

¹Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju ♦ Gajeva 2 ♦ 49217 Krapinske Toplice

²Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

³Thalassotherapia - specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju bolesti srca, pluća i reumatizma
Maršala Tita 188 ♦ 51410 Opatija

PROPISIVANJE NESTEROIDNIH ANTIREUMATIKA U BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM I KARDIOVASKULARNOM BOLESTI NSAID PRESCRIPTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND CARDIOVASCULAR DISEASE

Rajko Pavlović¹ ♦ Božidar Ćurković² ♦ Đurđica Babić-Naglić² ♦ Tatjana Kehler³

Sažetak

Nesteroidni antireumatici su najpropisivaniji lijekovi u reumatskim bolestima. Pouzdano su djelotvorni analgetici i protuupalni lijekovi ali njihova primjena može biti povezana s gastrointestinalnim i kardiovaskularnim nuspojavama. I dok je rizik za nastanak gastrointestinalnih nuspojava općenito prihvaćen o mogućim štetnim kardiovaskularnim događajima još nemamo konsenzusa. Jesu li rasprave o

kardiovaskularnim štetnim događajima pri primjeni nesteroidnih antireumatika utjecale na njihovo propisivanje u realnom životu? Podaci o uzimanju neselektivnih nesteroidnih antireumatika u 201 bolesnika s reumatoidnim artritisom pokazuju da je propisivanje ostalo nepromijenjeno i da više od 2/3 bolesnika usprkos prisustva etablirane kardiovaskularne bolesti uzima nesteroidne antireumatike.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, nesteroidni antireumatici, kardiovaskularna bolest

Summary

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are the first choice in the treatment of rheumatic diseases. Nonsteroidal-antiinflammatory drugs show high efficacy, but they could be responsible for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. When the gastrointestinal risk is generally accepted, cardiovascular risk is still without consensus. Did the discussion about potential cardiovascular

risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs influenced their prescription in real life? Data on 201 patients with rheumatoid arthritis show that the prescription of nonselective, nonsteroidal anti-inflammatory drugs remain unchanged. More than two third of the patients use nonsteroidal anti-inflammatory drugs despite they have established cardiovascular disease.

Key words

rheumatoid arthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cardiovascular disease

Uvod

Nesteroidni antireumatici (NSAR) su najpropisivaniji lijekovi u muskuloskeletnim bolestima. Oni su pouzdano djelotvorni analgetici i protuupalni lijekovi. S druge strane njihova primjena može biti povezana s rizikom razvoja nuspojava na gastrointestinalnom i kardiovaskularnom sustavu. Godišnja incidencija značajnih gastrointestinalnih (GI) nuspojava procjenjuje se na 1% do 4% (1). Terapijski učinci i nuspojave NSAR proizlaze iz inhibicije sinteze prostaglandina posredovane ciklooksigenazom (COX). Pojednostavljeno, djelotvornost se može pripisati inhibiciji COX-2 a gastrointestinalne nus-

pojave inhibiciji COX-1. Razvojem selektivnih inhibitora COX-2 (koksiba) u kliničkim studijama pokazana je redukcija gastrointestinalnih nuspojava pri njihovoj primjeni u odnosu na standardne NSAR uz komparabilnu djelotvornost (2,3,4,5,6). Pa ipak, još uvijek je upitno da li koksibi, bitno, smanjuju komplikacije GI nuspojava, poput perforacija, krvarenja i opstrukcija (7). Zadnjih godina, zabrinutost oko drugih mogućih nuspojava selektivnih COX-2 inhibitora, kasnije i standardnih NSAR, usmjerena je prvenstveno na kardiovaskularne događaje pa je i vođena intenzivna rasprava u znanstvenim časopi-

sima, produbljena nakon povlačenja rofekoksiba krajem rujna 2004. godine. Je su li te rasprave imale utjecaja na propisivanje nesteroidnih antireumatika u realnom životu? Za odgovor smo analizirali podatke o uzimanju

neselektivnih NSAR u skupini bolesnika s reumatoidnim artritismom (RA) hospitaliziranih u Specijalnoj bolnici za rehabilitaciju Krapinske Toplice u prvih 9 mjeseci 2005. godine.

