

---

## Doporučení České reumatologické společnosti pro monitorování bezpečnosti nesteroidních antirevmatik při léčbě revmatoidní artritidy

---

Nesteroidní antirevmatika (NSA) jsou součástí symptomatické léčby revmatoidní artritidy s prokázanou symptomatickou účinností. I pro tuto léčbu je zapotřebí nalézt rovnováhu mezi prospěchem z léčby a její bezpečností. Podávání NSA u revmatoidní artritidy musí proto jít ruku v ruce s důsledným monitorováním jejich nežádoucích účinků.

### Gastrointestinální bezpečnost

#### **Kontraindikace (1)**

- Historie gastrointestinálního krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě NSA.
- Aktivní peptický vřed/krvácení z vředu, nebo historie opakovaného peptického vředu/krvácení z vředu (dvě nebo více epizod prokázaného vředu či krvácení)

#### **Hlavní nežádoucí účinky**

- Pacienti s RA mají při léčbě NSA ve srovnání s pacienty s osteoartrózou zhruba dvojnásobné riziko vážných komplikací (2):
- Peptický vřed a jeho komplikace: perforace, krvácení, které mohou být fatální, zejména u starších osob
- Gastritida
- Nausea, zvracení, průjem, zácpa, dyspepsie, břišní bolest
- Stomatitida, někdy s ulceracemi
- Exacerbace idiopatických střevních zánětů (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba)

#### **Zvláštní upozornění**

- Nežádoucí účinky (NÚ) mohou být minimalizovány použitím minimální účinné dávky po nejkratší možnou dobu nezbytnou pro odstranění symptomů.
- U starších osob je nutno počítat s vyšším výskytem NÚ, zejména gastrointestinálního krvácení a perforací střeva.
- Gastrointestinální krvácení, ulcerace či perforace mohou být fatální (zejména u starších osob), byly hlášeny po všech NSA kdykoliv v průběhu léčby, varovné příznaky mohou, ale nemusí být přítomny, riziko narůstá se zvyšující se dávkou.
- Riziko gastrointestinálního (GI) krvácení, ulcerace nebo perforace narůstá se zvyšující se dávkou NSA, u pacientů s anamnézou vředu,

zejména byl-li komplikován krvácením či perforací a u starších osob. U těchto pacientů by léčba měla být zahájena nejnižší možnou dávkou.

- U pacientů, kteří vyžadují současnou léčbu nízkými dávkami aspirinu či jinými farmaky která zvyšují gastrointestinální riziko by mělo být zvaženo podávání protektivních farmak (tj. inhibitorů protonové pumpy).
- Pacienti s anamnézou NÚ při užívání NSA, zejména vyššího věku by měli lékaři hlásit každý neobvyklý příznak ze strany gastrointestinálního traktu (GIT), zejména v počátečních fázích užívání.
- Je třeba věnovat pozornost současnému užívání léků, které mohou zvyšovat riziko NÚ v oblasti gastrointestinálního traktu, jako glukokortikoidy, antikoagulantia (Warfarin), antiagregancia (zejména aspirin) a některá antidepresiva III. generace (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu)
- NSA včetně selektivních inhibitorů COX-2 (koxiby) by měli být podávány opatrně u pacientů se střevními onemocněními jako ulcerózní kolitida (proktokolitida), nebo terminální ileitida (Crohnova choroba), vzhledem k tomu, že mohou vést k exacerbaci těchto onemocnění.

#### **Kritéria pro posouzení zvýšeného rizika (3).**

- pokročilý věk ( $\geq 75$  r.)
- peptický vřed v anamnéze
- konkomitantní užívání steroidů a/nebo antikoagulantů
- vyšší dávka NSA nebo kombinace NSA
- jakékoliv jiné současně probíhající závažné onemocnění

#### **Opatření ke snížení pravděpodobnosti vzniku GI komplikací**

- komedikace inhibitory protonové pumpy, případně
- komedikace prostaglandinovými analogy

**Upozornění:** H<sub>2</sub> blokátory účinně zlepšují nebo odstraňují dyspepsii navozenou NSA. V jedné studii současné podávání NSA s H<sub>2</sub> blokátory u asymptomatických pacientů zvyšovalo riziko GI komplikací (4). Rutinní podávání H<sub>2</sub> blokátorů k prevenci dyspepsie nebo k ochraně gastroduodena před NSA indukovanou gastropatií se **n e d o p o r u č u j e !**

