

PREDNOSTI PARACETAMOLA U LIJEČENJU OSOBA S HIPERTONIJOM I ARTROZOM

IVANČICA PAVLIČEVIĆ, MARION KUZMANIĆ, MIRJANA RUMBOLDT¹
i ZVONKO RUMBOLDT¹

Katedra obiteljske medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu i ¹Medicinski fakultet u Splitu, Split, Hrvatska

Cilj ispitivanja bio je odrediti mjesto paracetamola u liječenju hipertoničara s artrozom, i utvrditi najpovoljniju kombinaciju antihipertenziva i antireumatika za te pacijente. U prospektivno ispitivanje provedeno u ordinaciji obiteljske medicine uključeno je 110 liječenih hipertoničara starijih od 55 godina; 50 u kontrolnu i 60 u interventnu skupinu (uzimali su i nesteroidne antireumatike zbog osteoartritisa). U tromjesečnom su razdoblju uspoređivana dva antihipertenziva, lizinopril/hidroklorotiazid i amlodipin s dva nesteroidna antireumatika (NSAR): ibuprofenom i piroksikamom, te s paracetamolom. Nakon svakog jednomjesečnog razdoblja mjeren je arterijski tlak, učinak ispitivanih lijekova na intenzitet boli i kvalitetu života ispitanika. Ibuprofen i piroksikam pokazali su značajno prohipertenzivno djelovanje, a u razdoblju uzimanja paracetamola ono je bilo nezatno i klinički zanemarlivo. U podskupini amlodipin ± ibuprofen, prosječni rezultat na ljestvici boli statistički se značajno smanjivao tijekom pokusa. U podskupini lizinopril/hidroklorotiazid ± piroksikam prosječna procijenjena kvaliteta života značajno se mijenjala. Paracetamol je pokazao podjednaku analgetsku učinkovitost kao ibuprofen, a tek nešto slabiju od piroksikama. Kvaliteta života je u NSAR fazama bila lošija nego tijekom uzimanja paracetamola. Samo paracetamol nije utjecao na antihipertenzivno djelovanje lizinopril/hidroklorotiazid kombinacije. U hipertoničara s artrozom paracetamol je analgetik prvog izbora, dok je antihipertenziv izbora jedan antagonist kalcija, navlastito amlodipin.

Ključne riječi: antireumatici, paracetamol, artroza, arterijska hipertenzija, kvaliteta života

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med.
Vukovarska 127
21000 Split, Hrvatska
E-pošta: ipavlice@mefst.hr

UVOD

Problematika primjerenog liječenja hipertoničara koji uz antihipertenzive uzimaju i antireumatike izuzetno je značajna, poglavito u starijoj dobnoj skupini, gdje su hipertenzija i artroze česte bolesti, koje obično zahtijevaju farmakološku terapiju. Artroza i hipertenzija su prva (50%) i druga (40%) najčešća kronična bolest u osoba starijih od 65 godina (1), a nerijetko se u istog bolesnika javljaju istodobno. Hipertoničari, poglavito stariji, često se uz antihipertenzive, istodobno liječe i antireumaticima. U takvih je bolesnika arterijski tlak često, usprkos terapiji, loše kontroliran, a interakcija nekih antihipertenziva i nesteroidnih antireumatika (NSAR) važan je činitelj rezistencije na antihipertenzive (2). U SAD od artroze boluje oko 21 milijun ljudi, ona je razlog 25% posjeta liječniku obiteljske medicine i na nju otpada polovica svih propisivanja NSAR (3). Artroza je vodeći uzrok kronične nesposobnosti a njeno liječenje je često nezadovoljavajuće (4).

Prema preporukama EULARA-a (European League Against Rheumatism) (5) uz fizikalnu terapiju, lijek prvog izbora u liječenju artroze je paracetamol, iako se zbog refraktornih bolova i upalnih simptoma često propisuju NSAR. Paracetamol tu ima posebno mjesto zbog složenog mehanizma djelovanja (6-11). O njegovom prohipertenzivnom djelovanju mišljenja su podijeljena: po nekima ono praktički ne postoji (12-16), dok je po drugima slično onom drugih NSAR (17-20).

Želeći ispitati postoji li interakcija paracetamola s antihipertenzivima, odlučili smo provesti prospektivno kontrolirano ispitivanje. Naša je hipoteza bila da će standardni NSAR hipertoničarima s artrozom koljena ili kuka pogoršati kontrolu hipertenzije i povisiti arterijski tlak za 5-10% ako se liječe diureticima i ACE inhibitorima, da se taj učinak neće očitovati ako se liječe antagonistima kalcija te da će se paracetamol u tom smislu pokazati sličniji placebo nego antireumaticima. Plan pokusa Radacka

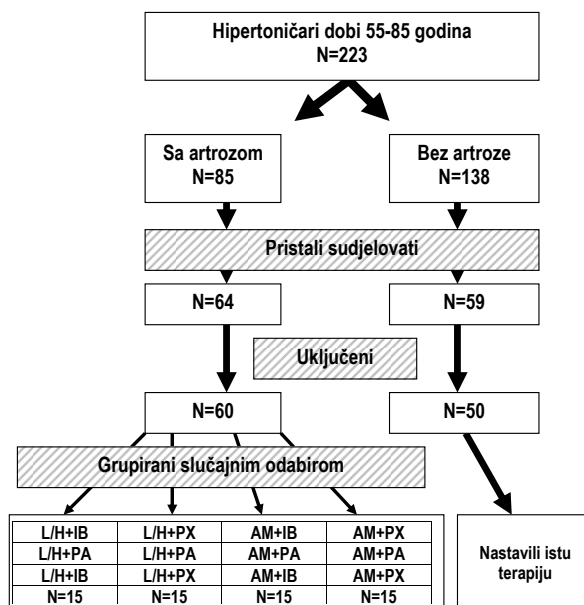
(12) modificirali smo tako da je paracetamol ubačen između dvije faze uzimanja NSAR (ibuprofen ili piroksikam). Rezultate o djelovanju na arterijski tlak smo već objavili (21), u ovom prikazu donosimo dodatne podatke, s većim brojem uključenih ispitanika, te rezultate mjerenja učinaka ispitivanih lijekova na intenzitet boli i na kvalitetu života ispitanika.

ISPITANICI I METODE

U prospektivno kliničko ispitivanje (Clinical Trials.gov #NCT00631514) (21) bilo je nakon informiranog pristanka uključeno 110 liječenih hipertoničara u dobi od 56 do 85 godina; 50 u kontrolnoj i 60 u intervencijskoj skupini, koja je uz antihipertenzive uzimala NSAR zbog artroze kuka ili koljena. Za vrijeme tromjesečnog trajanja ovog istraživanja ispitivali smo interakcije antihipertenziva, amlodipina ili kombinacije lizinopril/hidroklorotiazid s analgeticima ibuprofenom, paracetamolom ili piroksikamom.

Nakon prekida uzimanja NSAR od barem 3 dana, ispitanici s artrozom randomizirani su u dvije skupine od kojih je jedna u jednomjesečnim intervalima primala ibuprofen 400-600 mg 3x/dan, zatim paracetamol 1000 mg 3x/dan, te ponovno ibuprofen u istoj dozi, a druga piroksikam 10-20 mg 1x/dan, zatim paracetamol 1000 mg 3x/dan, te opet piroksikam 10-20 mg, dok je antihipertenzivna terapija nastavljena bilo fiksnom kombinacijom lizinopril/hidroklorotiazid (10/6,25-20/12,5 mg 1x/dan) ili amlodipinom (5-10 mg 1x/dan). Kontrolna skupina (hipertoničari bez artroze) nastavila je samo s uzimanjem antihipertenziva (sl.1). Ispitivanje nije bilo dvostruko slijepo (ali ni otvoreno, već jednostruko slijepo); liječniku koji je propisivao terapiju nisu bili poznati rezultati, a liječnik procjenitelj nije bio upoznat s propisanim lijekovima, što se ponekad naziva i "1½ slijepim pokusom" (22).

Prije uključivanja, a nakon dobivanja informiranog pristanka, učinjen je standardni klinički pregled, biokemijske pretrage (kreatinin, K⁺ i Na⁺ u plazmi te Na⁺ u 24h urinu), mjerenje arterijskog tlaka na desnoj ruci živinim sfigmomanometrom, u sva tri položaja po tri puta, a upisan je prosjek zadnjih dvaju mjerenja, zatim 30-min ambulantno monitoriranje arterijskog tlaka aparatom „VSM MedTech Ltd. Model BPM-100“ (Vancouver, Kanada), te mjerenje tjelesne težine i visine. Nakon svakog razdoblja bilježen je intenzitet artrotskih bolova, kao i bolesnikova procjena kvalitete života. Korištena je vizualno analogna ljestvica od 1 do 10, pri čemu je 0



Sl. 1. Dijagram tijeka odabira ispitanika.