Materijal i metode

U bolesnika s RA hospitaliziranih u Specijalnoj bolnici za rehabilitaciju Krapinske Toplice u prvih 9 mjeseci 2005. godine zabilježena je aktualna primjena NSAR-a iz medicinske dokumentacije uzeti su podaci o kardiovaskularnim bolestima i dijabetesu. Budući da se radilo o dija-

gnozama u internističkoj dokumentaciji, nismo ulazili u kriterije za njihovo postavljanje. Evidentirane su sljedeće kardiovaskularne bolesti: hipertenzija, koronarna bolest, stanje iza preboljelog infarkta miokarda, stanje nakon cerebrovaskularnog inzulta, cerebrovaskularna bolest, kardiomiopatija.

Rezultati

Do kraja rujna 2005. godine hospitaliziran je 201 bolesnik s reumatoidnim artritismom, 87% žena i 13% muškaraca. Prosječno trajanje bolesti je bilo 16 godina. Prosječna životna dob bila je 65 godina (37 do 84 godine). Standardne nesteroidne antireumatike uzimalo je 153 (76%) bolesnika. Sličan postotak se bilježi i prethodnih godina (8). Najčešće propisivani neselektivni NSAR bili su diklofenak, ibuprofen i piroksikam. Iako je u više od 2/3 bolesnika evidentirana barem 1 od kardiovaskularnih dijagnoza (hipertenzija, koronarna bolest, stanje iza preboljelog infarkta miokarda, stanje nakon cerebrovas-

kularnog inzulta, cerebrovaskularna bolest, kardiomiopatija) i/ili dijabetes NSAR su im bili regularno propisani. U 69% bolesnika registrirana je hipertenzija koja je zahtjevala primjenu antihipertenzivnih lijekova. Koronarna bolest (stabilna ili nestabilna angina pectoris) registrirana je u 10% bolesnika a u 12% kardiomiopatija. Preboljeli infarkt miokarda zabilježen je u 5% bolesnika. Pritom je samo 6% bolesnika bilo na profilaktičnim dozama aspirina. Dijabetes mellitus (bolesnici s antidijabetičnom terapijom) zabilježen je u 15% bolesnika od kojih je 46,5% bilo na inzulinskoj a 53,5 na peroralnoj terapiji.

Tablica. Broj kardiovaskularnih dijagnoza u bolesnika na NSAR
Table. Cardiovascular diagnoses in patients on NSAIDs

Broj dijagnoza (kumulativno)	0	1	2	3	4	5	Ukupno 3 i više
Broj (%) bolesnika koji su na terapiji NSAR (N=153)	42 (27%)	61 (40%)	32 (21%)	12 (8%)	5 (3%)	1 (1%)	18 (12%)

Rasprava

Nesteroidni antireumatici su pouzdano djelotvorni lijekovi. Kao i drugi lijekovi mogu biti uzrok nastanka nuspojava. One su poglavito vezane za gastrointestinalni sustav i dobro su poznate. Manje slaganja postoji oko mogućnosti nastanka štetnih kardiovaskularnih događaja pri primjeni nesteroidnih antireumatika. NSAR su prvi lijekovi izbora za supresiju simptoma i znakova RA (9) što pokazuje i naša studija jer su bili propisani u 76% bolesnika iako je u 73% bolesnika evidentirana barem 1 etablirana kardiovaskularna dijagnoza i/ili dijabetes. K tomu, bolesnici s reumatoidnim artritismom već zbog osnovne bolesti imaju povećan rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti (10). Mogući negativni učinci na kardiovaskularni sustav se posebno odnose na COX-2 specifične inhibitore jer COX-2 inhibitori smanjuju razinu prostaciklina, inhibitora trombocita i vazodilatatora dok nemaju utjecaja na COX-1 što rezultira u kontinuiranoj produkciji tromboksana A2 koji promovira agregaciju trombocita (11). Neselektivni NSAR također mogu imati udjela u kardiovaskularnim štetnim događajima u odnosu na COX-1/COX-2 potencijal. No, rezultati iz literature