## Kardiovaskulární bezpečnost

### **Kontraindikace**

- Těžké kongestivní srdeční selhání

### **Hlavní nežádoucí účinky**

- Otoky
- Hypertenze
- Možný protrombotický efekt u osob se zvýšeným KV rizikem, zejména ve vyšších dávkách a při dlouhodobé léčbě (platí v různé míře pro koxiby i pro standardní NSA).
- Srdeční selhání

### **Zvláštní upozornění**

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí u pacientů:

- se známou hypertenzí
- s anamnézou trombotické příhody v oblasti koronární a cerebrovaskulární
- s otoky
- se srdečním selháním v anamnéze

### **Poznámky (postoj) k neselektivním NSA**

U neselektivních NSA nelze vyloučit asociaci s vyšším výskytem trombotických příhod, zejména při vyšším dávkování po delší dobu.

- **diklofenak**, zejména ve vyšších dávkách (150 mg/den), může být asociován se zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod (infarkt myokardu, nebo cévní mozková příhoda) (5).
- **ibuprofen** ve vyšších dávkách (2400 mg/den a výše) může být asociován se zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod (infarkt myokardu, nebo cévní mozková příhoda). Epidemiologická data nepotvrzují takové riziko pro nižší dávky ibuprofenu ( $\leq 1200$  mg/den) (5).
- **naproxen** (1000 mg/d) může být asociován s nižším rizikem arteriálních trombotických příhod ve srovnání s koxiby, ale určité riziko nemůže být vyloučeno. V současné době nelze potvrdit jeho kardioprotektivní efekt (5).
- Prospěch z ketoprofenu převyšuje jeho riziko při dávkování do 200 mg denně (6).
- Není dosud jasné riziko piroxikamu při dlouhodobé léčbě (7).

### **Poznámky (postoj) ke koxibům**

Epidemiologická data ze studií APC, PreSAP, APPROVE a z metaanalýz ukazují na zvýšenou incidenci trombotických komplikací, zejména srdečního infarktu a cévních mozkových příhod při užívání koxibů ve srovnání s kontrolami bez užívání koxibů (epidemiologické studie) a s placebem (klinické studie) (5). Zvýšené KV riziko při koxibech je považováno za „class effect“ a je asociované s dobou podávání a dávkou léku. Celkové riziko je poměrně malé, ale zvyšuje se u osob s anamnézou kardiovaskulárního onemocnění (6).

## Renální bezpečnost

### **Kontraindikace**

- Absolutní kontraindikace vzhledem k renální bezpečnosti nejsou uváděny
- Za relativní kontraindikaci lze považovat pokročilé renální selhávání a přetrvávající otoky

### **Hlavní nežádoucí účinky**

Mezi NÚ v oblasti ledvin patří elektrolytové poruchy (retence natria a kalía), poruchy renální hemodynamiky, intersticiální nefritida a papilární nekróza.

#### Elektrolytové poruchy:

- retence natria  
*manifestace:* otoky, přírůstek hmotnosti, hypertenze
- hyperkaliemie  
*manifestace:* dysrytmie až srdeční zástava

#### Poruchy renální hemodynamiky:

- pokles glomerulární filtrace  
*manifestace:* akutní renální insuficience, akutní tubulární nekróza

#### Intersticiální nefritida

*manifestace:* otoky, proteinurie, oligurie

#### Papilární nekróza (v rámci „analgetické nefropatie“)

*manifestace:* porucha tubulární funkce, arteriální hypertenze, infekce močových cest, chronická renální insuficience.

### **Kritéria pro posouzení zvýšeného rizika**

- Chronické kongestivní srdeční selhávání
- Jaterní selhání s ascitem
- Anamnéza renálního onemocnění
- Systémový lupus erytematodes (SLE)
- Volumová deplece (léčba diuretiky, hypoalbuminémie)

#### Zvýšené riziko hyperkaliemie lze očekávat:

- u mírné/střední renální insuficience
- u diabetu mellitu
- při současné léčbě některými farmaky (beta-blokátory, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI), kalium šetřící diuretika)

## Kožní nežádoucí účinky

### **Hlavní nežádoucí účinky (velmi vzácné)**

- Bulózní reakce vč. Stevens-Johnsonova syndromu
- Toxická epidermální nekrolýza

### **Zvláštní upozornění**

- Největší riziko těchto komplikací se zdá být časné po zahájení léčby.
- Tuto možnost je nutno zvážit v případě, že v průběhu prvního měsíce léčby NSA dojde k manifestaci kožních příznaků.
- Příslušné NSA by mělo být vysazeno při prvním

objevení kožní vyrážky, slizničních lézí, či jiných projevech hypersenzitivity.

