. Opatrnosť si vyžaduje predpisovanie špecifických COX-2 inhibítorov pacientom s rizikovými faktormi pre vznik srdcových chorôb, ako sú hypertenzia, hyperlipidémia (hypercholesterolémia), diabetes a fajčenie a pacientom s postihnutím periférnych artérií.
4. Odporúča sa používať najnižšie dávky pre čo najkratšie obdobie podávania lieku [47].

Na odporúčanie amerického Úradu pre potraviny a liečivá (FDA) 7. apríla 2005 firma Pfizer súhlasila s pozastavením distribúcie preparátu Bextra (valdecoxib) na trhoch v USA a po rokovaní s EMA taktiež pozastavila distribúciu a predaj Bextry v Európskej únii ako predbežné opatrenie do očakávaného celkového zhodnotenia špecifických inhibítorov COX-2 [32]. Dôvodom je nepriaznivý pomer prínos - riziko vyplývajúci so závažných kožných reakcií a údajoch o kardiovaskulárnych NÚ.

Dňa 7. apríla 2005 FDA oznámil zmeny v marketingu NSA s cieľom poskytnúť verejnosti informácie o výsledkoch najnovších štúdií týkajúcich sa účinnosti a bezpečnosti NSA (<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01171.html>). FDA sa obrátil na výrobcov a distribútorov NSA so žiadosťou revidovať informácie o liekoch tak, aby obsahovali viac špecifických informácií o potenciálnych kardiovaskulárnych,

gastrointestinálnych rizikách a potenciálnych kožných reakciách a informácie o spôsobe bezpečného užívania týchto liekov.

#### VÄZBA NSA NA MOLEKULU BETA-CYKLODEXTRÍNU

Soli NSA majú kryštalickú štruktúru; každý mikrokryštál je zložený z miliónov molekúl účinnej látky. Nevýhoda kryštalickej štruktúry je pomalá disociácia kryštálov, čo spomaľuje absorpciu a predlžuje kontakt so žalúdočnou sliznicou. Negatívnym dôsledkom je vyššie riziko gastrotoxickosti a pomalý nástup účinku.

**Piroxikam-beta-cyklohextrín (PBC)** je prvým NSA v ktorom je účinná látka - piroxikam - viazaná na beta-cyklohextrín. Beta-cyklohextrín je cyklický oligomér glukózy s hydrofilnými skupinami na povrchu a hydrofóbnym jadrom. Je dobre rozpustný vo vode. Molekula piroxikamu sa na povrchu molekuly beta-cyklohextrínu viaže elektrostaticky. Originálna molekula PBC, ktorá takto vznikne, umožňuje rýchlu absorpciu, čím sa skráti čas kontaktu NSA so žalúdočnou sliznicou. Znižuje sa tým nepriaznivý lokálny vplyv piroxikamu na žalúdočnú sliznicu a zrýchľuje nástup účinku. Analgetický efekt sa začína prejavovať už 15 minút po užití PBC. Maximum plazmatickej koncentrácie sa dosiahne 30 až 60 minút po užití, zatiaľ čo po podaní kryštalického piroxikamu až po 5 hodinách. Maximálne koncentrácie piroxikamu sú v plazme vyššie (2,5 l +/- 0,25 µg/ml) v porovnaní so synoviálnou tekutinou (1,31 +/- 0,76 µg/ml), ale eliminačný polčas v synoviálnej tekutine je výrazne dlhší (90,7 h) v porovnaní s plazmou (32,5 h) [48]. Účinnosť PBC sa preukázala v klinických štúdiách pri liečbe akútnych bolestivých stavoch, liečbe pooperačnej bolesti, aj pri chronických muskuloskeletálnych chorobách [49].

PBC bol podľa výsledkov liekových štúdií účinnejší v porovnaní s tenoxicamom aj dikofenakom 100 mg [50]. Lepšia gastrointestinálna bezpečnosť PBC v porovnaní s piroxikamom a ostatnými NSA sa potvrdila aj v endoskopických štúdiách: skóre poškodenia horného GIT-u bolo pri liečbe PBC významne nižšie ako pri piroxikame [51].

#### KOMBINÁCIE NSA S MIZOPROSTOLOM A INHIBÍTORMI PROTÓNEJ PUMPY

Významné zníženie gastrointestinálnych NÚ po NSA sa dosiahlo aj kombináciou NSA s mizoprostolom. Mizoprostol je

analóg prostaglandínu E1; stimuluje vylučovanie žalúdočného hlienu, bikarbonátov, zlepšuje prekrvenie gastrointestinálnej sliznice a regeneračnú schopnosť epitelu. Používa sa v kombinácii s NSA - na prevenciu ulcerácií horného GIT-u. Mizoprostol s diklofenakom znižoval výskyt gastrointestinálnych komplikácií až o 40 % [52]. V 6-týždňovej endoskopicko dvojito zaslepanej štúdií bol výskyt gastroduodenálnych ulcerácií liečených kombináciou mizoprostol/diklofenak 75 mg zrovnateľný s placebom ale významne nižší v porovnaní s nabumetonom (4 % proti 11 %) [53]. Nevýhodou je vyšší výskyt bolestí brucha, hnačiek, nauzey a dyepsie.

