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. Dosiahlo 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 pr 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-cyklodextrín 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 H2 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:

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 PGG2, ktorý sa následne PG-H2-syntázou metabolizuje na PGH2. Z PGH2 tkanivové izomerázy syntetizujú PGI2 (prostacyklín), PGE2, PGD2, PG F2alfa a tromboxan A2 (TX A2) (obr. 2). Prostaglandíny sa okrem iného zúčastňujú na regulácii fyziologických funkcií v žalúdočnej sliznici a v obličkách [7].

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 vajíčka v maternici Blokádou COX-2 NSA inhibujú tvorbu PG, ktoré sa uplatňujú v patogenéze 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 udržovaní homeostázy v sliznici GIT-u. To viedlo k vývoju NSA, ktoré inhibujú predovšetkým COX-2 a v menšej

Tab. 1. Klasifikácia NSA podľa chemickej štruktúry.

1. DERIVÁTY ORGANICKÝCH ENOLOVÝCH KYSELÍN:
a) pyrazolóny (fenylbutazón, ketofenylbutazón),
b) oxikamy (piroxikam, meloxikam)
2. DERIVÁTY KARBOXYLOVÝCH KYSELÍN:
a) kys. salicylovej (aspirín, lyzínsalicylát, salsalát)
b) kys. acetoctovej (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 (celekoxib, valdekoxib, parekoxib)
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	celekoxib	piroxikam-β-cyklodextrín

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

- SELEKTÍVNE INHIBÍTORY COX-1
  kys. acetylosalicylová < 300 mg/d
- NESELEKTÍVNE INHIBÍTORY COX
  diklofenak ibuprofén, naproxén, indometacín, flurbiprofén, priroxikam
- PREFERENČNÉ INHIBÍTORY COX-2
  etodolak, meloxikam, nimesulid
- ŠPECIFICKÉ) INHIBÍTORY COX-2
  I. generácie: celekoxib, rofekoxib,
  II. generácie: valdekoxib, parekoxib, etorikoxib, lumirakoxib

Tab. 5. Nežiaduce účinky NSA.

- GASTROINTESTINÁLNE
  dyspepsia, peptický vred, GI krvácanie, perforácia, obštrukcia, striktúry tenkého čreva, exacerbácia, proktokolitídy, hepatopatia
- OBLIČKOVÉ
  zníženie perfúzie obličkami, retencia Na, vody, edémy, art. hypertenzia, znížená účinnosť antihypertenzív, intersticiálna nefritída, zlyhanie obličiek,

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 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 difúzii vodíkových iónov (iontový trapping) a do lúmen prenikajú ióny - predovšetkým nátrium 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

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

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

Nimesulid (4-nitro-2-fenoxy-metánsulfónanilid) je preferenčný inhibítor COX-2 s vysokou rozpustnosťou v tukoch. Nevýznamne znižuje tvorbu cytoprotektívneho PGE2 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

ŠPECIFICKÉ INHIBÍTORY 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 inhibítory COX-2 (v súčasnosti celekoxib, etorikoxib) sú indikované u pacientov s anamnézou vredu 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.

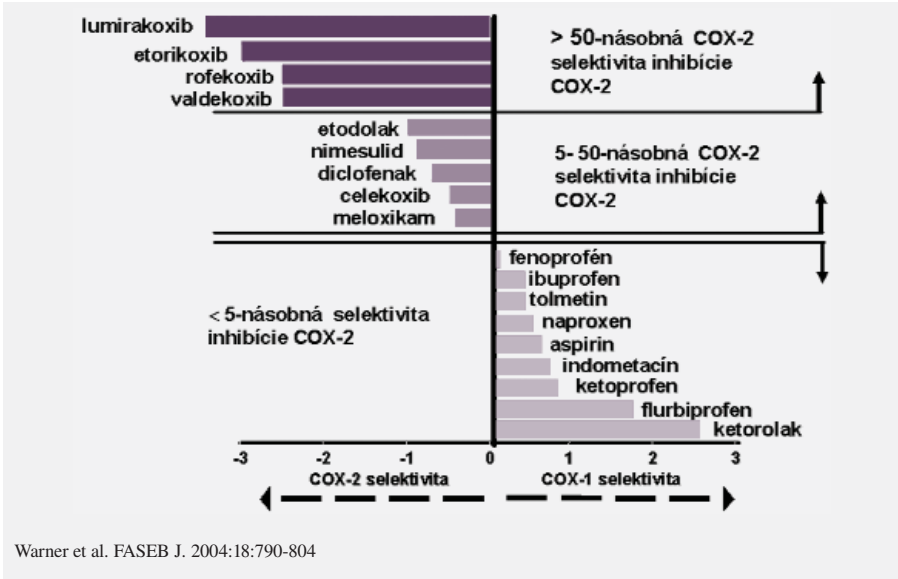
Celekoxib bol prvým špecifickým inhibítorom COX-2 zavedeným do klinickej praxe. Významne vyššia gastrointestinálna bezpečnosť pri zrovnateľnej účinnosti s diklofenakom, naproxénom a ibuprofénom sa potvrdila v štúdii CLASS. Významne nižší výskyt lézií horného GIT-u potvrdili aj mnohé ďalšie dvojito zaslepené štúdie. V metaanalýze 9 štúdií a 15 172 pa-

