NEPOŽELJNE INTERAKCIJE ANTIHIPERTENZIVA I NESTEROIDNIH ANTIREUMATIKA

UNTOWARD INTERACTIONS BETWEEN ANTIHYPERTENSIVES AND NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

IVANČICA PAVLIČEVIĆ, MIRJANA RUMBOLDT, ZVONKO RUMBOLDT*

Deskriptori: Antihipertenzivi – farmakologija; Nesteroidni antireumatici – farmakologija; Interakcije lijekova

Sažetak. Interakcije antihipertenziva i nesteroidnih antireumatika (NSAR) česte su u kliničkoj praksi. Inhibicijom bubrežne sinteze vazodilatacijskih prostaglandina uz zadržavanje soli i vode, NSAR povisuju arterijski tlak, navlastito u hipertoničara. Svi se NSAR u tim interakcijama ne ponašaju jednako: najveći porast srednjeg tlaka opisuje se uz indometacin, piroksikam, naproksen i rofekoksib, a najmanji uz niskodoziranu acetilsalicilnu kiselinu, celekoksib i ibuprofen. Ni svi antihipertenzivi nisu u tom pogledu isti: ove su interakcije, izgleda, najizrazitije uz diuretike i ACE-inhibitore, a najmanje uz blokatore kalcijevih kanala. Premda ove tvrdnje valja provjeriti dodatnim kliničkim istraživanjima, od kojih se jedno upravo provodi u Hrvatskoj, istodobno propisivanje NSAR i antihipertenziva, poglavito starijim osobama, uz oprez i stalni nadzor takvih bolesnika, nalaže dobro poznavanje terapijskih mogućnosti.

Descriptors: Antihypertensive agents – pharmacology; Anti-inflammatory agents – pharmacology; Drug interactions

Summary. Interactions between antihypertensive agents and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are often seen in clinical practice. Inhibiting the renal synthesis of vasodilatory prostaglandins and enhancing salt and water retention, NSAIDs increase blood pressure, particularly in hypertensive subjects. Not all NSAIDs are equal in this respect: the highest elevations in mean arterial pressure are reported with indomethacin, naproxen, piroxicam and rofecoxib, while low-dosed aspirin, celecoxib and ibuprofen, are less unwelcome in this respect. The same is true for the antihypertensive drugs: the most prone to the interaction (worsening of blood pressure control) are diuretics and ACE inhibitors, and the most resistant seem to be the calcium channel blockers. Although these claims must be corroborated by further clinical investigations, one of which is under way in Croatia, coprescription of antihypertensives and NSAIDs, particularly to the elderly, in addition to vigilance and care, requires operative knowledge of the therapeutic options.

Liječ Vjesn 2005;127:168–172

Poznato je da sve više ljudi uzima sve veći broj lijekova. To je posljedica pretjeranog očekivanja učinkovitosti, starenja populacije s polimorbiditetom i komorbiditetom te intenzivne promidžbe farmaceutske industrije. Stoga u doglednoj budućnosti valja očekivati daljnji porast učestalosti interakcija i nuspojava farmakoterapije. Interakcija je promjena očekivanog učinka zbog uzajamnog djelovanja dvaju ili više lijekova, a nuspojava je svaka štetna, neželjena reakcija na lijek primijenjen u uobičajenoj dozi i na propisani način.[1]

Klinička praksa potvrdila je teorijsku pretpostavku da kortikosteroidi (steroidni antireumatici) slabe učinak antihipertenzivnih lijekova, u prvom redu zbog mineralokortikoidne retencije soli i vode.[2] Manje je poznato da istu nuspojavu mogu izazvati i nesteroidni antireumatici (NSAR).[2] To je posebno važan javnozdravstveni problem jer se i NSAR i antihipertenzivi široko propisuju, pogotovo u starijoj životnoj dobi. Primjerice, u SAD tu kombinaciju uzima 10–15% ljudi starijih od 65 godina,[2] a u Australiji je taj postotak još i veći (26% starijih od 60 godina).[3]

Prema mehanizmu djelovanja NSAR se dijele u nekoliko skupina (tablica 1), među kojima su neki spojevi neselektivni (npr. salicilati, derivati octene kiseline), a drugi manje (npr. meloksikam) ili više selektivni (npr. koksibi) inhibitori cikloksigenaza. Analgetska i protuupalna svojstva NSAR zasnivaju se naime na kočenju sinteze niza prostaglandina, derivata arahidonske kiseline iz skupine eikozanoida, u kojem procesu je ključan enzimski sustav prostaglandin H_2-sintetaza (ciklooksigenaza).[1] Premda strukturno srodni, različiti prostaglandini međusobno se bitno razlikuju po farmakološkim učincima, pa i po farmakokinetskim osobinama; ponekad i minimalne promjene u molekularnoj građi dovode do bitnih razlika u učincima.[4,5] Iz endoperoksida PGG_2 i PGH_2 nastaju posredstvom više reduktaza i izomeraza prostaglandini E, D i F reda (obilježeni prema funkcijama u ciklopentanskom prstenu); tromboksan-sintetaza katalizira nastajanje tromboksana (TXA_2), a prostaciklin sintetaza tvorbu prostaciklina (PGI_2).[4] Prostaglandini imaju različita, ponekad suprotna djelovanja na pojedine organe: u probavnom sustavu povećavaju količinu sluzi, a smanjuju lučenje solne kiseline i pepsina u želucu; u bubrezima povećavaju glomerulsku filtraciju, a smanjuju reapsorpciju natrija, klora i vode; relaksiraju glatko mišićje dišnih putova, a u bolnim stanjima smanjuju prag podražaja aferentnih živaca.[4] Mahom vazodilatacijske učinke pokazuju PGE, PGA i PGI (te PGD_2 na periferne žile), dok su vazokonstriktorni TXA_2, $PGF_{2\alpha}$ (te PGD_2 na plućne žile).[4] Uočene su složene interakcije vazodilatacijskih (prostaciklina) i vazokonstrikcijskih (tromboksana) prostanoida, kako međusobno tako i s drugim derivatima endotela, poput NO ili endotelina.[5,6] Bronhokonstrikcijski djeluju $PGF_{2\alpha}$ i PGD_2, a bronhodilatacijski PGE_2. Želučanu

* **Katedra za obiteljsku medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu** (mr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med.; prof. dr. sc. Mirjana Rumboldt, dr. med.), **Katedra »Liječnik i bolesnik I«, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu** (prof. dr. sc. Zvonko Rumboldt, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. dr. sc. I. Pavličević, Medicinski fakultet Split, Šoltanska 2, 21000 Split

Primljeno 5. listopada 2004., prihvaćeno 6. svibnja 2005.

Tablica 1. *Nesteroidni antireumatici odobreni u Hrvatskoj 2004. godine*
Table 1. *Nonsteroidal antiinflammatory drugs registered in Croatia in 2004*

A) NESELEKTIVNI INHIBITORI CIKLOOKSIGENAZE
NONSELECTIVE CYCLOOXYGENASE INHIBITORS
1. Salicilati/Salicylates
acetilsalicilna kiselina/acetylsalicylic acid
(Alka Seltzer, Andol, Aspirin, Baludon)
acetilsalicilna kiselina/acetylsalicylic acid + vitamin C
(Andol C, Aspirin C, Upsarin plus vitamin C)
acetilsalicilna kiselina/acetylsalicylic acid + paracetamol + kofein/caffein (Fenalgin)
salazosulfapiridin (Sulfasalazin)
mesalazin (Salofalk)
2. Derivati octene kiseline i srodni spojevi
Acetic acid derivatives and similar compounds
diklofenak/diclofenac (Naklofen, Naklofen duo, Voltaren)
indometacin/indomethacin (Indometacin)
diklofenak/diclofenac + orfenadrin (Neodolpasse)
3. Oksikami/Oxicams
meloksikam/meloxicam (Movalis)
piroksikam/piroxicam (Erazon, Lubor)
tenoksikam/tenoxicam (Artrocam)
4. Derivati propionske kiseline
Propionic acid derivatives
ibuprofen (Bonifen, Brufen, Dalsy, Ibuprofen, Neofen)
ketoprofen (Ketonal, Knavon)
naproksen/naproxen (Nalgesin, Naprosyn)

B) SELEKTIVNI INHIBITORI CIKLOOKSIGENAZE
SELECTIVE CYCLOOXYGENASE INHIBITORS
rofekoksib/rofecoxib (Vioxx)
celekoksib/celecoxib (Celebrex)

Prema Bencarić L. Registar lijekova u RH 47/2004. Zagreb: UPZ, 2004:255–6.

sekreciju smanjuju PGE_2, PGE_5 i PGA_5, dok agregaciju trombocita potiče TXA_2, a smanjuju PGI_2, PGE_1 i PGD_2.