Kombinácia omeprazolu s NSA znižovala výskyt recidivujúceho krvácania z hornej časti GIT-u o 76 % v porovnaní s NSA podávanými po eradikácii HP [54]. Pri omeprazole v dávke 20 mg denne sa zaznamenal významne vyšší počet hojajúcich sa vredov žalúdka v porovnaní s mizoprostolom 200 g a častejšia remisia vredov (61 % - omeprazol, 48 % - mizoprostol). Hojenie erózií sliznice žalúdka a duodena bolo vyššie u pacientov užívajúcich mizoprostol [55]. Kombinácia NSA s omeprazolom ale neovplyvňuje výskyt slizničných lézií v tenkom čreve [23].

### GALENICKÉ FORMY NSA

Najpoužívanejšie sú perorálne NSA vo forme tabliet, poťahovaných tabliet a kapsúl. Pri akútnych stavoch sú vhodné injekčné formy, prevažne pre intramuskulárnu, zriedkavejšie intravenóznou aplikáciu. Pri neznášanlivosti perorálnych foriem možno zvážiť aj podávanie NSA vo forme čapíkov. V čapíkoch sa môže aplikovať vyššia účinná dávka NSA. Sú vhodné na potlačenie nočných bolestí a rannej stuhnutosť. Ani parenterálna a rektálna forma nevyklučujú riziko gastropatie po NSA, pretože neodstraňujú systémové NÚ vyvolané inhibíciou COX-1.

Problém NSA gastropatie sa snažia riešiť nové galenické úpravy tradičných NSA - acidorezistentné, enterosolventné, retardované tablety a kapsule, z ktorých sa účinná látka vstrebáva v tenkom čreve. Znižuje sa tým riziko poškodenia žalúdočnej sliznice, ale riziko poškodenia sliznice tenkého čreva je vyššie. Znášanlivosť takýchto galenických foriem liekov je zlepšená, ale systémové NÚ NSA sa neodstraňujú.

Podávanie tzv. „prodrug“ (prekursor účinnej látky) - t.j. neúčinnnej substancie,

ktorá sa po prvom prechode pečeňou mení na účinnú látku. Takýmto liekom je nabumeton, ale ani NSA typu „prodrug“ neodstraňujú celkové NÚ vyplývajúce z inhibície PG.

Lokálne podávané NSA vo forme masť, gélov, sprejov, alkoholových roztokov a náplastí sú vhodné pre liečbu lézií lokalizovaných v štruktúrach blízko povrchu kože - napr. svalov, šliach, fascií, úponov a búr. NSA v topicky podávaných preparátoch prenikajú cez kožnú bariéru a v podkožných tkanivách (svaly, väzivo, kĺbové puzdrá) dosahujú zrovnateľnú alebo dokonca vyššiu koncentráciu ako pri perorálnom podaní. Systémové účinky lokálne podávaných NSA sú nevýznamné.

**Antacidá a lieky zo skupiny H2 blokátorov** sú v klinickej praxi pomerne rozšírené, ale s výnimkou vysokých dávok famotidínu (40 mg) riziko gastropatie neznižujú. Okrem toho tieto lieky môžu potláčať gastrointestinálne ťažkosti pacienta a maskovať tak vznikajúcu gastropatiu.

### ZÁSADY LIEČBY NSA

1. NSA s krátkym plazmatickým polčasom sú vhodné pri aktívnom zápale kĺbov, u starších pacientov a u chorých s nefropatiou s obmedzenými renálnymi funkciami. Môžu sa podávať niekoľkokrát denne.
2. NSA s dlhým plazmatickým eliminačným polčasom sú vhodné pri chronickom priebehu muskuloskeletálneho ochorenia.
3. Nekombinujú sa dve NSA, ani sa neprekračuje maximálna odporúčaná dávka NSA. Kombinácie s analgetikami sú v indikovaných prípadoch možné.
4. U pacientov s klinicky významnou ranou stuhnutosťou sa NSA podávajú ráno, u pacientov s degeneratívnymi zmenami sa NSA spravidla užívajú pred zvýšenou fyzickou záťažou.
5. Pri výbere druhu NSA sa berú do úvahy rizikové faktory gastroduodenálne, renálne aj hematologické a zvažuje sa pomer medzi terapeutickým prínosom a rizikom NÚ.
6. Samotná liečba si vyžaduje diferencovaný prístup s voľbou čo najnižšej účinnej dávky na obdobie nevyhnutné na potlačenie bolestivej dekompenzácie pri osteoartróze a vzplanutí zápalových príznakov pri zápalových reumatických chorobách.

