

Místo naproxenu mezi ostatními nesteroidními antirevmatiky používanými v léčbě bolesti a zánětu u nejčastějších revmatických chorob

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

Osteocentrum, III. interní klinika FN a LF Olomouc

Naproxen je klasické neselektivní nesteroidní antirevmatikum, derivát kyseliny propionové, který je používán k léčbě řady bolestivých stavů. Má pevné místo v léčbě osteoartrózy, revmatoidní artritidy, ankylozující spondylitidy, jakož i psoriatické artritidy a dny a dalších chorob. Jeho dlouhý eliminační poločas umožňuje podání dvakrát denně. Má rychlý nástup účinku. Podobně jako ostatní neselektivní nesteroidní antirevmatika je podávání naproxenu spojeno se zvýšeným rizikem gastrotoxicity. Unikátní je však jeho nízká kardiovaskulární toxicita ve srovnání s ostatními neselektivními NSA a coxiby. Naproxen vychází z těchto analýz konzistentně jako nesteroidní antirevmatikum s minimálním kardiovaskulárním rizikem.

Klíčová slova: nesteroidní antirevmatika, naproxen, osteoartróza, revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, dna.

The place of naproxen among other non-steroidal anti-inflammatory drugs used to treat pain and inflammation in the most common rheumatic diseases

Naproxen is a classic non-selective non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), a derivative of propionic acid, used to treat a number of painful conditions. It has a firm place in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis as well as psoriatic arthritis, gout, and other diseases. Its long elimination half-life allows twice-daily administration. It has a rapid onset of action. As with other non-selective NSAIDs, the administration of naproxen is associated with an increased risk of gastric toxicity. However, its low cardiovascular toxicity is unique in comparison with other non-selective NSAIDs and coxibs. Naproxen has consistently been shown in these analyses as a non-steroidal anti-inflammatory drug with minimal cardiovascular risk.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, naproxen, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, gout.

Interní Med. 2015; 17(5): 259–263

Naproxen je nesteroidní antirevmatikum (NSA) používané pro léčbu chorob spojených s bolestí, horečkou, otoky či ztuhlostí. Je možné ho použít u široké škály stavů spojených s poškozením pohybového aparátu, jako je osteoartróza, revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida, dna, tendinitidy, burzitidy, ale také v ovlivnění příznaků migrény, dysmenorey, ledvinné koliky a dalších stavů. Naproxen je derivát propionové kyseliny, jeho chemickou strukturu znázorňuje obrázek 1. Je používán již od roku 1976 ve formě samotného naproxenu (například Naprosyn, Etrixenal, Vinovo, Amoxen gel) či jeho sodné soli (Nalgesin S, Aleve, Naproxen Ardez). Při orálním použití je charakterizován vysokou bioavibilitou (95%) a vysokou vazbou na sérové

proteiny (99%). Je metabolizován v játrech na 6desmetylnaproxen (1).

Naproxen má poměrně dlouhý plazmatický eliminační poločas 14 hodin (udávané rozmezí je 12–24 hodin). Výhodou delšího eliminačního poločasu je dosažení stálých hladin léku, takže stačí jeho podávání pouze 2× denně a jeho účinek lépe tlumí bolest po celou noc. Má také rychlý nástup účinku okolo 1 hodiny (2).

Nesteroidní antirevmatika (NSA)

Vzhledem k širokému a dlouhodobému léčebnému použití NSA je překvapující, že mechanismus jejich účinku byl uspokojivě vysvětlen až Johnem Vanem v roce 1971 (3). Nesteroidní antirevmatika účinkují prostřednictvím blokady enzymu cyklooxygenázy, který hraje klíčovou roli v metabolismu kyseliny arachidonové (či arašídové) uvolňované z fosfolipidů buněčných membrán. Cyklooxygenáza zodpovídá za syntézu širokého spektra prostaglandinů, které hrají v organismu řadu fyziologických rolí. Počátkem devadesátých let dochází k dalšímu pokroku v historii NSA objevem

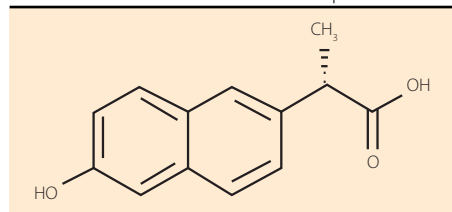
cyklooxygenázy, konstitutivní COX-1 a zánětem indukované COX-2 (4), a předpokládá se také existence i COX-3 izoformy. Zjednodušeně lze říct, že inhibice COX-2 zprostředkovává analgetický, antipyretický a antiflogistický účinek nesteroidních antirevmatik, zatímco inhibice COX-1 přináší riziko poškození zejména horní části zažívacího traktu.

Koncem devadesátých let 20. století se objevila řada tzv. COX-2 selektivních preparátů (rofecoxib, celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib). Ukázalo se rovněž, že některé dříve objevené léky, etodolac, nimesulid a meloxicam, tou dobou již na trhu rozšířené, vykazují rovněž různý stupeň COX-2 selektivity. Komparativní výhodou coxibů je silný stupeň inhibice COX2, což těmto preparátům poskytuje z hlediska bezpečnosti v oblasti gastrointestinálního traktu výhodu proti tradičním NSA.

NSA v léčbě osteoartrózy

Osteoartróza (OA) patří mezi nejčastější kloubní choroby. Je spjata se ztrátou hyalinní chrupavky, se změnami měkkých tkání a subchondrální kosti, s tvorbou osteofytů a s různým stupněm kloubního zánětu.

Obrázek 1. Chemická struktura naproxenu



Nejvýznamnějším faktorem rozvoje OA je stárnutí tkání, dále pak obezita, předcházející poranění kloubu, ženské pohlaví a genetická dispozice. Všeobecně se rozlišuje primární OA, u které hraje faktor stárnutí či genetické dispozice podstatnou roli ve formě strukturálních změn chrupavky, a sekundární OA, která se rozvíjí jako následek abnormální zátěže normální chrupavky (zánět, přetížení, trauma) i u mladší populace.

Jsou k dispozici rozsáhlá klinická data ukazující na symptomy modifikující efekt nesteroidních antirevmatik, paracetamolu, opioidů, intraartikulární aplikace kortikoidů, ale také přípravků označovaných jako SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drug in OA), mezi které se řadí chondroitin sulfát, glukosamin-sulfát, diacerhein, ASU (piascledin) či kyselina hyaluronová. Otázkou zůstává, zda lze v blízké budoucnosti očekávat nástup choroby modifikujících léků (DMOAD – Disease Modifying OsteoArthritis Drug) u OA. Zatím však žádný z používaných přípravků za takovouto látku v pravém slova smyslu označovat nelze.

Podávání NSA u OA snižuje pohybovou i klidovou bolest, zkracuje trvání ranní ztuhlosti a u části nemocných zlepšuje funkci. NSA jsou doporučována ve všech publikovaných doporučeních pro léčbu OA kolenních, kyčelních i ručních kloubů. V naprosté většině analyzovaných studií je efekt NSA proti placebo statisticky významný, což například také prokázala metaanalýza 23 studií u OA kolenního kloubu (5). Většina srovnávacích studií jednotlivých NSA končí konstatováním, že přípravky jsou stejně účinné (6). Efekt NSA na bolest u OA je malý až střední, je však stále asi 2× větší než po paracetamolu (7).

Coxiby rovněž vykazovaly signifikantní efekt proti placebo ve všech sledovaných aspektech OA. Dle výsledků velmi rozsáhlých studií s coxiby vyplývá, že jejich efekt je v podstatě identický s klasickými nesteroidními antirevmatiky (ibuprofen, diclofenac, naproxen) (5).

Je však třeba zdůraznit, že NSA i coxiby jsou v léčbě bolesti u OA považovány až za léky druhé volby. Tou první volbou je využití analgetických vlastností paracetamolu. Jeho použití u OA kolenního kloubu a kyčle se opírá o několik randomizovaných a kontrolovaných studií a jejich metaanalýzy včetně zařazení paracetamolu do Cochranské analýzy (8), použití u OA rukou o jejich extrapolace. Jeho analgetický efekt je slabší než u nesteroidních antirevmatik (9) a novější data rovněž ukazují, že použití dávek vyšších než 4 g denně je spojeno, byť v menší míře než užití NSA, s vyšším rizikem

GIT poškození včetně ulcerací, perforací a krvácení (10). V současnosti je doporučováno v souladu s varováním FDA nepřekračovat denní dávku 3 g.

Problematický může být podíl přílišné analgetizace nesteroidními antirevmatiky na urychlení degradace kloubu, kdy snížená bolestivost umožňuje nemocnému větší fyzickou aktivitu s větší zátěží kloubních struktur při současně negativním vlivu nesteroidních antirevmatik na chondrocyty prokázaném in vitro. Jednou z nejdůležitějších odpovědí na rizika spojená s dlouhodobou léčbou nesteroidními antirevmatiky u OA je jejich podávání „on demand“ – dle potřeby oproti režimům s fixní dávkou (fix rate) (11). Užití nesteroidních antirevmatik u osteoartrózy ve všech základních lokalizacích se opírá široce o doporučení mezinárodních odborných společností (12–16).

NSA v léčbě revmatoidní artritidy

Revmatoidní artritida (RA) je chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění neznámé etiologie postihující 0,5–1 % dospělé populace, jehož nejčastějším klinickým projevem je symetrická periferní polyartritida. RA vede k destrukci kloubů a k jejich deformitám prostřednictvím poškození šlach a ligament a vznikem erozí chrupavky a kosti. Neléčená revmatoidní artritida, popřípadě těžká léčebně refrakterní forma, vedou ke ztrátě fyzické funkce, nesoběstačnosti, invaliditě a zkrácení života nemocných o 5–10 let (17). Revmatoidní artritida je charakterizovaná také řadou extraartikulárních projevů, které postihují kůži, oči, sliznice, plíce a pleurální dutinu, vzácněji také srdce a ledviny. RA představuje závažný rizikový faktor předčasného rozvoje aterosklerózy, je spojena s vyšší incidencí infekcí a některých typů malignit a také komplikací nasazované léčby (kortikosteroidy, nesteroidní antirevmatika, imunosupresiva, biologické léky). Významný dopad revmatoidní artritidy na nemocnost a invaliditu představuje nemalý socioekonomický problém. V posledních letech jsme svědky významného pokroku v léčbě RA, jehož základním hnacím motorem je zavedení tzv. syntetických či biologických chorobu modifikujících léků (sDMARDs a bDMARDs).

Hlavním cílem léčby revmatoidní artritidy je navození remise či stavu blízkého remise, a pokud to není z různých důvodů možné, navození nízké aktivity choroby. V této oblasti dominuje role DMARDs a rovněž glukokortikoidů.

V případě revmatoidní artritidy (RA) přinášejí nesteroidní antirevmatika symptomatickou úlevu. NSA by měla být podávána jako doplněk k terapii chorobu modifikujícími léky spíše na principu „dle potřeby“ (on demand), jak už o tom byla řeč v rámci léčby OA (18). U revmatoidní artritidy byla v rámci řady studií i jejich metaanalýz symptomatická efektivnost tradičních NSA i coxibů nad jakoukoliv pochybnost prokázána (19–21).

NSA v léčbě ankylozující spondylitidy a psoriatické artritidy

Ankylozující spondylitida (AS) je chronické, zánětlivé onemocnění postihující axiální (páteř a křížovo-kyčelní – sakroiliakální) i periferní klouby a šlachové úpony. Projevuje se především bolestí a omezenou hybností páteře ve všech rovinách. AS může mít i řadu mimokloubních manifestací (oči, kůže, gastrointestinální trakt, srdce), a tak lze hovořit o systémovém charakteru onemocnění. Pro genetickou dispozici k chorobě svědčí vysoká vazba k přítomnosti antigenu HLAB27. Psoriatická artritida (PsA) je řazena po boku AS do skupiny seronegativních spondyloartritid. Je spojena s kožní psoriázou a nabírá formy periferní, axiální či kombinované.

Primární cíl léčby AS i psoriatické artritidy je eliminace příznaků onemocnění (bolesti, ztuhlosti, únavy) nebo jejich maximální možná redukce, zachování funkce a prevence vzniku flekčních kontraktur, především hrudní kyfózy, dále minimalizace extraspinálních a extraartikulárních projevů, jakož i léčba komplikací a asociovaných onemocnění. Před zahájením léčby je nutné individuální posouzení stavu pacienta a jeho nemoci podle aktivity onemocnění, rychlosti progresu, přítomnosti mimokloubních projevů a přítomnosti dalších onemocnění, laboratorních známek aktivity, medikace, psychosociálních faktorů a očekávání pacienta (22).

Přes velkou roli inhibitorů TNF alfa u neaktivnějších a NSA refrakterních forem ankylozující spondylitidy zůstává role nesteroidních antirevmatik nezastupitelná (23). NSA jsou základním pilířem farmakologické léčby AS. Jsou účinná především u axiální formy onemocnění, kde mohou rychle snižovat bolest a ztuhlost u nemocných během 48–72 hodin. Maximální doporučované a tolerované dávky NSA užívané po dobu 2–4 týdnů mají efekt u 70 až 80 % pacientů, na rozdíl od bolestí zad mechanického typu, kde jsou efektní pouze u 15 % pacientů (24).

Dobrá odpověď na léčbu NSA také podporuje diagnózu choroby ze skupiny zánětlivých spondyloartritid. Historicky je známá dobrá účinnost fenylobutazonu a indometacinu u AS, vzhledem k toxicitě není jejich dlouhodobé užívání vhodné. Cílené randomizované studie v indikaci AS byly provedeny s naproxenem, meloxicamem, diklofenakem, etorikoxibem, celecoxibem i s dalšími NSA (25). Obecně lze však použít jakékoliv NSA. U pacientů s klidovou a noční bolestí jsou vhodná NSA s dlouhým poločasem (naproxen, meloxicam, diclofenac). Je rovněž prokázáno, že dlouhodobé podávání nesteroidních antirevmatik významně zpomaluje radiografickou progresi choroby (26).

NSA jsou také lékem první volby u aktivních forem PsA. NSA lze podávat v monoterapii, a to pravidelně nebo jen v případě akcentací obtíží. V období aktivity onemocnění by měla být podávána v plné dávce odpovídající příslušnému preparátu až do dosažení remise. Pokud není dosaženo efektu během 3–4 týdnů, měl by být vyzkoušen jiný preparát, než bude tato skupina farmak označena za neúčinnou. Po odeznění aktivity je možno pokračovat s podáváním „dle potřeby“. Koxiby jsou v těchto indikacích stejně účinné jako neselektivní NSA. NSA příznivě ovlivňují počet bolestivých i oteklých kloubů a skóre bolesti, nejsou ale schopna dlouhodobě ovlivnit vývoj onemocnění (27). Role syntetických chorobu modifikujících léků je v případě PsA větší než u ankylozující spondylitidy, TNF alfa inhibitory jsou indikovány u závažných a vysoce aktivních forem nemoci po selhání nesteroidních antirevmatik.

NSA v léčbě dny

Akutní dnavý záchvat je velmi bolestivý stav spojený zpravidla s monoartritidou či oligoartritidou postihující klouby dolních končetin, typicky metatarzofalangeální kloub I. prstu na noze. Je vyvolán precipitací či uvolněním krystalů monosodium urátu do kloubního či periartikulárního prostoru, což je doprovázeno mohutnou zánětlivou reakcí. Zásadním rizikovým faktorem rozvoje dny je hyperurikémie. Chronická dná artropatie je charakterizovaná polyartritidou, tvorbou dnavých tofů a ireverzibilním poškozením kloubní tkáně. Dna patří mezi nejčastější formy artritidy.

Cílem léčby akutního dnavého záchvatu je rychlá úleva od bolesti. Léčba nesteroidními antirevmatiky, kolchicinem či glukokortikoidy může trvání velmi bolestivé dnave ataky výrazně zkrátit (28).

Tabulka 1. Stratifikace rizika gastrointestinální toxicity při užívání NSA

Nízké riziko
Nepřítomnost rizikových faktorů
Střední riziko (přítomnost 1–2 rizikových faktorů)
1. Věk > 65 let
2. Vysoké dávky NSA
3. Anamnéza nekomplikovaného žaludečního nebo duodenálního vředu
4. Současné užívání kyseliny acetylsalicylové, glukokortikoidů a antikoagulačních léků
Vysoké riziko
1. Anamnéza komplikovaného nebo současného vředu
2. Přítomnost > 2 rizikových faktorů

NSA jsou u aktivního dnavého záchvatu lékem první volby. S výhodou je možné podat například naproxen (29), diclofenac či indomethacin, u nemocných s vyšším rizikem gastrotoxicity pak také etorikoxib či celecoxib. Menší dávky NSA či kolchicinu jsou také indikovány k profylaxi akutních vzplanutí dny při zahájení hypourikemické léčby (alopurinol, febuxostat, event. urikosurika) po dobu několika měsíců (28).

Uvedený přehled užití nesteroidních antirevmatik u revmatických chorob není pochopitelně kompletní. Nesteroidní antirevmatika se hojně používají také v léčbě projevů systémových chorob pojiva, revmatizmů měkkých tkání, tendinitid či úponových bolestí a v mnoha dalších situacích, kde je třeba efektivně a rychle kontrolovat zejména zánětlivou bolest.

Nežádoucí účinky NSA a coxibů – gastrotoxicita versus kardiotoxita

Nesteroidní antirevmatika jsou všeobecně relativně dobře tolerována. Nicméně vzhledem k velkému množství lidí, kteří nesteroidní antirevmatika užívají, nabývá jejich případná toxicita na významu. Jedním z nejzávažnějších vedlejších účinků NSA je **poškození horní části zažívacího traktu**, na kterém se podílí zejména inhibice izoenzymu COX-1. Dlouhodobí uživatelé NSA mají 1–4% roční incidenci gastro-duodenálních perforací, vředů a krvácení (tzv. PUB – perforations, ulcers, bleeding) (30). Nebezpečí poškození horní části GIT narůstá při kumulaci dalších rizikových faktorů, mezi které patří zejména současné používání kortikosteroidů, kumarinových derivátů či kombinování více NSA dohromady, anamnéza vředové choroby v minulosti, vyšší věk (nad 65 let), přidružené choroby, nikotinismus a alkoholismus (tabulka 1). Rozhoduje také typ NSA, všeobecně rozšířený ibuprofen

a diclofenac patří z hlediska gastrotoxicity mezi ta spíše bezpečnější, větší riziko je spojeno s indomethacinem. Kanadská populační studie u starších pacientů prokázala na velkém počtu sledovaných, že relativní riziko hospitalizace je při užívání NSA signifikantně vyšší než u paracetamolu a že neselektivní NSA zvyšují riziko hospitalizace pro PUB dvojnásobně oproti celecoxibu (31).

Důkaz o větší gastrointestinální bezpečnosti coxibů přinesly studie CLASS a VIGOR, které sledovaly výskyt závažných GIT komplikací typu PUB. Studie VIGOR sledující rofecoxib proti naproxenu (32) prokázala 62% redukci těchto nežádoucích účinků proti naproxenu. CLASS srovnávající celecoxib s diclofenacem a ibuprofenem rovněž prokázala signifikantní redukci PUB (33).

U rizikových nemocných je však i užívání samotných coxibů spojeno s vyšším rizikem opakovaného krvácení (9%), které lze ale eliminovat současným podáváním inhibitorů protonové pumpy (34). Při pozitivním vyhodnocení vyššího rizika NSA indukované gastropatie, při výskytu rizikových faktorů by měl být použit selektivní COX2 inhibitor nebo současně podáváno NSA s inhibitorem PPI. U vysoce rizikových nemocných lze kombinovat coxib s inhibicí PPI, což však na druhou stranu dále prodlužuje tuto symptomatickou léčbu (35).

Kardiovaskulární bezpečnost je dalším diskutovaným problémem u nesteroidních antirevmatik i coxibů. Zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod během léčby nesteroidními antirevmatiky je k dnešnímu dni jedním z nejvíce prostudovaných nežádoucích účinků léků v celé historii. V roce 2004 vedl vyšší výskyt infarktů myokardu (IM) a cévních mozkových příhod (CMP) při dlouhodobém užívání rofecoxibu v klinické studii u adenomatózy tlustého střeva k jeho stažení z trhu. Dle metaanalýzy publikované v roce 2006 je výskyt kardiovaskulárních příhod při dlouhodobém

užívání coxibů či klasických NSA podobný (1 % vs. 0,9%) (36). Stále platí doporučení EMA, které pokládá coxiby za kontraindikované u nemocných s anamnézou IM či CMP (37). Při porovnání klasických NSA je riziko vyšší zejména při užívání diclofenacu a vyšších dávek ibuprofenu (2400 mg a více/den). V posledních letech byly publikovány práce ukazující, že kardiovaskulární riziko při užívání diclofenacu a vysokých dávek ibuprofenu je velmi podobné riziku u coxibů. V souladu s těmito nálezy jsou nyní diclofenac a vysoké dávky ibuprofenu kontraindikovány u pacientů s ischemickou chorobou srdce i dolních končetin, cerebrovaskulárními příhodami či kongestivním srdečním selháním (NYHA II-IV.) (38, 39). Vyšší riziko kardiotoxicity je všeobecně, s výjimkou naproxenu, spojeno s vyššími dávkami většiny tradičních NSA (39). Některá NSA (diclofenac) navíc zvyšují kardiovaskulární riziko už v průběhu prvních tří měsíců léčby (30, 40).

Postavení naproxenu: Podobně jako ostatní neselektivní nesteroidní antirevmatika je podávání naproxenu spojeno se zvýšeným rizikem gastrointestinální toxicity. Při používání naproxenu je riziko gastrotoxicity mírně vyšší než v případě podávání ibuprofenu v nízkých dávkách (41). Při použití vysokých dávek naproxenu či ibuprofenu je relativní riziko srovnatelné (5,1 vs. 5,5) (42). Unikátní je však jeho nízká kardiovaskulární toxicita ve srovnání s ostatními neselektivními NSA (43). Kardiovaskulární toxicita spojená s užitím COX-2 inhibitorů a některých tradičních NSA je zprostředkována společným mechanismem zahrnujícím inhibici COX-2 dependentních prostacyklinů v krevních destičkách. Naproxen je jediné neaspirinové NSA, které postrádá funkční COX-2 selektivitu v trombocytech (44). Naproxen vychází z metaanalýz konzistentně jako nesteroidní antirevmatikum s minimálním kardiovaskulárním rizikem (44, 45).

Dávkování naproxenu a volné prodejné přípravky

Při předpisu lékařem je standardní perorální protizánětlivá dávka naproxenu 1 000 mg denně. Léčivo je rozděleno do dvou dávek, v případě léků obsahujících sodnou sůl naproxenu (naproxen natrium) je ekvivalentní dávka 1 100 mg denně (resp. 2 × 550 mg). U akutního dnového záchvatu se doporučuje někdy podat úvodní dávku 750 mg naproxenu a pokračovat v dávkování 250 mg po 8 hodinách do odeznění příznaků akutní dnové artritidy. Maximální denní dávka je 1 500 mg a neměla by se překračovat, jelikož nelze očekávat další nárůst efektu, nýbrž zvýšení rizika nežádoucích účinků.

V řadě zemí včetně České republiky jsou k dispozici léky obsahující naproxen (či naproxen natrium) i v lékárenském volném prodeji (46). V těchto případech je třeba upozornit pacienty v souladu se zněním SPC, že mohou použít úvodní dávku 250–500 mg a pak pokračovat užíváním tablet 250 mg po 6–8 hodinách tak, aby nepřekračovali dávku 750 mg denně. Při nedostatečném efektu této dávky po maximálně 7 dnech je třeba konzultovat lékaře (46).

NSA zůstávají stále významnými přípravky v symptomatické léčbě osteoartrózy, revmatoidní artritidy, ale také významnými léky v léčbě ankylozující spondylitidy či akutní dny a řady dalších stavů, které jsou spojeny s převážně zánětlivou bolestí. Je třeba volit analgetickou terapii dle profilu pacienta, dle případných komorbidit. Při vědomí rozdílné gastrotoxicity tradičních NSA a coxibů a rozdílné kardiotoxicity naproxenu versus ostatní nejčastěji používané preparáty se rýsuje **profil nemocného, kterému je možno naproxen doporučit:**

- **Symptomatický pacient vyžadující analgetickou terapii NSA s rychlým nástupem účinku a s potřebou dlouhodobějšího analgetického účinku**
- **Nízké riziko gastrotoxicity, u nemocných s vyšším rizikem se doporučuje kombinovat naproxen s inhibitory protonové pumpy (je třeba konzultace s lékařem)**
- **Nemocný s rizikem vzniku ischemické choroby srdeční či již s touto diagnózou nepředstavuje kontraindikaci podání**

Literatura

1. Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of naproxen. Clin Pharmacokinet 1997; 32: 268–293.
2. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Naproxen up to date: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy and use in rheumatic diseases and pain states. Drugs 1979; 18: 241–277.
3. Vane JR. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drug. Nature 1971; 231: 232–235.
4. O'Banion MK, Winn VD, Young DA. cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase. Proc Natl Acad Sci U S A 1992; 89: 4888–4892.
5. Bjordal JM, Ljungren AE, Klovning A, et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs, including cyclooxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. BMJ 2004; 329: 1317–1320.
6. Bjordal JM, Klovning A, Ljungren AE, et al. Short term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritis knee pain: a metaanalysis of randomised placebo controlled trials. Eur J Pain 2007; 11: 125–138.
7. Zhang W, Jones A, Doherty M, et al. Does paracetamol reduce the pain of osteoarthritis? A metaanalysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis 2004; 63: 901–907.
8. Towheed TE, Maxwell IL, Judd MG, et al. Acetaminophen

for osteoarthritis. Cochrane DATABASE Syst Rev 2006; 1: CD 004257.

9. Rahme E, Barkun A, Nedjar H, et al. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec. Canada Am J Gastroenterol 2008; 103: 872–882.
10. FDA. Drug safety information <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/informationbydrugclass/ucm165107.htm>; 2009.
11. Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu osteoartrózy kolenních, kyčelních a ručních kloubů. Čes Revmatol 2012; 20: 138–157.
12. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003; 62: 1145–1155.
13. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR recommendations: an evidence based medicine approach to the management of hip osteoarthritis. Report of task force of ESCISIT. Ann Rheum Dis 2005; 64: 669–681.
14. Zhang W, Doherty M, Leeb B, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis – report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2007; 66: 377–388.
15. Hochberg M, Altman RD, Toupin April, K et al. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis Care & Research 2012; 64: 465–474.
16. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki DG, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartil 2008; 16: 137–162.
17. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, et al. Severe functional declines, work disability and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. Arthritis Rheum 1984; 27: 864–872.
18. Pavelka K, Vencovský J. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. Česká Revmatologie 2010; 18: 182–191.
19. Hochberg MC. New directions in symptomatic therapy for patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 2002; 32(Suppl 1): 4–14.
20. Tarp S, Bartels EM, Bliddal H, et al. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the C-reactive protein level in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arthritis Rheum 2012; 64: 3511–3521.
21. Garvin J, Leunga K, D. Rainsford and Walter F. Kean. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. Crofford Arthritis Research & Therapy 2013; 15(Suppl 3): S2.
22. Radner H, Ramiro S, Buchbinder R, et al. Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondylarthritides) and gastrointestinal or liver comorbidity. Cochrane Database Syst Rev 2012; 1: CD008951. doi: 10.1002/14651858.CD008951.pub2.
23. Braun J, Va den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011; 70: 896–904.
24. Pavelka K, Vencovský J. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu ankylozující spondylitidy. Čes Revmatol 2012; 20: 4–11.
25. Smolen J, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. Annals of the rheumatic diseases 2014; 73: 6–16.
26. Miceli-Richard C, Dougados M. NSAIDs in ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol 2002; 20(Suppl 28): S65–66.
27. Wanders A, Heijde DV, Landewé R, et al. Nonsteroidal

antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1756–1765.

27. Štolfa J, Vencovský J, Pavelka K. Doporučené postupy České revmatologické společnosti pro léčbu psoriatické artritidy. *Čes Revmatol* 2012; 20: 13–18.

28. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1312–1324.

29. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008; 371: 1854–1860.

30. Bhalu N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials *Lancet* 2013; 382: 769–779.

31. Rahme E, Barkun A, Nedic H, et al. Hospitalizations for

upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 872–882.

32. 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.

33. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs non steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study – a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247–1299.

34. Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for preventive of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: A double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 1621–1626.

35. Latimer N, Lord J, Grant RL, et al. Cost effectiveness of COX-2 selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton-pump inhibitor for people

with osteoarthritis. *BMJ* 2009; 339: b2538.

36. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase inhibitors and traditional non steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302–1308.

37. EMEA/CHMP410051/2006.

38. Assessment report for diclofenac containing medicinal products (systemic formulations). <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search>.

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.
Osteocentrum, III. interní klinika FN
a LF Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
pavel.horak@fnol.cz