Pretvorbu arahidonske kiseline u cikličke perokside, a potom u niz navedenih prostanoida kataliziraju spomenute ciklooksigenaze, među kojima se genski, strukturno i funkcijski razlikuju bar dvije izoforme: konstitutivna (ciklooksigenaza 1 ili COX-1) i inducibilna (COX-2).[4] U zadnje se vrijeme upozorava na niz varijanti ovih enzima, od kojih je najpoznatija COX-3 ($COX\text{-}1V_1$), čini se, varijanta COX-1, koja je zastupljenija u CNS-u i osjetljivija na paracetamol nego na druge NSAR, čime bi se moglo objasniti centralno, antipiretičko i analgetsko djelovanje ovog lijeka bez protuupalnih osobina jer je gotovo bez učinka na poznate, COX-1 i COX-2 enzime.[6] COX-1 je trajno aktivna u mnogim tkivima i regulira normalnu staničnu aktivnost, npr. u probavnoj sluznici, u žilnom endotelu, u bubregu i trombocitima, dok aktivnost COX-2 strmo raste kod upale, mehaničke ozljede ili infekcije, osim u mozgu, žilju i bubrezima, gdje postoji u konstitutivnoj formi.[4] Premda COX-1 i COX-2 predstavljaju izoforme slične enzimske aktivnosti, kodiraju ih različiti geni, s različitom ekspresivnošću u pojedinim tkivima i različitim utjecajem na stvaranje pojedinih prostanoida, poput PGD_2, PGE_2, PGF_2, PGI_2 ili TxA_2. Primjerice, u trombocitima postoji samo COX-1, koja tu posreduje sintezu često nepoželjnog TxA_2, a dominantna je i u želučanoj sluznici, gdje preko tkivno-specifičnih izomeraza potiče sintezu zaštitnih PGE_2, PGD_2 i PGI_2.[4,5] U bubrezima je, s druge strane, COX-2 dominantna u glomerulskim podocitima, u uzlaznom kraku Henleove petlje i u makuli densi, dok su obje izoforme podjednako zastupljene u aferentnoj i u eferentnoj arterioli.[5] Pojedini NSAR pokazali su jače kočenje COX-2 nego COX-1 (npr. indometacin u nižim, a ibuprofen i naproksen u višim dozama), dok su drugi imali obrnute efekte (npr. diklofenak u nižim, a meloksikam i nimesulid u višim dozama).[7] Prema jednom istraživanju na ljudima[8] omjer COX-1/COX-2 inhibicije za ketoprofen iznosi 0,12, za ASK 0,32, za ibuprofen 0,59, za piroksikam 1,27, a za etodolak 7,93. Još selektivnije kočenje COX-2, kakvo pokazuju npr. celekoksib, etorikoksib, rofekoksib, valdekoksib te niz srodnika, skraćeno nazvanih »koksibima«, pokazalo se očekivano korisnim u zaštiti želučane sluznice, no potencijalno opasnim za kardiovaskulni sustav.[9,10] Koji su mehanizmi u pitanju? Čini se da je najodgovorniji upravo stupanj selektivnosti pojedinih NSAR za COX-2 izoformu jer se na taj način smanjuje sinteza prostaciklina u žilnom endotelu, dok stvaranje TxA_2 u krvnim pločicama ostaje nepromijenjeno (kao što je spomenuto, ondje je nazočna samo COX-1, koja onda neometana posreduje pretvorbu arahidonske kiseline u proagregacijski tromboksan), s povećanom sklonošću stvaranja trombocitnih tromba i porastu perifernog arterijskog otpora. Nisu međutim ni svi koksibi jednaki: postoji više dokaza da je rofekoksib u tom smislu nepovoljniji od celekoksiba,[11,12] što se pripisuje određenim farmakokinetskim i farmakodinamskim razlikama, tako da se čak razmatrala mogućnost davanja celekoksiba u kardiovaskularnoj prevenciji.[13] Ni posljednja istraživanja s novim koksibima, poput nedavno objavljene TARGET studije (usporedba gastrointestinalne i kardiovaskularne podnošljivosti selektivnog COX-2 inhibitora, lumirakoksiba, prema standardnim NSAR ibuprofenu i naproksenu)[14,15] nisu uspjela razriješiti te dileme. Naime, bolju probavnu podnošljivost (apsolutno smanjenje rizika za 0,84%) poremetila je povećana stopa hepatotoksičnosti (apsolutno povećanje rizika za 1,94%) i sklonosti infarktu miokarda (apsolutno povećanje rizika za 0,17%).[16] Neki autori preporučuju koronaropatima uz koksibe dati nisku, antiagregacijsku dozu acetilsalicilne kiseline (ASK).[17] Veličina te doze nije međutim poznata, možda je dovoljno svega 30–40 mg, pa i manje.[18] Iole više doze ASK, poput one od 300 mg na dan u WASH studiji podižu međutim arterijski tlak i pogoršavaju prognozu dekompenziranih kardiopata.[19] Svojedobno se smatralo da bi istodobno davanje ibuprofena moglo smanjiti antiagregacijski učinak ASK, što je nedavna retrospektivna studija na više od 150.000 pacijenata/mjesec opovrgnula: ovakvo kombinirano liječenje je čak snižavalo rizik od infarkta miokarda za značajnih 39%.[20] S druge strane, kombinacija 25 mg rofekoksiba i 81 mg ASK pokazala se podjednako ulcerogenom kao i davanje ibuprofena u dnevnoj dozi od 2400 mg.[22] Smanjenje kardiovaskularnog rizika nerijetko dakle prati određeno povećanje gastrointestinalnog i obratno! Stanovite perspektive u tom pogledu otvara kombinacija ASK i dušik monoksida u jednoj molekuli (NCX-4016) jer uz protuupalne i antiagregacijske osobine znatno manje iritira želučanu sluznicu, a čini se da smanjuje i stvaranje tkivnog čimbenika (TF), interleukina 6 (IL-6) i mobiliziranje monocita (MCP-1).[22]

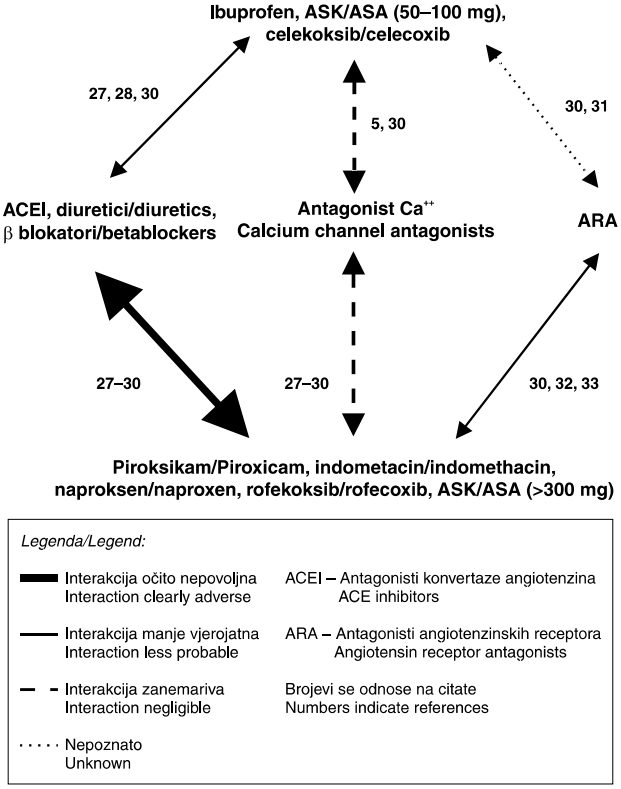
Inhibiranjem renalne sinteze vazodilatacijskih prostaglandina uz retenciju soli i vode, NSAR povisuju arterijski tlak.[3,5,11,13,15,16,19] Čini se da ovo nepovoljno djelovanje ne pokazuju svi lijekovi iz ove skupine u jednakoj mjeri.[23–29] Postoje značajne razlike čak i u istoj podskupini, primjerice koksiba. Tako je davanje rofekoksiba praćeno znatno većim zadržavanjem tekućine, porastom arterijskog tlaka, pojavom akutnog infarkta miokarda te bubrežnom i srčanom dekompenzacijom nego davanje celekoksiba.[12,13,15,23,24] Ovaj je lijek u studiji VIGOR[24] pokazao povećanu incidenciju hipertenzije i niza kardiovaskularnih komplikacija u odnosu na naproksen.