7. Pacient má byť poučený o možných rizikách, účinkoch a NÚ lieku.
8. Výskyt NÚ u starších osôb je vyšší, častejšie sú gastrointestinálne aj renálne NÚ.
9. Pri špecifických inhibítoroch COX-2 (v súčasnosti celekoxib, etorikoxib) sa musia dodržiavať indikačné obmedzenia a definované kontraindikácie podávania uvedené vyššie.
10. Pacienti s rizikovými faktormi pre vznik gastropatie by mali užívať NSA s dokázaným zníženým výskytom gastrointestinálnych NÚ (preferenčne inhibítory COX-2, kombinácie s mizoprostolom, inhibítormi protónovej pumpy), alternatívou je i piroxikam-beta-cykloextrín.
11. U pacientov chronicky užívajúcich NSA by sa mali robiť pravidelné kontroly krvného obrazu, aminotrasferáz a moča.

### Literatúra

1. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brit Med J* 2002; 325: 1-6.
2. Elliot AM, Smith BH, Penny SI et al. The epidemiology of chronic pain in community. *Lancet* 1999; 354: 1248-1252.
3. Rybár I. Nesteroidové antiflogistiká v liečbe reumatických chorôb. *Interná medicína* 2004; 10: 533-539.
4. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231: 232-235.
5. Hemler M, Lands WEM, Smith WL. Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins. Demonstration of two forms of iron in the holoenzyme. *J Biol Chem* 1976; 251: 2629-2636.
6. Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RI, Simmons DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 1692-1696.
7. Rovenský J, Stančíková M, Kříška M, Ferencík M, Rybár I, Lukáč J. Prostaglandíny. In: Pavelka K, Rovenský J et al. *Klinická reumatologie*. Praha: Galén 2003.
8. Bias P, Buchner A, Klessler B, Laufer S. The gastrointestinal tolerability of the COX/COX inhibitor, licoferone, is similar to placebo and superior to naproxen therapy in healthy volunteers: results from a randomized, controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 611-618.
9. Singh G, Rosen RD. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective - 1997. *Arthritis Rheumatism and Aging Medical Information System*. *J Rheumatol* 1998; 51 (Suppl.): 8-16.
10. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-1899.
11. Fries J. NSAIDs gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? *Epidemiology and risk appraisal*. *J Rheumatol* 1999; 18 (Suppl. 28): 6-10.
12. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastrointestinal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 1987; 28: 1153-1158.
13. Morris AJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1999; 9: 125-133.
14. Scheiman JM. NSAIDs, cytoprotection and gastrointestinal injury. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 279-298.
15. Hyrdel R. Choroby žalúdka a dvanástnika. In: Ďuriš I, Hulín I, Bernadič M. *Princípy internej medicíny*. Bratislava: Slovak Academic Press 2001.
16. Rybár I, Masaryk P, Matejčka F et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal lesions of the upper gastrointestinal tract, and their relationship to *Helicobacter pylori*. *Int J Clin Res* 2001; 21: 119-125.
17. Chan FK, To KF, Wu JC et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 9-13.
18. Krieger W, Korff KJ, Ehrlich JC et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 510-514.
19. Shan AA, Thjodleifsson B, Murray FE et al. Selective inhibition of COX-2 in human is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulid and naproxen. *Gut* 2001; 48: 339-346.



20. Pochobradsky MG, Mele G, Beretta A, Montagnani G. Post-marketing survey of nimesulide in the short-term treatment of osteoarthritis. *Drugs Exp Clin Res* 1991; 17: 197-204.
21. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systemic review of randomized controlled trials. *Am J Med* 1999; 107: 48S-54S.
22. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systemic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 325: 619-623.
23. Goldstein JL, Gibofsky A, Eisen G. Small bowel mucosal lesions and drug tolerability with naproxen plus omeprazole, celecoxib and placebo in healthy subjects using capsule endoscopy: results from double-blind, randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3662.
24. Derry S, Makinson G, McQuay H, Moore A. Tolerability and adverse events of celecoxib: Meta-analysis of clinical trial reports. NICE Annual Conference 2004.
25. McCormick A, Caprino M. Pfizer Statement on New Information Regarding Cardiovascular Safety of Celebrex. 2004; www.celebrex.com.
26. Mechatie E. COX-2s pose clinical dilemmas. *Rheumatology news* 2005, 4(3): 3.
27. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group A. *Engl J Med* 2000; 343: 1520-1528.
28. Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observation cohort study. *Lancet* 2002; 359: 118-123.
29. Bensen W, Weaver A, Espinosa L et al. Efficacy and safety of valdecoxib in treating the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a randomized, controlled comparison with placebo and naproxen. *Rheumatology* 2002; 41: 1008-1016.
30. Pavelka K, Recker DP, Verburg KM. Valdecoxib is as effective as diclofenac in the management of rheumatoid arthritis with a lower incidence of gastroduodenal ulcers. Results of a 26-week trial. *Rheumatology* 2003; 42: 1207-1215.
31. Sikes DH, Agrawal NM, Zhao WW, Kent JD, Recker DP, Verburg KM. Incidence of gastroduodenal ulcers associated with valdecoxib compared with that of ibuprofen and diclofenac in the patients with osteoarthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1101-1111.
32. European medicines agency statement on the suspension of use of Bextra. EMEA 7.4.2005, 121637.
33. Jain KK. Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post surgical pain. *Expert Opin Investigating Drugs* 2000; 9: 2717-2723.
34. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1623-1630.
35. Widlansky ME, Price DT, Vita JA et al. Short- and long-term COX-2 inhibition reverses endothelial dysfunction in patients with hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 310-315.
36. Chenevard R, Hürlimann D, Ruschitzka F et al. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107: 405-409.
37. Egan KM, Wang M, Lucitt MB et al. Cyclooxygenase, thromboxane and atherosclerosis: plaque destabilization cyclooxygenase-2 inhibition combined with thromboxane receptor antagonism. *Circulation* 2005; 111:334-342.
38. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *A Engl J Med* 2001; 345: 1809-1817.
39. Wilner KD, Rushing M, Walden C, Adler R, Eskra J, Noveck R, Vargas R. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 1027-1030.
40. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ, Nielsen GL, Steffensen FH, McLaughlin JK. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (9): 2218-24.
41. Baigent C, Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 12-20.
42. Rossat J, Maillard M, Nussberger J et al. Renal effects of selective cyclooxygenase inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 76-84.
43. De Maria AN, Weir MR. Coxibs-beyond the GI tract: renal and cardiovascular issues. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25S: S41-49.
44. Kriška M, Rybár I. Interakcie nesteroidových antiflogistik. In: Interakcie liečiv v klinickej praxi. Ed. Magulová L, Božeková L, Kriška M. Bratislava SAP-Slovak Academic Press 2003; 328.
45. Johnson AG, Nguyen TV, Ray RO. Do nonsteroidal antiinflammatory drugs affect blood pressure? A metaanalysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289-300.
46. Pope JE et al. A meta-analysis of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477-484.
47. Public statement. European Medicines Agency announces regulatory action on COX-2 inhibitors. <http://www.emea.eu.int>
48. Bannwart B, Berlin P, Pehourcq F et al. Piroxicam concentration in plasma and synovial fluid after a single dose of piroxicam-beta-cyclodextrin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39: 33-36.
49. Pijak MR, Turciani P, Turciani Z, Buran I, Gogolak I, Mihal A, Gazdik F. Efficacy and tolerability of piroxicam-cyclodextrin in the outpatient management of chronic back pain. *Bratisl Lek Listy* 2002; 103 (12): 467-472.
50. Riccieri V, Spadaro A, Zoppini A. Utilizzo del complesso beta-ciclodestrina piroxicam nella patologia osteoartrosica: studio controllato sodico vs diclofenac sodio. *Arch Med Interna* 1990; 42: 189-199.
51. Muller P, Simon B. Endoscopic study comparing gastroduodenal tolerability of piroxicam-beta-cyclodextrin vs piroxicam. *Rheumatology* 1997; 56: 76-79.
52. 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.
53. Agrawal NM, Caldwell J, Kivitz AJ et al. Comparison of the upper gastrointestinal safety of Arthrotec 75 and nabumetone in osteoarthritis patients at high risk for developing nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal ulcers. *Clin Ther* 1999; 21 (4): 659-674.
54. Chan FK, Chung SC, Suen BY et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 29: 344: 967-973.
55. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *A Engl J Med* 1998; 338:727-34.
25. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003; 327: 18-22.
45. Verma S, Raj SR, Shewchuk L, Mather KJ, Anderson TJ. Cyclooxygenase-2 blockade does not impair vasodilator function in healthy volunteers: randomized evaluation of rofecoxib versus naproxen on endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2001; 104: 2879-2882.

**Doc. MUDr. Jozef Lukáč, PhD.**

Národný ústav reumatických chorôb,  
Piešťany

pozrite sa **bližšie** na metabolický syndróm

kliknite na

**www.mets.sk**

Pripravené v spolupráci  
s edukačným grantom  
**Fournier Slovakia**

**www.mednews.sk**

Trnavská cesta 50, 821 02 Bratislava 2, tel.: +421-2-4920 99 11, fax: +421-2-4920 9922