AM= amlodipin; IB= ibuprofen;
L/H= lizinopril/hidroklorotiazid;
PA= paracetamol; PX= piroksikam.

značilo "bez bolova", a 10 "najjaču bol koji možete zamisliti", odnosno 0 "opće stanje odlično" a 10 "najgore moguće" (23). Kvaliteta života ispitanika određivana je pomoću upitnika WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) (24). U početku pokusa (faza 0) uz spomenute antropometrijske i biokemijske pretrage određene su ishodne vrijednosti arterijskog tlaka, prije početka primjene NSAR. Iste pretrage ponavljane su nakon prvog, drugog i trećeg mjeseca ispitivanja. Usporedba rezultata izvedena je, kako između, tako i unutar pojedinih skupina. Za ovaj smo prikaz izdvojili opažene promjene u kretanju intenziteta boli i procijenjenoj kvaliteti života ispitanika.

Obrada podataka izvedena je pomoću statističkog paketa „SPSS 11.5“, Chicago, Illinois. Statistička značajnost opaženih razlika provjeravana je t-testom za parne i neparne uzorke, χ^2 -testom, analizom varijance (ANOVA), odnosno Friedmanovim testom, prema naravi podataka. Značajnim se smatrao $p < 0,05$.

REZULTATI

U istraživanje je bilo uključeno 110 ispitanika: 49 muškaraca (44,5%) i 61 žena (55,5%). U intervencijskoj skupini bilo je 60 (54,6%), a u kontrolnoj 50 (45,4%) ispitanika. Intervencijska skupina podijeljena je na 4 podskupine: 15 ispitanika (13,6%)

dobijalo je lizinopril/hidroklorotiazid (L/H) i ibuprofen (IB), 15 (13,6%) L/H i piroksikam (PX), 15 (13,6%) amlodipin (AM) i IB, a 15 (13,6%) AM i PX. Kontrolna skupina podijeljena je na dvije podskupine: 25 (22,7%) ispitanika dobijalo je L/H, a ostalih 25 (22,7%) AM (sl.1). Osnovni podaci o ispitanicima prikazani su u tablici 1, a kretanje sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka, mjenog u sjedećem položaju tijekom ispitivanja, u tablici 2.

Intenzitet boli. U podskupini L/H±IB prosječni rezultat na ljestvici boli analiziran Friedmanovim testom ostao je jednak između inicijalnog stanja i faze I (3), zatim pao za jedan u fazi II (uz PA) i os-

boli naglo je pao od inicijalnog stanja (4) do faze I (2), ali je nakon toga ostao nepromijenjen ($\chi^2=4,181$; $df=3$; $p=0,247$). U kontrolnoj L/H skupini ($\chi^2=0,267$; $df=3$; $p=0,987$) kao ni u AM skupini ($\chi^2=0,207$; $df=3$; $p>0,900$) nije bilo razlika u kretanju intenziteta boli. Ni u jednoj podskupini niti u kontrolnim skupinama nije bilo statistički značajnih razlika u kretanju intenziteta boli između uzastopnih faza istraživanja (tablica 3).

Kvaliteta života. U podskupini L/H±IB prosječno rangiranje na ljestvici kvalitete života nije se bitno mijenjalo po fazama ($\chi^2=0,151$; $df=3$; $p=0,991$).

Tablica 1.

Osnovni podaci o ispitanicima

Ispitivane skupine	Kontrolna		Interventna			
	L/H	AM	L/H±IB	L/H±PX	AM±IB	AM±PX
Obilježje						
Randomizirani (n)	25	25	15	15	15	15
M/Ž (n)	15/10	13/12	7/8	5/10	5/10	4/11
Dob (godine; X±SD)	68,1±6,2	69,7±8,2	70,5±7,2	69,7±7,4	69,5±6,7	69,5±8,6
Sistolički tlak u sjedećem položaju (mm Hg; X±SD)	151,5±13,0	149,7±9,0	147,5±10,6	149,7±10,1	150,5±9,2	154,1±9,6
Dijastolički tlak u sjedećem položaju (mm Hg; X±SD)	88,7±6,4	86,8±5,7	85,7±6,8	86,7±5,7	84,0±8,8	86,9±8,6

AM= amlodipin; IB= ibuprofen; L/H= lizinopril/hidroklorotiazid; PX= piroksikam

Tablica 2.