### **Toxicita v oblasti respiračního traktu**

- Záchvat bronchiálního astmatu u některých pacientů  
Predisponující faktory: trias – vazomotorická rýma, nosní polypóza, astma
- Alveolitida – vzácně.  
Nutno zvážit v případě, že alveolitida nereaguje na běžnou léčbu a pacient užívá NSA (8).

### **Hematologická toxicita** (vzácně)

#### **Hlavní nežádoucí účinky:**

- Agranulocytóza
- Anémie – aplastická (“pure red cell anaemia”), nebo – hemolytická
- Trombocytopenie
- Porucha agregace trombocytů (*všechna NSA s výjimkou COX-2 selektivních*)
- Aspirin ireverzibilně  
(*normalizace nejdříve 4 dny po přerušení podávání aspirinu*)
- Ostatní NSA reverzibilně  
(*normalizace 3 poločasy po přerušení NSA*)

### **Hepatální toxicita**

- Všechna NSA jsou potenciálně hepatotoxická (vč. COX-2 selektivních)
  - 5,4 % pacientů s RA léčených aspirinem mělo perzistující elevaci alespoň jednoho jaterního testu; 2,9 % v případě ostatních NSA (2)
  - Specifický obraz:
    - diklofenak (*cholestatické poškození*)
    - aspirin při virovém infektu  
(*hepatocelulární poškození*  
- *Reyeův syndrom*)
    - benoxaprofen (*fatální průběh*)
- Průběh zpravidla benigní, asymptomatický, úprava po redukcí dávky či vysazení (9)

### **Toxicita v oblasti centrálního nervového systému (CNS)**

Možné jsou: závratě, somnolence, zmatenost, deprese a halucinace změny nálady.

#### **Specifické projevy pro jednotlivé preparáty:**

- Aspirin:
- Hučení v uších (tinitus). Je závislý na dávce „non-ulcerózní dyspepsie“ – nauzea (mohou mít původ spíše v CNS, než v GIT) (6)
- Indometacin: bolesti hlavy.
- U pacientů se SLE nebo se smíšeným onemocněním pojiva, kteří užívali ibuprofen, naproxen, tolmetin nebo sulindak, byla popsána akutní aseptická meningitida, jako neobvyklý typ hy-

persenzitivní reakce (10; 11).

- Ibuprofen a naproxen u starších pacientů může vyvolat kognitivní dysfunkci (12).

### **Interakce:**

- Kortikosteroidy: zvýšené riziko GI ulcerací a krvácení
- Antikoagulancia (warfarin): NSA mohou potencovat jejich efekt. U koxibů je tento efekt relativně méně vyjádřen
- Antiagregancia: zvyšují riziko krvácení
- Metotrexát (MTX): Současné podávání s některými NSA (indometacin či ketoprofen) vede v důsledku sníženého vylučování MTX ledvinami k jeho vyšším plazmatickým hladinám
- Cyklosporin A (CyA): Zásahem NSA do syntézy prostaglandinů v ledvinách může docházet ke zvýšení nefrotoxicity cyklosporinu.
- Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI): zvyšují riziko krvácení z GIT

### **Dávkování:**

- Dávkování se řídí doporučením výrobce.
- Ošetřující lékař rozhodne dle okolností, zda používat NSA „dle potřeby“, nebo „kontinuálně“.
- Vždy zvolí nejnižší účinné dávkování, zejména u osob s rizikem

### **Vyšetření před zahájením léčby** (13)

- Kompletní krevní obraz (KO)
- Jaterní testy (minimálně: ALT, AST, GMT)
- Kreatinin
- Minerály (Na, K)
- Moč chemicky a sediment

### **Pravidelné kontroly**

#### **Laboratorní:**

- KO 1x ročně
- Jaterní testy: v případě diklofenaku prvních 8 týdnů pravidelně po 2 týdnech, pak po 1/2 roce. Jinak dle úvahy ošetřujícího lékaře
- Kreatinin: v případě současné léčby ACEI, nebo diuretiky 1x týdně po dobu 3 týdnů, dále dle úvahy ošetřujícího lékaře
- Minerály: 1x ročně

#### **Klinické:**

- Barva stolice (tmavé nebo černé zbarvení či krev ve stolici) – při každé návštěvě
- Dyspepsie / nauzea/ zvracení při každé návštěvě
- Epigastralgie – při každé návštěvě
- Otoky dolních končetin – při každé návštěvě
- Dušnost – při každé návštěvě
- Krevní tlak – 2x ročně

### **NSA a gravidita**

#### **Kontraindikace:**

- Třetí trimestr těhotenství

## Hlavní nežádoucí účinky:

Všechna NSA prostupují placentární membránou a mohou mít nežádoucí účinky pro plod:

- Vaskulární v důsledku redukce krevního průtoku (popsáno u indometacinu, ibuprofenu, diklofenaku a ketoprofenu): předčasný uzávěr ductus arteriosus, plicní hypertenze, periventrikulární hemoragie (14). Uzávěr ductu byl pozorován ve III. trimestru, nikoliv v I. a II. trimestru. Byl pozorován po neselektivních i selektivních NSA (15). Je reverzibilní, mizí během 24 hod. po vysazení NSA (16)
- Renální: snížení renální funkce, snížená produkce fetální moče, které může vést k oligohydramniu. Množství amniotické tekutiny se vrací k normě po vysazení NSA.
- Plicní: plicní hypertenze po indometacinu (17), „respiratory distress syndrome, bronchopulmonální dysplazie a nekrotizující enterokolitida rovněž po indometacinu (18)
- Zvýšené riziko samovolného potratu (19)
- Prodloužení porodní doby (20)

Teratogenita nebyla prokázána pro žádné NSA

*Poznámka:* nízké dávky aspirinu nebyly spojeny s fetální či neonatální toxicitou (20)

## Opatření:

- Podávání NSA by mělo být zastaveno ve 32. týdnu těhotenství (15), podle jiných 8 týdnů před plánovaným termínem porodu (20)
- Pokud je nezbytné, podávat NSA v nejnižší dávce, po nejkratší možnou dobu

## NSA a kojení

NSA jsou vylučována v malém množství do mateřského mléka s určitým rizikem pro kojence (20). V zásadě jsou NSA s kojením kompatibilní, existuje ale potenciální riziko žloutenky, resp. jádrového ikteru. O vztahu koxibů k laktaci není v současné době dostatek dat (21).

## LITERATURA

1. EMEA/CHMP/343456/2005
2. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol* 1999 (Suppl) 26: 18-24.
3. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
4. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroi-

dal anti-inflammatory treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1530-36.

5. EMEA/CHMP/410051/2006
6. EMEA/CHMP/442130/2006
7. EMEA/413136/2006
8. Brooks PM. NSAIDs. 3:5,1-6. In: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*, sec. edition Mosby 1998.
9. Chitturi S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 169-83.
10. Stillman MT, Napier JS, Blackshear JL. Adverse events of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the kidney. *Med Clin North Am* 1984; 68: 371.
11. Zipser RD, Henrich WL. Implications of nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *Am J Med* 1986; 80(Suppl.1A): 78
12. Clements PJ, Paulus HE. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. p. 707-740. In: Kelly. *Textbook of Rheumatology*, 5th. edit. W.B. Saunders comp. 1997.
13. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism* 2002; 46: 328-46.
14. Ostensen M, Ostensen H. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in pregnant patients with rheumatic disease. *J Rheumatol* 1966; 23:1045-49.
15. Ostensen M, Skomsvoll JF. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Exp Opin Pharmacother* 2004; 5: 571-80.
16. Costei AM, Florescu A, Boskovic R, Koren G. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 824-29.
17. Besinger ME, Niebyl JR, Keyes WG, Johnson TR. Randomised comparative trial of indomethacin and ritodrine for the long-term treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 986-88.
18. Eronen M, Pesonen E, Kurki T, Teramo K, Ylikorkala O, Hallman M. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia after antenatal administration of indomethacin to prevent preterm labor. *J Pediatr* 1994; 124: 782-88.
19. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001; 322: 266-70.
20. Ostensen M, Ramsey-Goldman R. Treatment of inflammatory rheumatic disorders in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Saf* 1998; 19: 389-410.
21. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TR. Anti Rheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 112-21.

## Seznam zkratek

APC= Adenoma Prevention with Celecoxib

PreSAP= Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps

APPROVE= Adenomatous Polyp Prevention with VIOXX

EMEA= European Medicines Agency

CHMP= Committee for Medicinal Products for Human Use (vědecká komise EMEA)