príhod oproti placebu. 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].

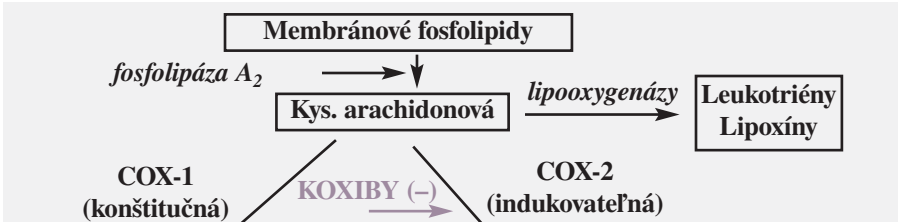
Rofekoxib v štúdii VIGOR potvrdil významne nižší výskyt gastrointestinálnych NÚ v porovnaní s naproxénom, ale zároveň vyšší výskyt kardiovaskulárnych trombotických príhod [27]. Aj metaanalýza premarketingových a postmarketingových štúdií v období od 1. 1. 1999 do 30. 6. 2001 potvrdila významne vyšší výskyt koronárnych srdcových príhod u pacientov užívajúcich rofekoxib vo vyššej dávke ako 25 mg denne [28]. Významne vyšší výskyt kardiovaskulárnych komplikácií v štúdii 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.

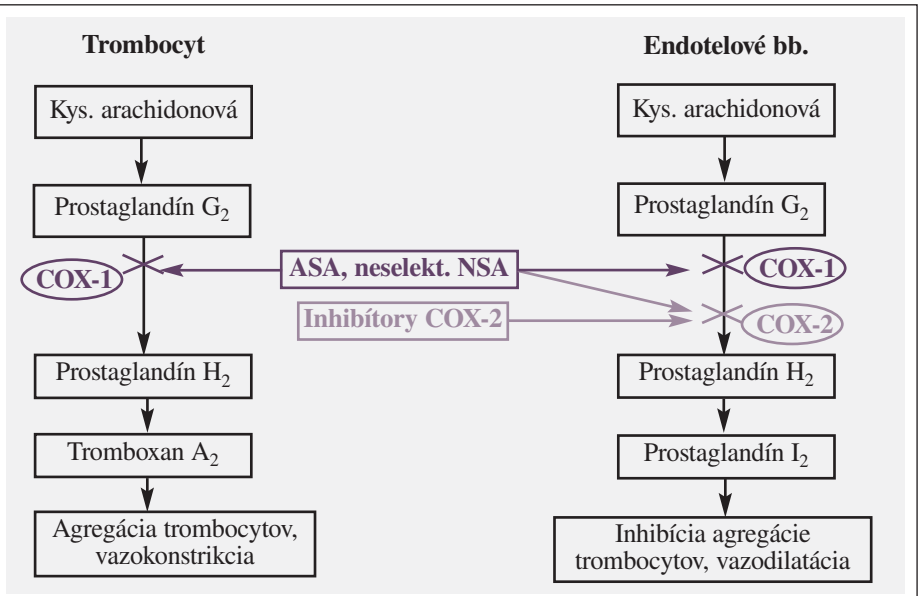
Valdekoxib je špecifický inhibítor COX-2 druhej generácie. Jeho účinnosť je zrovnateľná s naproxénom [29], má však významne nižší výskyt gastropatie v porov-