Kretanje sistoličkog i dijastoličkog tlaka u sjedećem položaju (mm Hg)

Razdoblje	Obilježje	Interventna skupina			
		L/H±IB	L/H±PX	AM±IB	AM±PX
Polazne vrijednosti	sistolički tlak	147,5±10,6	149,7±10,1	150,5±9,2	154,1±9,6
	dijastolički tlak	85,7±6,8	86,7±5,7	84,0±8,8	86,9±8,6
Kraj faze I	sistolički tlak	159,4±14,9**	166,5±15,9***	151,6±12,3	155,1±14,3
	dijastolički tlak	94,0±6,5***	93,5±10,9*	84,3±8,4	87,1±9,7
Kraj faze II	sistolički tlak	149,1±17,0	149,7±11,7	151,2±8,8	154,6±13,4
	dijastolički tlak	87,0±8,1	87,7±8,8	84,0±9,3	86,9±9,6
Kraj faze III	sistolički tlak	158,9±16,0*	162,9±12,6***	150,9±7,4	154,7±14,0
	dijastolički tlak	91,9±7,0**	92,8±10,3*	84,5±8,6	86,8±10,5

AM= amlodipin; IB= ibuprofen; L/H= lizinopril/hidroklorotiazid; PX= piroksikam; *** $p \leq 0,001$; ** $p = 0,002 - 0,008$; * $p = 0,01 - 0,044$

tao takvim u fazi III ($\chi^2=3,197$; $df=3$; $p=0,372$). U L/H±PX podskupini cijelo je vrijeme bio jednak, osim što je u fazi II privremeno narastao na 3 ($\chi^2=3,436$; $df=3$; $p=0,335$). U podskupini AM±IB prosječni rezultat na ljestvici boli statistički se značajno smanjivao tijekom pokusa ($\chi^2=8,250$; $df=3$; $p=0,037$). U AM±PX podskupini prosječni rezultat na ljestvici

U L/H±PX podskupini prosječna procijenjena kvaliteta života značajno se mijenjala ($\chi^2=9,716$; $df=3$; $p=0,018$). U podskupini AM±IB promjene su bile granično značajne ($\chi^2=6,936$; $df=3$; $p=0,072$) kao i u AM±PX podskupini ($\chi^2=7,146$; $df=3$; $p=0,065$). U kontrolnoj L/H skupini ($\chi^2=0,151$; $df=3$; $p=0,991$) kao ni u AM skupini ($\chi^2=0,096$; $df=3$; $p>0,900$) nisu

Tablica 3

Kretanje intenziteta bola po fazama ispitivanja

	Kontrolna skupina				Interventna skupina							
	L/H		AM		L/H±IB		L/H±PX		AM±IB		AM±PX	
Broj ispitanika	25		25		15		15		15		15	
	Median ±IQR	Mode	Median ±IQR	Mode	Median ±IQR	Mode	Median ±IQR	Mode	Median ±IQR	Mode	Median ±IQR	Mode
Polazne vrijednosti	0 ± 1	0	0 ± 1	0	3 ± 1	3	2 ± 2	3	3 ± 2	3	4 ± 3	4
Kraj faze I	0 ± 1	0	0 ± 1	0	3 ± 2	3	2 ± 1	1; 3	2 ± 4	2	2 ± 1	2
Kraj faze II	0 ± 1	0	0 ± 1	0	2 ± 2	2	3 ± 1	2	2 ± 1	2	2 ± 3	1
Kraj faze III	0 ± 1	0	0 ± 1	0	2 ± 2	3	2 ± 1	2	1 ± 2	1	2 ± 2	3

AM= amlodipin; IB= ibuprofen; L/H= lizinopril/hidroklorotiazid; PX= piroksikam

Tablica 4.

Procjena kvaliteta života za vrijeme trajanja ispitivanja

	Kontrolna skupina				Interventna skupina							
	L/H		AM		L/H+IB		L/H+PX		AM+IB		AM+PX	
Broj ispitanika	25		25		15		15		15		15	
	Median ±IQR	Mode	Median ±IQR	Mode	Median ±IQR	Mode	Median ±IQR	Mode	Median ±IQR	Mode	Median ±IQR	Mode
Polazne vrijednosti	1 ± 1	1	1 ± 1	0	2 ± 2	1	3 ± 1	3	2 ± 1	2	2 ± 2	2
Kraj faze I	1 ± 1	1	0 ± 1	0	2 ± 1	2; 3	2 ± 2	1; 3	1 ± 3	0	2 ± 3	1;2;3
Kraj faze II	0 ± 1	0	0 ± 1	0	2 ± 2	1;2;3	2 ± 1	2	1 ± 1	1	2 ± 3	0
Kraj faze III	0 ± 1	0	1 ± 1	1	2 ± 2	2	2 ± 0	2	1 ± 3	1	2 ± 2	2

AM= amlodipin; IB= ibuprofen; L/H= lizinopril/hidroklorotiazid; PX= piroksikam

opažene značajne promjene u ocjeni kvalitete življenja. Ni u jednoj podskupini kao ni u kontrolnim skupinama nije bilo statistički značajnih razlika u procjeni kvalitete života između uzastopnih faza istraživanja (tablica 4).

Opažene nuspojave tijekom ovog ispitivanja zabilježene su u ispitanika koji su uzimali AM (edemi gležnjeva u 4 iz interventne i 5 iz kontrolne skupine), a u 10 bolesnika koji su uzimali NSAR javile su se dispeptične tegobe. Nijedan ispitanik nije isključen iz istraživanja.

RASPRAVA

Interakcija antihipertenziva i antireumatika. Kao što smo ranije pokazali (21), a ovdje prikazano na tablici 2, IB i PX značajno smanjuju antihipertenzivni učinak kombinacije L/H, dok se PA u tom smislu pokazao praktički inertan. Ta je razlika prema drugim NSAR vjerojatno uvjetovana drugačijim mehanizmom djelovanja paracetamola (6-11). U jedine

dvije prospektivne, randomizirane studije (12,18) sličnog cilja na liječenim hipertoničarima, razmjerno kratkog trajanja i malog uzorka (20, odnosno 41 ispitanik) dobiveni su kontradiktorni rezultati. U istraživanju Chalmersa i sur. 3 g PA dnevno je značajno, za prosječno 4 mm Hg, povisilo sistolički tlak u usporedbi s placebom, dok je u drugom pokusu (12) uspoređivan IB (1200 mg/dan) s PA (3 g/dan) i placebom, a značajan porast arterijskog tlaka (za 5,8-6,6 mm Hg, ovisno o položaju ispitanika) nađen je samo uz IB, dok su učinci PA i placebo bili zanemarivi.

U radu Thakura i sur. PA, IB, sulindak i nabumeton nisu djelovali prohipertenzivno u 17 hipertoničarki s artritismom (13). U jednoj kohortnoj studiji uzimanje analgetika nije značajno povećalo rizik razvoja hipertenzije (25), a metaanaliza Zhanga i suradnika (26) zaključuje da je PA učinkovit i dobro podnošljiv analgetik pa bi trebao predstavljati prvu crtu simptomatskog liječenja artroze. Nekoliko opservacijskih, retrospektivnih studija ukazalo je, međutim, na pozitivnu korelaciju uzimanja PA s rizikom novonastale hipertenzije (27-30). Taj bi zaključak

mogao biti posljedica pristranosti neinterventnih istraživanja: stanje zbog kojeg su pacijenti redovito uzimali analgetik moglo je biti i uzrok povišenja arterijskog tlaka (19, 25-32).

Danas se drži da PA djeluje analgetski inhibicijom sinteze prostaglandina, blokadom osjećaja boli na periferiji te antipiretski preko centra za termoregulaciju u hipotalamusu. Zbog slabog učinka na COX-1 i COX-2 enzime ne pokazuje protuupalna ni antiagregacijska svojstva, kao ni sklonost vazokonstrikciji i povišenju arterijskog tlaka (6,10). Ciklooksigenazu blokira indirektno, a taj učinak gubi u nazočnosti peroksida (u trombocitima i u stanicama imunog sustava razine peroksida su visoke) (6). Nedavno je utvrđeno da PA također indirektno aktivira kanabinoidne CB1 receptore (9). Neobičan mehanizam djelovanja bio je (7) i ostao predmet brojnih istraživanja (6-11).

Odnos djelotvornosti, sigurnosti i kvalitete života u artrotskog bolesnika. PA i IB su pokazali sličnu učinkovitost u randomiziranom, dvostruko slijepom istraživanju kronične boli na 184 normotenzivna bolesnika s artrozom koljena (31). U IPSO studiji na 222 ispitanika s artrozom koljena ili kuka nađena je jednaka sigurnost i veća učinkovitost IB u odnosu na PA (33). U jednoj metaanalizi liječenja artroze kuka i koljena NSAR su pokazali bolju učinkovitost od PA, ali su imali više ozbiljnih nuspojava (34).

Kontrolirani klinički pokusi pokazali su vrlo dobru gastrointestinalnu podnošljivost PA (35). Analiza 15 randomiziranih kliničkih usporedbi NSAR s PA na gotovo 6.000 bolesnika, utvrdila je povoljniji odnos koristi i rizika za PA (36). Valja naglasiti da je kronična bol (>6 mjeseci) prisutna u trećine starijih osoba (37).

U našem je ispitivanju PA pokazao podjednaku analgetsku učinkovitost kao IB, a tek nešto slabiju od PX. Budući da je u podskupinama AM analgetsko djelovanje, kako IB i PX tako i PA, bilo izrazitije u nego u L/H podskupinama, postavlja se pitanje kako pojedini antihipertenzivi djeluju na učinkovitost analgetika/antireumatika. Kvaliteta života je u bolesnika koji su uzimali NSAR bila lošija nego tijekom uzimanja PA, većinom zbog dispeptičkih tegoba. U podskupini L/H ±IB ona se pogoršala pri prvom uzimanju NSAR, prelaskom na PA se zamjetno poboljšala, da bi se ponovnim uvođenjem IB opet pogoršala. Slične, mada manje izražene promjene, opažene su i u ostalim interventnim podskupinama.

Kvaliteta života 783 bolesnika s OA bila je lošija u starijih, u žena, u bolesnika s dužim trajanjem bolesti i/ili komorbiditetom (38). Najčešće tegobe su dispepsija i bolovi u epigastriju (39). Pincus i sur. (40) su provjeravali koje analgetike/antireumatike bolesnici s artrozom najbolje podnose i pokazali da je nakon barem dvije godine PA neprekidno uzimalo 33% bolesnika, IB 21%, diklofenak 19%, a naprokseen svega 17%. Anketirani reumatolozi su smatrali PA lijekom prvog izbora za 82% bolesnika s artrozom, a liječnici obiteljske medicine čak za 90%, što je u skladu s aktualnim preporukama (41).

Nedostaci ovog istraživanja bili su relativno malen broj ispitanika, što je otežalo diferenciranje učinaka IB i PX na kontrolu arterijskog tlaka (naznačen je tek trend nešto nepovoljnijeg djelovanja PX), nedovoljno suzbijanje pristranosti ("jedan i po" slijepo istraživanje, gdje mjeritelj-procjenjivač učinaka nije komunicirao s raspoređivačem terapijskih skupina i lijekova), te izočnost placebo-skupine (teško prihvatljiva iz etičkih razloga; umjesto placeba, ispitanici su uzimali paracetamol)(22). Međutim, ispitivanje je bilo prospektivno, randomizirano, kombinirano paralelno i križano (usporedba unutar i između skupina), provedeno u stvarnim životnim uvjetima ordinacije liječnika obiteljske medicine.

ZAKLJUČAK

U ovom je ispitivanju paracetamol pokazao jednako analgetsko djelovanje kao ibuprofen, a tek nešto slabije od piroksikama. Zbog povoljnog odnosa štetnog i korisnog djelovanja ("risk/benefit") preporuča se u terapiji artroze, koja zahtijeva dugotrajno analgetsko liječenje. Kod hipertoničara s artrozom na terapiji ACE inhibitorima ili diureticima, analgetik prvog izbora je paracetamol, a ako analgetski učinak nije dovoljan, mogu se eventualno oprezno dodati male doze NSAR uz paralelnu terapiju gastroprotektivima (inhibitori protonske pumpe), te pažljivo praćenje vrijednosti arterijskog tlaka i gastrointestinalne podnošljivosti. Ako hipertenzija ipak izmakne kontroli, propisane antihipertenzive valja zamijeniti antagonistima kalcija.

ZAHVALA

Zahvaljujemo se gospodinu Žarku Bajiću iz "Biometrika Healthcare Research", Zagreb, na statističkoj obradi podataka i dragocjenim savjetima.

LITERATURA

1. Armstrong EP, Malone DC. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure, with an emphasis on newer agents. *Clin Ther* 2003; 25: 1-18.
2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
3. Green GA. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone* 2001;3:50-60.
4. Hochberg MC. Quality measures in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(suppl 47): S102
5. Zhang W, Doherty M, Arden N i sur. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 669-81.
6. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H₂ synthases. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 9-19.
7. Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315: 1-7.
8. Pickering G, Esteve V, Lorient MA, Eschaliere A, Dubray C. Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 47-51.
9. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 2006; 12: 250-75.
10. Davies NM, Good RL, Roupe KA, Yanez JA. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error? *J Pharm Pharmaceut Sci* 2004; 7: 217-26.
11. Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J* 2008; 22: 383-90.
12. Radack KL, Deck CC, Bloomfield SS. Ibuprofen interferes with the efficacy of antihypertensive drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ibuprofen compared with acetaminophen. *Ann Int Med* 1987; 107: 628-35.
13. Thakur V, Cook ME, Wallin JD. Antihypertensive effect of the combination of fosinopril and HCTZ is resistant to interference by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Hypertens* 1999; 12: 925-8.
14. Chawla PS, Kochar MS. Effect of pain and nonsteroidal analgesic on blood pressure. *WMJ* 1999; 98: 22-5, 29.
15. Whelton A. Clinical implications of nonopioid analgesia for relief of mild-to-moderate pain in patients with or at risk for cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 97 :3-9.
16. Johnson J, Weinryb J. Safe pharmacologic strategies for osteoarthritis pain in African Americans with hypertension, and renal and cardiac disease. *J Natl Med Assoc* 2006; 98: 1126-35.
17. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1675-9.
18. Chalmers JP, West MJ, Wing LM, Bune AJ, Graham JR. Effects of indomethacin, sulindac, naproxen, aspirin, and paracetamol in treated hypertensive patients. *Clin Exper Hypertens* 1984; 6: 1077-93.
19. Wilson SL, Poulter NR. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and other commonly used non-narcotic analgesics on blood pressure level in adults. *J Hypertens* 2006; 24: 1457-69.
20. Chan AT, Manson JE, Albert CM i sur. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006; 113: 1578-87.
21. Pavličević I, Kuzmanić M, Rumboldt M, Rumboldt Z. Interaction between antihypertensive and anti-rheumatic drugs in primary care: a controlled trial. *Canad J Clin Pharmacol* 2008; 15: e372-82.
22. Vrhovac B, ur. Kliničko ispitivanje lijekova. Zagreb: Školska knjiga 1984, 327-50.
23. Huskisson S. Measurement of pain. *J Rheumatol* 1982; 9: 768-9.
24. Ehrlich EW, Davies GM, Watson DJ, Bolognese JA, Seidenberg BC, Bellamy N. Minimal perceptible clinical improvement with the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index questionnaire and global assessments in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2635-41.
25. Kurth T, Hennekens CH, Stürmer T i sur. Analgesic use and risk of subsequent hypertension in apparently healthy men. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1903-9.
26. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 901-7.
27. Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2204-8.
28. Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE, Willett WC, Speizer FE, Curhan GC. Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension* 2002; 40: 604-8.
29. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 2005; 46: 500-7.
30. Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch*

Intern Med 2007; 167: 394-9.

31. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an anti-inflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 1991; 325: 87-91.

32. Montgomery B. Does paracetamol cause hypertension? *BMJ* 2008; 336: 1190-1.

33. Boureau F, Schneid H, Zeghari N, Wall R, Bourgeois P. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised, comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1028-34.

34. Lee C, Straus WL, Balshaw R, Barlas S, Vogel S, Schnitzer TJ. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 746-54.

35. Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. *Drug Saf* 2005; 28: 227-40.

36. Ong CKS, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Med Res* 2007; 5: 19-34.

37. Chodosh J, Solomon DH, Roth CP i sur. The quality of medical care provided to vulnerable older patients with chronic pain. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 756-61.

38. Rabenda V, Burlet N, Ethgen O, Raeman F, Be-laiche J, Reginster J-Y. A naturalistic study of the determinants of health-related quality of life improvement in osteoarthritic patients treated with non-specific non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 688-93.

39. Wolfe F, Kong SX, Watson DJ. Gastrointestinal symptoms and health related quality of life in patients with arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1373-8.

40. Pincus T, Swearingen C, Cummins P, Callahan LF. Preference for nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1020-7.

41. Jawad, Ali SM. Analgesic and osteoarthritis: are treatment guidelines reflected in clinical practice? *Am J Ther* 2005; 12: 98-103.

S U M M A R Y

MERITS OF PARACETAMOL IN OSTEOARTHRITIC HYPERTENSIVE PATIENTS

I. PAVLIČEVIĆ, M. KUZMANIĆ¹, M. RUMBOLDT and Z. RUMBOLDT

Split University School of Medicine, and ¹Department of Family Medicine, Split University School of Medicine, Split, Croatia

Background: Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) side effects can impair quality of life in patients with osteoarthritis. Due to its particular mechanism of action, paracetamol might bypass these negative effects.

Objectives: To determine both the role of paracetamol in the treatment of osteoarthritis patients and optimal combination of antihypertensives and antirheumatics for these patients.

Methods: A prospective clinical trial in a family practice included 110 treated hypertensives aged over 55 years: 50 controls and 60 also taking NSAIDs for osteoarthritis. This 3-month study compared two antihypertensives, lisinopril/hydrochlorothiazide fixed combination and amlodipine, with two NSAIDs, ibuprofen and piroxicam, and with paracetamol. Following clinical work-up and NSAID discontinuation for at least 3 days (run-in period of only 3-7 days), osteoarthritis subjects were randomized to 1-month periods of ibuprofen (400-600 mg t.i.d.) or piroxicam (10-20 mg o.d.) with one month of paracetamol (1000 mg t.i.d.) in the middle as a "wash-out" interval, continuing the prescribed amlodipine (5-10 mg o.d.) or lisinopril/hydrochlorothiazide fixed drug combination (10/6.25-20/12.5 mg o.d.), while control subjects (hypertensives with no osteoarthritis) were just keeping their antihypertensive therapy. Blood pressure was measured with standard mercury sphygmomanometer and with an automatic device, in standing, sitting and supine position. The intensity of arthritic pain (on a visual analogue scale from 1 to 10, where 0 means "no pain" and 10 "the worst pain you may imagine") and the patient's quality of life estimate (on a visual analogue scale from 1 to 10, where 0 means "general condition excellent" and 10 "the worst possible") were recorded.

Results: Blood pressure control was unchanged in the amlodipine group across the study periods and impaired in the lisinopril/hydrochlorothiazide group during either ibuprofen or piroxicam, but not during paracetamol. In the amlodipine ± ibuprofen subgroup, the reduction of the average pain intensity score throughout the study was significant ($\chi^2=8.250$; df 3; $P=0.037$). In the lisinopril/hydrochlorothiazide ± piroxicam subgroup, the assessed quality of life differed significantly ($\chi^2=9.716$; df 3; $P=0.018$), while in the amlodipine ± ibuprofen and amlodipine ± piroxicam subgroups the changes were marginal ($\chi^2=6.936$; df 3; $P=0.072$ and $\chi^2=7.146$; df 3; $P=0.065$, respectively).

Discussion: In our trial, paracetamol had analgesic efficacy similar to ibuprofen and only marginally inferior to piroxicam. The analgesic effect of ibuprofen, piroxicam and paracetamol was more pronounced in amlodipine than in the lisinopril/hydrochlorothiazide subgroups. The quality of life was reported to be worse with NSAIDs than with paracetamol, presumably due to dyspeptic problems. Although during the paracetamol phases, the quality of life was slightly improved, the difference was statistically nonsignificant because of the small samples and insufficiently sensitive scale.

Conclusion: Analgesic efficiency of paracetamol is comparable to that of ibuprofen and is marginally inferior to piroxicam. Only paracetamol did not interfere with the antihypertensive effects of lisinopril/hydrochlorothiazide combination. Piroxicam and ibuprofen markedly blunt the effects of antihypertensive drugs while paracetamol is almost inert in this sense. Lisinopril/hydrochlorothiazide combination is much more affected by this interaction than amlodipine. Because of less side effects and better tolerability, paracetamol is the analgesic of choice for hypertensive patients with osteoarthritis, needed prolonged pain relief. The second choice drugs are narcotic analgesics (e.g., tramadol). Small doses of NSAIDs can eventually be added with concomitant prescription of gastroprotective agents.

Key words: NSAIDs, paracetamol, osteoarthritis, arterial hypertension, quality of life