o veličini rizika pri primjeni selektivnih i posebno neselektivnih NSAR su kontradiktorni pa smo i danas bez konkluzivnog razrješenja problema (12,13,14,15,16,17,18). K tomu, nije definiran ni kardiovaskularni rizik u bolesnika koji uzimaju nesteroidne antireumatike a već imaju etabliranu kardiovaskularnu bolest. U realnom životu kao što pokazuju rezultati ovog istraživanja nesteroidni antireumatici u liječenju reumatoidnog artritisa su i dalje zastupljeni u velikog broja bolesnika zbog svoje djelotvornosti na simptome i znakove bolesti pa njihovu primjenu ne bi trebalo olako odbaciti jer "porota još zasljeđa" (19), no kako je svakom liječniku prvi interes zaštita bolesnika ipak treba uzeti u obzir i moguće štetne učinke NSAR na kardiovaskularni sustav i racionalnije ih propisivati procjenjujući rizik i dobrobit. I dok je očekivana veća vjerojatnost nastanka štetnih kardiovaskularnih događaja s prisustvom više čimbenika rizika i ponderirana prediktivna važnost nekih pojedinačnih faktora rizika (20) nije još uvijek jasna njihova povezanost s istodobnom primjenom selektivnih i neselektivnih nesteroidnih antireumatika. Konačno, nije još definiran rizik pri-

mjene NSAR u bolesnika s etabliranim kardiovaskularnim bolestima. Zaključno, NSAR u reumatoidnom artritisu ostaju i dalje u realnom životu lijekovi prvog izbora za suptisiju simptoma i znakova bolesti. Procjena rizika i dobrobiti u bolesnika s rizicima za gastrointestinalne i kardiovaskularne nuspojave je *conditio sine qua non* u njihovu propisivanju, praćenju i zaštiti. Kako u Hrvatskoj zasad

na teret zdravstvenog osiguranja nema selektivnih COX-2 inhibitora eventualnu razliku u KV nuspojavama možemo zanemariti s obzirom da će bolesnici poglavito uzimati standardne NSAR. U bolesnika s kardiovaskularnim rizikom NSAR treba propisati u najmanjoj djelotvornije dozi kroz najkraće potrebno vrijeme. Ukoliko bolesnik uzima NSAR više mjeseci terapiju treba postupno ukinuti.

Literatura

1. Cryer B. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal toxicity. *Curr Opin Gastroenterol* 1999; 15:473-480.
2. Laine L, Harper S, Simon T. et al. A Randomized Trial Comparing the Effect of Rofecoxib, a Cyclooxygenase 2- Specific Inhibitor, With That of Ibuprofen on the Gastrointestinal Mucosa of patients With Osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999;117:776-783.
3. McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Lefkowitz JB, Geis GS. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee: a placebo-controlled, randomized, double-blind comparison. *Scand J Rheumatol* 2001;30:11-18.
4. Saag K, Van Der Heijde D, Fisher C. et al. Rofecoxib a new cyclooxygenase 2 inhibitor, shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a 6-week and a 1-year trial in patients with osteoarthritis. *Arch Fam Med* 2000;9:1124-1134.
5. Bombardier C, Laine L, Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-1528.
6. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-1255.
7. Laporte Jr, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety* 2004;27:411-412.
8. Pavlović R, Suton Lj, Nadih M. et al. Frekvencija uzimanja NSAR u naših bolesnika oboljelih od reumatoidnog artritisa tijekom 2003., 2004. i 2005. godine. *Reumatizam* 2005;52:76.
9. ACR Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46: 328-346.
10. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C. et al. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of First-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:198-200.
11. Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation* 2005;112:759-770.
12. Mukherjee D, Nissen S, Topol E. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-959.
13. Konstam MA, Weir MR, Reicin A. et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104:2280-2288.
14. White WB, Faich G, Whelton A. et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002;89:425-430.
15. Baigent C, Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease: A reappraisal. *Arthr Rheum* 2003;48:12-20.
16. Demaria A, Weir M. Coxibs-beyond the GI tract: renal and cardiovascular issues. *J Pain Symptom Manage* 2003;25(2 suppl):S41-49.
17. Graham D, Campen D, Cheetham C, Hui R, Spence M, Ray W. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death with use of COX-2 selective and non-selective NSAIDs. 20th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, August 22-25, 2004, Bordeaux, France.
18. APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX); MSD data on file.
19. Grazio S, Anić B. Quo vadetis koksibi? *Reumatizam* 2005;52:17-27.
20. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. AHA/ACC scientific statement: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1348-1359.