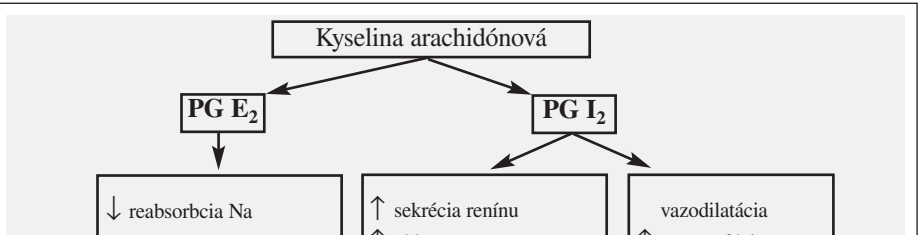
Warner et al. FASEB J. 2004:18:790-804

Obr. 1. Pomer selektívnej inhibície COX-2 : COX-1 in vitro (log10 IC50 COX-2/COX-1).





Obr. 3. Úloha cyklooxygenázy v cievnom systéme.



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 celekoxibom, rofekoxibom, diklofenakom alebo acetaminofénom. Celekoxib 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]. Celekoxib v kombinácii s nízkodávkovanou ASA významne nezvyšoval riziko GI komplikácií, ale gastroprotektívny účinok celekoxibu v kombinácii s ASA bol znížený. Pravidelné (nie intermitentné) podávanie NSA inhibuje benefit antiagre-

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 inhibítoroch COX-2 sa vyskytuje predovšetkým u rizikových pacientov (tab. 7). Vyššie riziko renálnych NÚ majú NSA s dlhým plazmatickým eliminačným polčasom. Podávanie NSA

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 (celekoxib, etorikoxib, valdekoxib, parekoxib, 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 postih-

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-cyklodextrín (PBC) je prvým NSA v ktorom je účinná látka - piroxikam - viazaná na beta-cyklodextrín. Beta-cyklodextrín je cyklický oligomér glukózy s hydrofilnými skupinami na povrchu a hydrofóbnym jadrom. Je dobre rozpustný vo vode. Molekula piroxikamu sa na povrchu molekuly beta-cyklodextrínu 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. Maxi-

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 endoskopickej dvojito zaslepenej štúdii 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 dypepsie.

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 hojacich sa vredov žalúdka v porovnaní s mizoprostolom 200 g a častejšia remisia vredov (61 % - omeprazol, 48 % - mizoprostol). Hojenie erózii sliznice žalúdka a duodena bolo vyššie u pacientov užívajúcich mizoprostol [55]. Kombinácia NSA s omeprazolom ale neovplyvňuje výskyt slizničných lézií v tenkom čreve [23].

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 mastí, gélov, sprejov, alkoholových roztokov a náplastí sú vhodné pre liečbu lézií lokalizovaných v štruktúrach blízko povrchu kože - napr. svalov, šliach, fascií, úponov a búrz. 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
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 (preferenčné inhibítory COX-2, kombinácie s mizoprostolom, inhibítormi protónovej pumpy), alternatívou je i piroxikam-beta-cyklodextrín.
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 uper gastrointestinal haemorrhage in elderly paatients given selective cyclo-oxygenase-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

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 safery 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 - bind, randomized, controled 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. Mechcatie 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. Nonsteroidoal anti-inflamatory 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 valdekoxib 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 diclophenac 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 diclophenac 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 Investing 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 endotelial dysfunction in patients with hypertension. Hypertension 2003; 42: 310-315.
36. Chenevard R, Hürlimann D, Ruschitzka F et al. Selective COX-2 inhibition improves endotelial function in coronary artery disease. Circulation 2003; 107: 405-409.
37. Egan KM, Wang M ,Lucitt MB et al. Cyclooxygenase, thromboxane and atherosclerosis: plaque destabilizationy cyclooxygenase-2 inhibition combined with thromboxane receptor antagonism. Circulartion 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 no 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, Mc Laughlin 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 antiflogistík. 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 affects 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, Bertin 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, Turcani P, Turcaniova 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. Utilizo del complesso beta-cicldestrina 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 antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. A Eng J Med 1998; 338:727-34.
25. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxocity 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 endotelium-dependent vasodilatation. Circulation 2001; 104: 2879-2882.

Doc. MUDr. Jozef Lukáč, PhD.

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany