

NESTEROIDNI ANTIREUMATICI I ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

NONSTEROIDAL ANTIRHEUMATICS AND HYPERTENSION

KREŠIMIR GALEŠIĆ, BOJAN JELAKOVIĆ*

Deskriptori: Nesteroidni antireumatici – štetno djelovanje, farmakologija; Krvni tlak – djelovanje lijeka; Hipertenzija – kemijski izazvana

Sažetak. Nesteroidni antireumatici (NSAR) skupina su lijekova koji se najčešće rabe u kliničkoj medicini, čine 4–9% svih propisanih lijekova, a bolesnici koji ih uzimaju izloženi su mogućim nuspojavama. Nesteroidni antireumatici: starija generacija NSAR, neselektivni inhibitori ciklooksigenaze (inhibitori COX-1 i COX-2) i novija generacija NSAR, selektivni inhibitori ciklooksigenaze, koksibi (inhibitori COX-2) mogu u nekih bolesnika povisiti krvni tlak i time povećati kardiovaskularni rizik. Velik broj randomiziranih studija pokazao je porast krvnog tlaka za 5–10 mmHg u bolesnika koji su uzimali NSAR. Budući da je primjena NSAR česta, povišenje krvnog tlaka koje uzrokuje ova skupina lijekova ima veliko značenje u javnom zdravlju. Najvažniji mehanizam kojim NSAR povisuju krvni tlak jest retencija natrija i tekućine zbog smanjene sinteze prostaglandina. Velik broj randomiziranih studija pokazao je da nesteroidni antireumatici mogu povisiti krvni tlak, i u normotenzivnih osoba i u hipertenzivnih bolesnika. Hipertenzivni učinak indometacina, naproksena i drugih nesteroidnih antireumatika zabilježen je u bolesnika koji uzimaju β-blokatore, diuretike, metildopu, ACE-inhibitore i kombinaciju različitih antihipertenziva. Bolesnici koji su liječeni blokatorima kalcijevih kanala, nakon primjene NSAR nisu pokazali promjene krvnog tlaka. U većini studija niske doze aspirina nisu značajno povisile arterijski tlak. Neke su studije pokazale da i novija generacija NSAR (selektivni COX-2-inhibitori) povisuje krvni tlak kao i starija generacija NSAR, neselektivni inhibitori ciklooksigenaze (inhibitori COX-1 i COX-2).

Descriptors: Anti-inflammatory agents, non-steroidal – adverse effects, pharmacology; Blood pressure – drug effects; Hypertension – chemically induced

Summary. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are the most common prescribed drugs in clinical medicine (4–9% of all prescriptions), and their side-effects are very common. These drugs, the older group, nonselective cyclooxygenase inhibitors (inhibitors of COX-1 and COX-2), may increase blood pressure and cardiovascular risk. Many studies have shown that NSAID could increase blood pressure for 5–10 mmHg. The use of NSAID is common and their side effects to increase blood pressure have a large impact on the public health. The main mechanism of the increased blood pressure by NSAID is blockage of prostaglandin synthesis. The results of blockage of prostaglandin synthesis are sodium and fluid retention. NSAID may increase blood pressure in normotensive and hypertensive persons. Indomethacin, naproxen, and other NSAID increase the blood pressure in patients treated with β-blockers, diuretics, metildopa, ACE-inhibitors and combination of various antihypertensive drugs, but there is no increase of blood pressure in patients treated with calcium blockers. In many studies, aspirin did not increase the blood pressure. The new group of NSAID, coxibes, selective cyclooxygenase inhibitors (inhibitors of COX-2) could increase the blood pressure like older generation of NSAID.

Liječ Vjesn 2011;133:101–106

Nesteroidni antireumatici (NSAR) skupina su lijekova koji se najčešće rabe u kliničkoj medicini, čine 4–9% svih propisanih lijekova, a bolesnici koji ih uzimaju izloženi su njihovim nuspojavama.^{1–3} Prema literaturi najčešće se rabe aspirin, acetaminofen i ibuprofen.⁴ Zadnjih je godina primjena nesteroidnih antireumatika u porastu osobito u starijih osoba.⁵ Zajednički farmakološki učinak ovih lijekova je inhibicija sinteze prostaglandina.^{6–8}

Prostaglandini pripadaju skupini eikosanoida koji potječu od polinezasićenih masnih kiselina s dvadeset ugljikovih atoma. Najvažnija masna kiselina iz koje u ljudi nastaju prostaglandini (i drugi eikosanoidi) jest arahidonska kiselina. Oksigenacijom arahidonske kiseline s pomoću enzima ciklooksigenaze (COX) nastaju prostaglandini i tromboksani. Postoje tri oblika ciklooksigenaze: COX-1, COX-2 i COX-3. Ciklooksigenaza 1 (COX-1), konstitutivna ciklooksigenaza, nalazi se u većini tkiva i odgovorna je za sintezu prostaglandina u gastrointestinalnom i vaskularnom sustavu te za

sintezu tromboksana u trombocitima. Ciklooksigenaza 2 (COX-2), inducibilna, nalazi se u minimalnim koncentracijama u tkivima a aktivira se djelovanjem medijatora upale. Ciklooksigenaza 3 (COX-3) još je u fazi istraživanja, smatra se da se pretežno nalazi u SZS-u te da paracetamol inhibira taj enzim i tako djeluje analgetski.⁹ Tradicionalni nesteroidni antireumatici (diklofenak, indometacin, ibuprofen, naproksen i drugi) blokiraju i COX-1 i COX-2.^{10,11}

Lijekovi nove generacije, koksibi, selektivno a neki i specifično blokiraju COX-2, što njihovu primjenu čini sigurno

* Odjel za nefrologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb (prof. dr. sc. Krešimir Galešić, dr. med.), Zavod za nefrologiju i hipertenziju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Bojan Jelaković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. K. Galešić, Interna klinika, KB Dubrava, Av. G. Suška 6, 10000 Zagreb, e-mail: kresog@kdb.hr

Primljeno 18. prosinca 2008., prihvaćeno 28. lipnja 2010.

nijom barem u kontekstu već poznatih nuspojava pripisivanih blokadi COX-1. Inhibicijom COX-2 postiže se antiinflamacijski, analgetski i antipiretski učinak. Primjena ovih lijekova smanjila je učestalost gastrointestinalnih komplikacija, ali su se dugotrajnom primjenom tih lijekova u kontroliranim kliničkim studijama uočile i druge posljedice inhibicije COX-2 koje su se očitovale kardiovaskularnim komplikacijama. Postoji razlika između selektivnih inhibitora ciklooksigenaze (inhibitori COX-2) u selektivnosti učinka na COX-2. Primjerice rofekoksib i etorikoksib selektivniji su u učinku na COX-2 u komparaciji s celekoksibom, čime se objašnjava i povećan rizik od kardiovaskularnih komplikacija koje izazivaju vrlo selektivni inhibitori ciklooksigenaze COX-2, što je bio razlog da se zbog tih nuspojava s tržišta povuku rofekoksib i valdekoksisib.¹² Budući da neki koksibi nisu potpuno selektivni i jednim dijelom inhibiraju i COX-1, nakon duže primjene mogu izazvati gastrointestinalne smetnje slične onima koje izazivaju neselektivni inhibitori ciklooksigenaze (inhibitori COX-1 i COX-2). Nadalje, uočilo se da koksibi poput klasičnih nesteroidnih antireumatika – neselektivni inhibitori ciklooksigenaze (inhibitori COX-1 i COX-2) mogu u nekih bolesnika uzrokovati niz štetnih posljedica na bubrezima te arterijsku hipertenziju.¹²⁻¹⁵

Randomizirane studije pokazale su razliku između neselektivnih i selektivnih NSAR u učinku na krvni tlak, kao i razlike između selektivnih COX-2-inhibitora.¹⁶⁻¹⁹ Hipertenzija povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti i moždanog infarkta.²⁰⁻²² Samo malo povišenje tlaka u bolesnika s hipertenzijom povećava kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, zbog toga primjena NSAR u bolesnika s hipertenzijom ima velike kliničke implikacije.

U ovom radu bit će prikazani rezultati istraživanja koji upućuju na moguću povezanost primjene nesteroidnih antireumatika i hipertenzije. Također će biti razmatrani mogući mehanizmi povišenja krvnog tlaka nakon primjene nesteroidnih antireumatika. Na kraju će biti prikazana istraživanja opservacijskih i randomiziranih studija o utjecaju nesteroidnih antireumatika na krvni tlak.

Metode

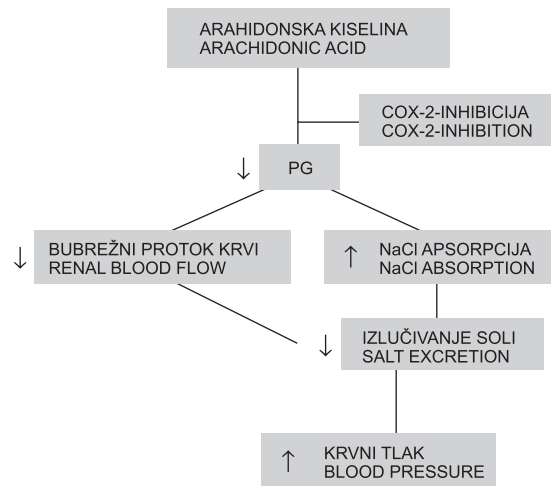
Literatura je pretražena prema bazi podataka PubMed do kraja 2009. godine. U pretraživanju literature upotrijebljeni su izrazi hipertenzija, nesteroidni antireumatici. U ovome preglednom radu analizirani članci izabrani su prema kriterijima:

1. kompletni članci na engleskom,
2. članci u kojima su istraživani učinci NSAR na ljudima,
3. studije koje su uključivale odrasle osobe ≥ 18 godina,
4. metaanalize, randomizirane aktivne studije ili studije kontrolirane placebom, prospektivne studije.

Ovi kriteriji dopustili su uključivanje triju metaanaliza, 6 randomiziranih studija i 7 prospektivnih studija.

NSAR i hipertenzija

Rezultati brojnih studija upućuju na porast krvnog tlaka za 5–10 mmHg u bolesnika koji su uzimali NSAR.^{22,23} Budući da je primjena NSAR česta, povišenje krvnog tlaka koji uzrokuje ova skupina lijekova ima veliko značenje u javnom zdravstvu. Analiza 420.000 bolesnika u devet prospektivnih studija u osoba bez hipertenzije ili s njom upućuje na to da snižavanje dijastoličkog tlaka za 5 mmHg smanjuje rizik od moždanog infarkta za 34% i od infarkta miokarda za 21%.²⁴



Slika 1. Patogeneza hipertenzije uzrokovane nesteroidnim antireumaticima (PG=prostaglandini)

Figure 1. Pathogenesis of hypertension caused by NSAID (PG=prostaglandins)

Mehanizmi kojima NSAR povišuju krvni tlak jesu ovi (slika 1):

1. akutni i kronični učinci na bubrege,
2. interakcija s antihipertenzivima,
3. direktni vaskularni učinci.^{18,23,25}

1. *Akutni i kronični učinak na bubrege:* NSAR interferiraju s metabolizmom vode i soli tako što inhibiraju sintezu prostaglandina, čime nastaje retencija vode i soli sa stvaranjem edema u osjetljivih bolesnika. Retencija soli nuspojava je primjene nesteroidnih antireumatika koja se javlja u otprilike 25% bolesnika koji uzimaju tu skupinu lijekova. Ova nuspojava nastaje zbog inhibicije sinteze prostaglandina koji djeluju natriuretski. Prostaglandini povećavaju izlučivanje natrija direktnim i indirektnim mehanizmima. Povećavajući vazodilataciju u bubrezima, prostaglandini povećavaju glomerularnu filtraciju što povećava izlučivanje natrija. Prostaglandin E₂ također inhibira reapsorpciju natrija u Henleovoj petlji, distalnom tubulu i sabirnim cijevima. Mehanizam direktnog inhibicijskog učinka prostaglandina na reapsorpciju natrija uključuje smanjenu aktivnost Na-K-ATP-aze. U zdravih ljudi sinteza prostaglandina u bubrezima je beznačajna, međutim, primjena NSAR u patološkim stanjima (srčana dekompenzacija, ciroza jetre, nefrotski sindrom) može dovesti do značajne retencije soli. Pretpostavlja se da nakon inhibicije ciklooksigenaze nastaju leukotrijeni u metabolizmu arahidonske kiseline koji povećavaju permeabilnost kapilara s posljedičnim nastankom edema. Edemi se javljaju u 3–5% bolesnika koji uzimaju NSAR a incidencija može biti i veća u slučaju dužeg uzimanja lijeka.^{26,27} Prostaglandini djeluju i na izlučivanje tekućine bubrezima blokirajući učinke antidiuretskog hormona.

Akutni učinci NSAR na bubrege zamijećeni su u selektivnih i neselektivnih nesteroidnih antireumatika. U jednoj randomiziranoj studiji istraživana je učinkovitost COX-2-inhibitora celekoksiba koji je ordiniran dva puta na dan u dozi od 200 mg s neselektivnim NSAR naproksenom u dozi od 500 mg dva puta na dan u 29 starijih bolesnika tijekom 10 dana. Oba su lijeka smanjila izlučivanje metabolita prostaglandina urinom. Nakon šestog dana naproksen je statistički značajnije smanjio glomerularnu filtraciju u usporedbi s celekoksibom.²⁸ Postoji još nekoliko studija koje su uspoređivale učinak neselektivnih i selektivnih NSAR te je poka-

zано да су обје групе lijekova удружене с nuspojavama на бубрезима.^{25,29} Akutni učinci NSAR на бубреге јесу ренџија соли и текућине, што све придоноси порасту крвног тлака а резултат су COX-inhibicije. Ovi učinci NSAR reverzibilni су за разлику од хроничних učinaka.

Kronični učinci NSAR на бубреге доводе до оштећења бубрежне функције због развоја аналгетске нефропатије.

Аналгетска је нефропатија најчешћи облик хроничне бубрежне инсуфицијенције узроковане lijekovima а настаје најчешће због дуготрајног узимања фиксне комбинације аналгетика.^{30,31} Аналгетску нефропатију може узроковати дугогодишње узимање и само једног lijekа из групе NSAR.³¹ U извјештајима у литератури, комбинација примјених аналгетика обично је садржавала фенacetin и аспирин уз lijekove с централним дјеловањем као што су кафеин или кодеин. Касније, фенacetin је у мјешавини аналгетика замијенjen paracetamolom. Артеријска хипертензија је честа, јавља се у отприлике 20% болесника који узимају NSAR.³² Nerijetke су и изванбубрежне манифестације: убрзана атеросклероза, хипертензија, стеноза бубрежне артерије, повећан кардиоваскуларни mortalitet, gastritis, peptički ulkus, anemija и психички поремећаји.

Аналгетска нефропатија јавља се обично након узимања отприлике 2 kg аспирина или paracetamola у неколико година. Ranijih година у земљама с највећом употребом NSAR као што су Аустралија и Шведска, аналгетска нефропатија била је узроком хроничне бубрежне инсуфицијенције у 20% болесника. U Канади, гдје је узимање аналгетика по броју становника најмање у свијету, аналгетска нефропатија чини 2–4% хроничних бубрежних инсуфицијенција а знатно је чешћа у жена него у мушкарца.

Аналгетска нефропатија је често дуго асимптоматска све до терминалног затајенја бубрежне функције. За дијагнозу је најважнији податак о дуготрајном узимању нестероидних антиреуматика (обично више година).

U liječenju аналгетске нефропатије најважније је престати узимати нестероидне антиреуматике, контролирати хипертензију те редовито пратити болесника због могућег развоја карцинома пријелазног епитела.^{30,31} Uz odgovarajuće мјере, у мање од 20% болесника долази до побољшања функције бубрега, у 50% функција бубрега остане стабилна а у више од 29% долази до прогресије болести у хроничну бубрежну инсуфицијенцију.

2. *Interakcije s antihipertenzivima.* Болесници који узимају антихипертензиве и NSAR имају просјечно повишене систоличког крвног тлака за 5 mmHg у упоредаби с болесницима који не узимају NSAR. U двије метаанализе које су анализирале учинак NSAR на крвни тлак показано је да ова група lijekova просјечно повисује крвни тлак за 5 mmHg (прва метаанализа) односно 3,6 mmHg (друга метаанализа).^{22,23} Uz istodobno узимање NSAR и антихипертензива, највеће повишење крвног тлака замјечено је у болесника који се liječe ACE-inhibitorima, β -blokatorima и diureticima. Postoje studije у којима је анализирани антихипертензив bio antagonist receptora angiotenzina.³⁰ U studiji Nawarskasa и suradnika uz aspirin примјениван је losartan у болесника с есенцијалном хипертензијом. U skupini болесника који су liječeni losartanom а dobivali су aspirin nije било значајног пораста крвног тлака.³² U болесника који се liječe blokatorima kalcijevih kanala нема значајнијег повишења крвног тлака.^{22,24,33}

3. *Direktni vaskularni učinak.* Postoje pretpostavke да NSAR могу повисити крвни тлак директним učinkom на крвне žile. Direktni učinak на крвне žile може бити повезан са синтезом prostaglandina.^{34,35} Neposredni učinak настаје због поремећаја равнотеже vazodilatatornih (PGI_2 и PGE_2) и vaso-

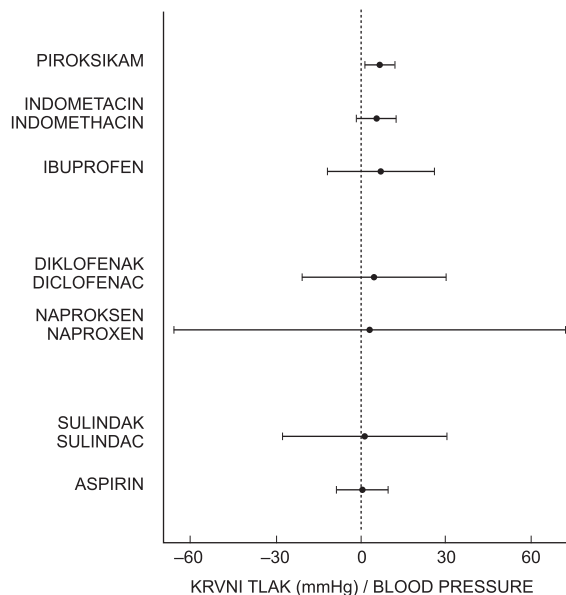
konstriktorних prostaglandina ($PGF_2\alpha$ и tromboxana A_2).^{36–38} Liječenje с NSAR може smanjiti inhibiciju sinteze endotelina 1 izazvanu prostaglandinima што доводи до повећања периферне резистенције и тиме повишења крвног тлака.³⁹ Други могући učinci NSAR на крвне žile су повећана осјетљивост крвних žila на učinak angiotenzina II и vazokonstriktorno дјеловање NSAR.^{40,41}

Studije

Metaanalize. Velik broj randomiziranih studija pokazao је да нестероидни антиреуматичари могу повисити крвни тлак и у нормотenzivних особа^{42–44} и хипертензивних болесника. Učinak традиционалних NSAR на крвни тлак у болесника с хипертензијом истраживан је у 2 мета-анализе. U обје ове мета-анализе показано је да NSAR могу узроковати повишење крвног тлака, осим аспирина у ниским дозамима који nije pokazao učinak повишења крвног тлака.

U првој анализи Pope и suradnici analizirali су 54 studije укупно 1324 болесника. U овој анализи 92% sudionika imalo је хипертензију. Polovica је uzimala indometacin, 25% sulindak, а остатак sudionika остале нестероидне антиреуматике (aspirin, naproksen, piroksikam и ibuprofen). Srednje повишење крвног тлака након искључења učinaka soli у болесника који су liječeni indometacinom iznosilo је 3,59 mmHg, а 3,74 mmHg у liječenih naproksenom и 0,49 mmHg у liječenih piroksikamom. Sniženje srednjeg тлака uz placebo iznosilo је 2,59 mmHg, uz aspirin је iznosilo 1,76 mmHg, sulindak 0,16 mmHg те ibuprofen 0,83 mmHg.²³

U анализи Johnsona и suradnika analizirano је укупно 50 studija са 771 болесником.²² Sudionici ових studija uzimali су 9 различитих нестероидних антиреуматика, а најчешће су uzimali indometacin. U polovici sudionika liječenje је trajalo мање од 2 tjedna. U обје ове studije укупан učinak на крвни тлак је мален. Statistički значајно повишење крвног тлака примјечено је у испитаника који су uzimali антихипертензиве. Slika 2. показује повишење крвног тлака које узрокују piroksikam, indometacin, ibuprofen. Jedino је piroksikam statistički значајно повисio тлак за 6,2 mmHg. Aspirin, sulindak и flubiprofen vrlo су мало повисили крвни тлак.



Slika 2. Učinak NSAR на крвни тлак: пораст крвног тлака (у mmHg)
Figure 2. The effect of NSAID on blood pressure: the increase of blood pressure (mmHg)

Budući da su ove metaanalize provedene u ranim 1990-im godinama, dok nisu bili prisutni COX-2-inhibitori, oni nisu istraživani. Nedavno je objavljena metaanaliza s COX-2-inhibitorima koja je pokazala da i ova skupina lijekova uzrokuje povišenje krvnog tlaka.⁴⁵ U ovu metaanalizu uključena je 51 studija s ukupno 130.541 bolesnikom, od kojih je većina bolovala od osteoartritisa. U studiji su istraživani učinci celekoksiba, rofekoksiba, etorikoksiba, valdekoksi- ba i lumirakoksiba. U tim studijama uspoređivan je učinak COX-2-inhibitora s placebom te je zabilježen statistički značajan porast tlaka u bolesnika koji su bili liječeni COX-2-inhibitorom u usporedbi s placebom. Međutim, učinak pojedinih vrsta COX-2-inhibitora bio je različit: rofekoksib i etorikoksib značajno su povišili krvni tlak, dok celekoksib, valdekoksi- b i lumirakoksib nisu imali značajan učinak na krvni tlak.

Metaanalize daju uglavnom procjenu učinka NSAR na krvni tlak, manje su pouzdane u procjeni učinka lijekova od velikih randomiziranih studija.

Prospektivne studije

U randomiziranoj studiji kontroliranoj placebom u kojoj je sudjelovalo 26 bolesnika s arterijskom hipertenzijom praćen je učinak indometacina u dozi od 25 mg tri puta na dan i sulindaka 200 mg dva puta na dan.⁴⁶ U 9 bolesnika koji su uzimali indometacin došlo je nakon prvog tjedna do povišenja sistoličkog tlaka za prosječno 11 mmHg i dijastoličkog tlaka za prosječno 4 mmHg. U pacijenata koji su dobivali sulindak krvni se tlak snizio kao u skupini s placebom. Indometacin je inhibirao bubrežnu ciklooksigenazu što se vidi po smanjenju izlučivanja prostaglandina E₂. Lijek je također inhibirao plazmatski renin za 89%. Sulindak nije izazvao inhibiciju niti urinarnog prostaglandina E₂ niti plazmatskog renina. Ovi podaci pokazuju da je inhibicija bubrežne ciklooksigenaze uzrok povišenja krvnog tlaka uzrokovanog indometacinom.

Slične rezultate dobili su Chalmers i suradnici koji su pokazali da indometacin i paracetamol značajno povišuju krvni tlak, naproksen ga također povišuje ali to povišenje nije značajno. Sulindak i aspirin nisu značajno povišili krvni tlak.⁴⁷ Postoji još niz studija koje su pokazale slične rezultate.^{19,48-52}

U jednoj je studiji pokazano da aspirin u dozi od 100 mg/dan ako je uziman prije spavanja, značajno snizuje sistolički i dijastolički krvni tlak (sistolički za 6, a dijastolički za 4 mmHg) u hipertenzivnih bolesnika. U ovoj je studiji sudjelovalo 100 hipertenzivnih bolesnika koji nisu ranije bili liječeni. Podijeljeni su u tri skupine. Prva je skupina primjenjivala samo nefarmakološke postupke (higijensko-dijetske mjere), druga skupina aspirin 100 mg/dan ujutro i treća jednake doze aspirina prije spavanja. Nakon tri mjeseca nefarmakološke mjere dovele su do malog sniženja krvnog tlaka (<1,1 mmHg), nije bilo promjene krvnog tlaka u bolesnika koji su uzimali aspirin ujutro, dok je u skupini koja je dobivala aspirin navečer došlo do značajnog sniženja krvnog tlaka.⁵³ Objašnjenje koje je ponuđeno u navedenoj studiji za sniženje krvnog tlaka nakon primjene večernje doze aspirina jest inhibicija angiotenzina II za 30%. Navode se i druge mogućnosti takvog učinka aspirina, a to su cirkadijalne varijacije u plazmatskoj aktivnosti renina, kateholamina, atrijskog natriuretskog peptida, aldosterona i angiotenzin-konvertirajućeg enzima.⁵³

U skupini hipertenzivnih bolesnika bolesnici liječeni beta-blokatorima najosjetljiviji su na hipertenzivni učinak NSAR. U jednoj studiji u kojoj je sudjelovalo 10 bolesnika

s esencijalnom hipertenzijom ispitivan je učinak indometacina na krvni tlak, a bolesnici su bili liječeni β-blokatorom propranololom. Pad srednjega krvnog tlaka (-14,1 mmHg) u sjedećem položaju bio je značajno veći u skupini koja je dobivala samo propranolol u usporedbi sa skupinom koja je uz propranolol dobivala i indometacin (pad tlaka u ovoj skupini iznosio je -7,8 mmHg u sjedećem položaju). U skupini bolesnika koja je dobivala propranolol došlo je do povećanog izlučivanja metabolita prostaglandina PGI₂ u urinu (2,3-dinor-6-keto-PGF1α), dok je u skupini koja je uz propranolol uzimala indometacin izostalo povećano izlučivanje ovog metabolita u urinu. Ovi rezultati pokazuju da je pojačana sinteza prostaglandina udružena s punim antihipertenzivnim učinkom propranolola, odnosno da indometacin, blokirajući sintezu prostaglandina PGI₂, smanjuje antihipertenzivni učinak propranolola.⁵⁴

Za klasične NSAR je poznato da povišuju tlak u bolesnika koji uzimaju ACE-inhibitore u prosjeku za 5–10 mmHg. U jednoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji kontroliranoj placebom u 178 bolesnika s esencijalnom hipertenzijom koji su liječeni lizinoprilom 10–40 mg/dan, istraživao je učinak celekoksiba (COX-2 specifični inhibitor) na krvni tlak. Bolesnici su imali osteoartritis te su bili liječeni navedenim lijekom 200 mg u dvije doze na dan. Srednje vrijednosti krvnog tlaka u 24-satnom mjerenju iznosile su za sistolički/dijastolički 2,6/1,5 mmHg (NS) u bolesnika uz celekoksib i 1,0/0,3 mmHg u bolesnika na placebo. Dakle ova je studija pokazala da celekoksib nema statistički značajnog učinka na krvni tlak u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom ako su bili liječeni ACE-inhibitorima.⁵⁵ U prospektivnoj dvostruko slijepoj studiji Wheltona i suradnika analiziran je učinak celekoksiba 200 mg/dan i rofekoksiba 25 mg/dan na krvni tlak i edeme tijekom 6 tjedana u bolesnika ≥65 godina s osteoartritisom koji su liječeni različitim antihipertenzivima. Ukupno su sudjelovala 1092 bolesnika. Značajno više bolesnika u skupini s rofekoksibom u usporedbi s celekoksibom imalo je povišenje sistoličkoga krvnog tlaka >20 mmHg (14,9% vs 6,9%, p<0,01). Srednje povišenje sistoličkoga krvnog tlaka uz rofekoksib iznosilo je 2,9 mmHg, a za celekoksib -0,4 mmHg nakon 6 tjedana. Najveće povišenje sistoličkoga krvnog tlaka zabilježeno je u bolesnika s ACE-inhibitorima ili β-blokatorima, dok bolesnici koji su uzimali blokatore kalcijevih kanala ili diuretike a zbog artritisa su dobivali bilo celekoksib bilo rofekoksib nisu imali povišenje krvnog tlaka. Rofekoksib je značajno više povišio tlak nego celekoksib.¹⁹

U jednoj drugoj studiji pokazano je da je incidencija novonastale hipertenzije u bolesnika koji su uzimali celekoksib 21%, a u bolesnika s klasičnim nesteroidnim antireumaticima 23%. U jednoj je studiji pokazano da lumirakoksib u dnevnoj dozi od 400 mg koji je primjenjivan u bolesnika s osteoartritisom izazivao je manji porast krvnog tlaka u usporedbi s neselektivnim antireumatikom naproksenom.⁵⁶

Iz navedenih istraživanja prospektivnih studija može se zaključiti da starija generacija NSAR (neselektivni COX-1 i COX-2-inhibitori) i novija generacija NSAR (selektivni COX-2-inhibitori) značajno povišuju krvni tlak.

U zaključku se može istaknuti da nesteroidni antireumatici, kako starija generacija (inhibitori COX-1 i COX-2) tako i nova skupina inhibitora (inhibitori COX-2) povišuju krvni tlak i time povećavaju kardiovaskularni rizik. Treba istaknuti da su nesteroidni antireumatici skupina lijekova koji su jedan od uzroka rezistentne arterijske hipertenzije.⁵⁷ Važno je praćenje i česte kontrole krvnog tlaka bolesnika koji uzimaju nesteroidne antireumatike bilo tradicionalne

bilo koksibe, osobito bolesnika koji se liječe ACE-inhibitorima ili β -blokatorima. U slučajevima kada su NSAR indicirani a postoji porast tlaka u bolesnika na primijenjene lijekove, preporučuje se primjena niskih doza aspirina ili paracetamola budući da je većina studija pokazala da navedeni lijekovi ne povisuju krvni tlak. U nekim slučajevima postoji mogućnost primjene tramadola, agonista opioida u kraćem razdoblju.¹² Bolesnike u kojih je indicirano liječenje nesteroidnim antireumaticima i imaju hipertenziju treba liječiti blokatorima kalcijevih kanala, jer nesteroidni anti-reumatici ne izazivaju porast tlaka u skupini hipertenzivnih bolesnika koji se liječe antagonistima kalcija.

LITERATURA

- Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2-specific NSAIDs and non-NSAID analgetics. *Am J Ther* 2000;7:63–74.
- Baum C, Kennedy DL, Forbes MB. Utilisation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1985;28:686–92.
- Griffin JP. Survey of the spontaneous adverse drug reaction reporting schemes in fifteen countries. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22:83S–100S.
- Kaufman DW, Kelly JP, Anderson TE, Rosenberg L, Mitchell AA. A comprehensive population-based survey of medication use in the United States: the adult population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2000;9:S60.
- Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2-specific NSADs and non-NSAID analgetics. *Am J Ther* 2000;7:63–74.
- Lifshitz MD. Prostaglandins and renal blood flow: In vivo studies. *Kidney Int* 1981;19:781–78.
- Heinrich WL. Role of prostaglandins in renin secretion. *Kidney Int* 1981;19:822–30.
- Rosenkranz B, Kitajima W, Frolich JC. Relevance of urinary 6-keto-prostaglandin F $_{1\alpha}$ determination. *Kidney Int* 1981;19:755–9.
- Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315:1412–24.
- Palmer BF, Heinrich WL. Nephrotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents, Analgetics, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. U: Schrier R, Gottschalk CW, ur. *Disease of the Kidney*. Boston: Little, Brown and Co; 2001 str. 1189–209.
- Whelton A. Renal Aspects of Treatment with Conventional Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Versus Cyclooxygenase-2-Specific Inhibitors. *Am J Med* 2001;110:33S–42S.
- Antman EM, Bennett JS, Daugherty A i sur. Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. An Update for Clinicians. *Circulation* 2007;115: 1634–42.
- Pfister AK, Cristalli RJ, Carter WH. Cyclooxygenase-2 Inhibition and renal failure. *Ann Intern Med* 2001;134:1077–8.
- Braden GL, O'Shea MH, Mulhern JG, German MJ. Acute renal failure and hyperkalaemia associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Nephrol Dial Transpl* 2004;19:1149–53.
- Rossett J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60:804–17.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A i sur. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;34:1520–8.
- Silverstein FF, Faich G, Goldstein JL i sur. For the Celecoxib Long-term Arthritis safety Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal antiinflammatory drug for osteoarthritis and rheumatoid arthritis, the CLASS study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2000; 284:1247–55.
- Solomon DH, Schneeweiss S, Levin R, Avorn J. Relationship Between COX-2 Inhibitors and Hypertension. *Hypertension* 2004;44:140–5.
- Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG. Effects of Celecoxib and Rofecoxib on Blood Pressure and Edema in Patients ≥ 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002;90:959–63.
- Kaplan NM. Hypertension in the population at large. U Kaplan NM, ur. *Clinical Hypertension*. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins; 2002, str. 1–22.
- Collins R, Peto R, MacMahon S i sur. Epidemiology. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reduction in blood pressure. Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 2000;335:827–38.
- Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Affect Blood Pressure? A Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121:289–300.
- Pope JE, Andersen JJ, Felson DT. A Meta-analysis of the Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1993;153:477–84.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J i sur. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1: prolonged difference in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765–74.
- Cheng HF, Harris RC. Cyclooxygenase, the Kidney, and Hypertension. *Hypertension* 2004;43:525–606.
- Schwarz JI, Vandormael PD, Malice MP i sur. Comparison of rofecoxib, celecoxib and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal salt diet 2002;72:50–61.
- Brater DC, Harris C, Radfern JS, Gertz BJ. Renal Effects of COX-2-Selective Inhibitors. *Am J Med* 2001;21:1–15.
- Whelton A, Schulman G, Wallemark C i sur. *Arch Intern Med* 2000; 146:5–70.
- Rossat J, Mailland M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:76–84.
- De Broe ME, Elseviere MM. Analgesic nephropathy. *N Engl J Med* 1998;338:446–51.
- Heinrich WL, Agodoa LE, Barrett B i sur. Analgetics and the Kidney: Summary and Recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation From and Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1996;27:162–5.
- Rexrode KM, Buring JE, Glynn RJ, Stampfer MJ, Youngman LD, Gaziano JM. Analgesic use and renal function in men. *JAMA* 2001; 18:315–21.
- Nawarskas JJ, Townsend RR, Cirigliano MD, Spinier SA. Effect of aspirin on blood pressure in hypertensive patients taking enalapril or losartan. *Am J Hypertens* 1999;12:784–9.
- Beckmann ML, Gerber JG, Bynny RL, LoVerde M, Nies A. Propranolol Increases Prostacyclin Synthesis in Patients with Essential Hypertension. *Hypertension* 1988;12:582–8.
- Clina-Chourio JA, Godoy-Godoy N, Avila-Hernandez RM. Role of prostaglandin in hypertension. *J Hum Hypertens* 2000;14:S16–19.
- McAdm BF, Catella LF, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, Fitzgerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX-2): the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:272–7.
- Simon LS, Smolen JS, Abramson SB i sur. Controversies in COX-2 selective inhibition. *J Rheumatol* 2002;29:1501–10.
- Mulkerrin EC, Clark BA, Epstein FH. Increased salt retention and hypertension from non-steroid agents in the elderly. *QJM* 1997;90:411–5.
- Johnson AG. NSAIDs and blood pressure. Clinical importance for older patients. *Drugs Aging* 1998;12:17–27.
- Patrono C, Dunn MJ. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 1987;32:1–12.
- Johnson AG, Nguyen TV, Owe-Young R, Williamson DJ, Day RO. Potential mechanisms by which nonsteroidal-anti-inflammatory drugs elevate blood pressure: the role of endothelin-1. *J Hum Hypertens* 1996; 10:257–61.
- Kurth T, Hennekens CH, Sturmer T i sur. Analgetic Use and Risk Subsequent Hypertension in Apparently Healthy Men. *Arch Intern Med* 2005;165:1903–9.
- Curtham GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgetic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med* 2002;162:2204–8.
- Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE, Willett WC, Spetzer FE, Curtham GC. Nonnarcotic analgetic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension* 2002;40:604–8.
- Chan CC, Reid CM, Aw TJ, Liew D, Haas SJ, Krum H. Do COX-2 Inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertension* 2009;27:2332–41.
- Peddev IB, Beilin LJ, Vandangen R, Banks R, Rouse I. Differential effects of sulindac and indomethacin on blood pressure in treated essential hypertensive subjects. *Clin Sci* 1985;69:327–36.
- Chalmers JP, West MJ, Wing LM, Bune AJ, Graham JR. Effects of indomethacin, sulindac, naproxen, aspirin and paracetamol in treated hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens A*. 1984;6:1077–93.
- Morgan TO, Anderson A, Bertram D. Effect of indomethacin on blood pressure in elderly people with essential hypertension well controlled on amlopin or enalapril. *Am J Hypertens* 2000;13:1161–7.
- Sowers JR, White WB, Pitt B, Whelton A i sur. Celecoxib and Rofecoxib Efficacy and Safety in Combination Evaluation Trial (CRESCENT) Investigation. The effect of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-h blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:161–8.
- Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am J Cardiol* 2002;89: 180–250.
- Curtham GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgetic use and risk of antihypertensive in younger women. *Arch Intern Med* 2002;162:2204–8.

52. *Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE, Willett WC, Spetzer FE, Curhan GC, Nonmarcoic analgetic use and the risk of hypertension in US women.* Hypertension 2002;40:604–8.
53. *Hermida R, Ayala DE, Calvo C i sur.* Administration Time-Dependent Effects of Aspirin on Blood Pressure in Untreated Hypertensive Patients. Hypertension 2003;41:1259–67.
54. *Beckmann ML, Gerber JG, Byny RL, LoVerde M, Nies A.* Propranolol Increases Prostacyclin Synthesis in Patients with Essential Hypertension. Hypertension 1988;12:582–8.
55. *White WB, Kent J, Taylor A, Verburg KM, Lefkowitz JB, Whelton A.* Effects of Celecoxib on Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Patients on ACE Inhibitors. Hypertension 2002;39:929–36.
56. *MacDonald TM, Reginster JY, Littlejohn TW i sur.* Effect on blood pressure of lumiracoxib versus ibuprofen in patients with osteoarthritis and controlled hypertension: a randomized trial. J Hypertens 2008;26:1695–704.
57. *Jelaković B, Laganović M, Kuzmanić D.* Refraktorna arterijska hipertenzija – u čemu je tvrdokornost. Hic Rhodus, hic salta. Liječn Vjesn 2001;123:184–90.

SUGAMADEKS, NOVI ANTAGONIST MIŠIĆNIH RELAKSATORA

SUGAMMADEX, A NEW DRUG FOR REVERSION OF MUSCLE RELAXANTS

SLAVICA KVOLIK, VIŠNJA IKIĆ, MARKO JUKIĆ*

Deskriptori: Gama-ciklodekstrini – farmakologija, način uporabe i doziranje, nuspojave; Nedepolarizirajući mišićni relaksatori – način uporabe i doziranje, antagonisti i inhibitori; Androstanoli – način uporabe i doziranje, antagonisti i inhibitori; Vekuronij – način uporabe i doziranje, antagonisti i inhibitori; Neuromišićna blokada – metode

Sažetak. Sugamadeks je novi lijek za reverziju neuromuskularnog bloka. Po kemijskoj građi on je alfa-ciklodekstrin s lipofilnom unutrašnjom stranom molekule koja omogućuje stvaranje stabilnih kompleksa, tzv. enkapsulaciju molekula mišićnih relaksatora, napose rocuronija. Fizička enkapsulacija novi je mehanizam eliminacije relaksatora s mjesta njegova učinka. Ona omogućuje brzu i potpunu reverziju dubokog i plitkog neuromuskularnog bloka ovisnu o primijenjenoj dozi. Sugamadeks nema neželjenih kolinergičkih muskarinskih nuspojava koje se opažaju nakon primjene inhibitora kolinesteraze neostigmina i edrofonija kao što su bradikardija, hipersalivacija i abdominalne boli. Nakon primjene prilagođene doze sugamadeksa učinak rocuronija može biti kratak kao i učinak succinilkolina. Ovo je osobito važno u situacijama kada se bolesnik ne može intubirati niti ventilirati ili kada je kirurški zahvat nepredviđeno brzo završen. Kliničke studije na većem broju bolesnika pokazat će omjer koristi i rizika njegove primjene u skupinama osjetljivih bolesnika, osobito može li sugamadeks smanjiti učestalost poslijeoperacijskih respiracijskih komplikacija.

Descriptors: Gamma-cyclodextrins – pharmacology, administration and dosage, adverse effects; Neuromuscular nondepolarizing agents – administration and dosage, antagonists and inhibitors; Androstanols – administration and dosage, antagonists and inhibitors; Vecuronium bromide – administration and dosage, antagonists and inhibitors; Neuromuscular blockade – methods

Summary. Sugammadex is a new pharmacological agent for neuromuscular block reversion. It is a cyclic oligosaccharide, a gamma cyclodextrin with lipophilic inner coat that enables forming of stable complexes with steroidal neuromuscular blocking drugs, especially with rocuronium. A physical encapsulation of the relaxants is a novel elimination pathway and it produces fast and complete reversion of both deep and shallow neuromuscular block. Consequently, sugammadex has no unwanted cholinergic muscarinic effects observed with cholinesterase inhibitors such as bradycardia, hypersalivation, and increased gastrointestinal motility. Since the effects of sugammadex are dose dependent it can very rapidly reverse the effects of rocuronium. After the adjusted dose of sugammadex was given, the duration of action of rocuronium can be made as short as that of succinylcholine. This characteristic is especially important in the 'can't intubate, can't ventilate' situation and after surgical procedure was unexpectedly finished. Clinical studies involving more patients are needed to show the real risk-benefit profile and safety in the special patients' populations.

Liječ Vjesn 2011;133:106–110

Mogućnost brzog postizanja neuromuskularnog bloka i njegove brze reverzije od osobitog su značenja za kvalitetno obavljanje anesteziološke prakse, posebice u hitnim situacijama. Succinilkolin koji se dugo godina smatrao lijekom izbora za hitne situacije, pokazao je značajne nuspojave, od kojih su najčešće bradikardija, srčane aritmije, boli u mišićima, povišeni očni, intragastrični i intrakranijalni tlak te produžena depolarizacija.¹ Rjeđe, ali ne manje važne nus-

* **Odjel za anesteziologiju, reanimaciju i intenzivno liječenje, KB Osijek** (doc. dr. sc. Slavica Kvolik, dr. med.; prim. Višnja Ikić, dr. med.), **Odjel za anesteziologiju, reanimaciju i intenzivno liječenje Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (dr. sc. Marko Jukić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. S. Kvolik, Odjel za anesteziologiju, reanimaciju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica Osijek, J. Huttlera 4, Osijek, Hrvatska, e-mail: slavica.kvolik@os.t-com.hr

Primljeno 24. kolovoza 2009., prihvaćeno 24. listopada 2010.