Budući da je hipertenzija u bolesnika s osteoartritisom (OA) česta, pokušava se naći najpovoljnija kombinacija NSAR i antihipertenziva. Kako nisu svi antireumatici u tom pogledu isti, tako se i antihipertenzivi međusobno razlikuju.[3,5,11,13,16] Čini se da su blokatori kalcijevih kanala, i dihidropiridini i fenilalkilamini, najmanje skloni ovim interakcijama,[25–30] nasuprot ACE-inhibitorima, diureticima i β-blokatorima[27–29] te, u manjoj mjeri, antagonistima receptora za angiotenzin II.[30–32] U ispitanika na indometacinu, naproksenu, piroksikamu i rofekoksibu zabilježen je najveći porast srednjeg arterijskog tlaka, dok je

Tablica 2. *Prikaz interakcija antihipertenziva i NSAR* (prema[3,7,13,23–33])
Table 2. *An overview of antihypertensive/NSAID drug interactions* (according to[3,7,13,23–33])

NSAR/NSAID Antihipertenzivi	Salicilati/Salicylates (npr. ASK, niske doze) (e. g. ASA low dosage)	Acetati/Acetates Diklofenak Diclofenac	Indometacin Indomethacin	Propionati/Propionates Naproksen Naproxen	Ibuprofen	Oksikami/Oxicams (npr. piroksikam) (e. g. piroxicam)	Koksibi/Coxibs Rofekoksib Rofecoxib	Celekoksib Celecoxib
Diuretici (npr. klortalidon) Diuretics (e. g. chlorthalidon)	–	±	+	±	±	+	+	–
Beta-blokatori (npr. atenolol) Betablockers (e. g. atenolol)	–	±	+	+	±	+	+	–
ACE-inhibitori (npr. lizinopril) ACE inhibitors (e. g. lisinopril)	–	±	+	+	±	+	+	–
Blokatori kalcijskih kanala (npr. amlodipin) Calcium channel antagonists (e. g. amlodipin)	–	–	±	±	–	±	–	–
Antagonisti AII-receptora (npr. losartan) AII receptor antagonists (e. g. losartan)	–?	–?	+	?	–?	±	?	?
Centralni (npr. moksonidin) Central (e. g. monoxidin)	–	–	–?	–?	–	–?	–?	–?
Izravni vazodilatatori (npr. minoksidil) Direct vasodilators (e. g. minoxidil)	–	–?	–	–	–	–	–	–

Legenda: + interakcija značajno nepovoljna; ± interakcija manje vjerojatna; – interakcija zanemariva; ? nepoznato
Legend: + interaction significantly adverse; ± interaction less probable; – trivial interaction; ? unknown

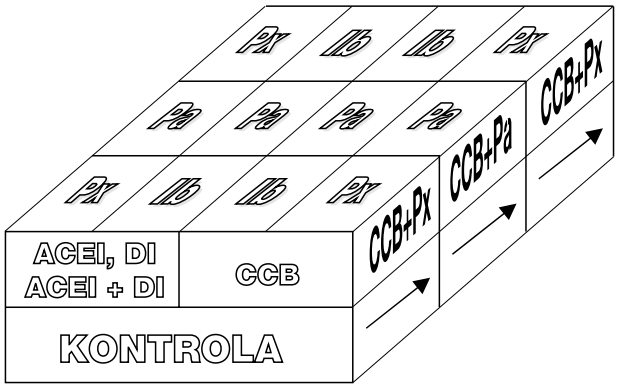


Slika 1. *Shematski prikaz važnijih interakcija NSAR i antihipertenziva*
Figure 1. *A schematic presentation of some relevant antihypertensive--NSAID interactions*

u onih na celekoksibu, ibuprofenu i niskim dozama acetilsalicilne kiseline taj porast bio najmanji[27,29] (tablica 2, slika 1). Za razliku od hipertoničara, u normotoničara nije opažen klinički relevantan porast arterijskog tlaka.[27–32]

Razlozi opaženih razlika među pojedinim lijekovima još su nejasni. Primjerice, NSAR smanjuju natriuretsko djelovanje diuretika ovisno o PGE, navlastito PGE_2, ali mogu i suzbiti porast reninske aktivnosti izazvan diuretikom. Antihipertenzivno djelovanje ACE-inhibitora NSAR vjerojatno slabe snižavanjem bradikinina i o njemu ovisnog otpuštanja vazodilatacijskih i natriuretskih spojeva, poput prostaglandina ili dušik monoksida.[5,7] Kao što je spomenuto, možda je riječ o različitom stupnju inhibiranja COX-izoenzima, o različitim koncentracijama koje pojedini lijekovi postižu u kritičnim biofazama ili o različitim nuzdjelovanjima, primjerice na razine angiotenzina II ili endotelina, odnosno na osjetljivost njihovih receptora.[30,31]

Valja istaknuti da opaženi porasti arterijskog tlaka zbog ovakvih interakcija nisu dramatični i rijetko premašuju 5–10 mmHg u odnosu na ishodne vrijednosti.[27–33] Međutim, kako i mala povišenja arterijskog tlaka značajno povećavaju kardiovaskulni rizik (porast dijastoličkog arterijskog tlaka za 5–6 mmHg tijekom 5 godina povećava vjerojatnost cerebrovaskularnog inzulta za 42%, a koronarne bolesti za 14%),[34] poznavanje ovih interakcija od velikog je praktičnog značenja. Kako na ovom području znanstvene činjenice nisu nedvosmislene, splitski liječnici obiteljske medicine upravo provode prospektivno ispitivanje interakcije NSAR s antihipertenzivima radi pronalaženja najpovoljnije kombinacije. Shematski prikaz tog kliničkog pokusa donosi slika 2. Najintenzivnije prohipertenzivne interakcije očekuju se između piroksikama i ACE-inhibitora, a najmanje između ibuprofena i antagonista kalcija. Pretpostavlja se da će vrijednosti arterijskog tlaka u starijih hipertoničara-



Slika 2. *Shematski prikaz planiranog ispitivanja učinaka NSAR na kontrolu arterijskog tlaka u splitskih hipertoničara starijih od 55 godina. Svaki blok (»kocka«) traje po mjesec dana. Uspoređuju se podskupine kontrolnih hipertoničara (KONTROLA) s onima koji uz antihipertenzive (ACEI=inhibitori konvertaze, DI=diuretici, CCB=antagonisti kalcija) zbog OA primaju i NSAR, odnosno paracetamol (Ib=ibuprofen, Pa=paracetamol, Px=piroksikam)*

Figure 2. *Study design of the NSAIDs' impact on blood pressure control in hypertensive patients over 55 years of age from Split, Croatia. Each block lasts one month. Compared are subgroups of control hypertensives (KONTROLA) with those taking in addition to antihypertensive drugs (ACEI=ACE inhibitors, DI=diuretics, CCB=calcium channel blockers) NSAIDs for osteoarthritis (Ib=ibuprofen, Pa=acetaminophen, Px=piroxicam)*

artropata, liječenih i antihipertenzivima i NSAR biti niže kad prestanu uzimati klasične antireumatike (u toj će fazi primati samo paracetamol te tramadol po potrebi), a da će se nastavkom uzimanja vratiti na prethodnu razinu.

Zaključci

1. Prohipertenzivne interakcije antihipertenziva i antireumatika česte su i klinički značajne.
2. Takav porast arterijskog tlaka je znatno viši u hipertoničara nego u normotoničara.
3. Svi NSAR u tom pogledu nisu jednaki; »najbolji« među njima vjerojatno su ibuprofen, niskodozirana ASK i celekoksib, a »najlošiji« indometacin, piroksikam, naproksen i rofekoksib.
4. Ni antihipertenzivi se u takvoj interakciji ne ponašaju jednako; porastu tlaka su najskloniji, čini se, ACEI i diuretici, a najmanje blokatori kalcijevih kanala.
5. Budući da se ove dvije skupine lijekova često propisuju zajedno, hipertoničarima valja ordinirati one NSAR koji će najmanje povisiti arterijski tlak te one antihipertenzive koji su najmanje skloni takvoj interakciji.
6. Očekuje se da će istraživanje koje upravo provodimo dati dodatne odgovore na ovo relevantno pitanje kliničke farmakologije i javnog zdravstva.

Dodatak

Ovaj je rukopis predan u rujnu 2004. godine, ali se recenziranje oteglo sve do kraja ožujka 2005. godine. Budući da se u međuvremenu zbilo mnogo relevantnoga za ovu temu, valja ukratko upozoriti na te činjenice. Tvrtka MSD, proizvođač rofekoksiba, povukla ga je krajem rujna 2004. godine iz prometa nakon što je u APPROVe studiji (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx)[35] potvrđena ranija sumnja u njegovu kardiotoksičnost (npr. u već spomenutom kliničkom pokusu VIGOR[24]): rizik od velikih kardiovaskularnih komplikacija se gotovo podvostručio (RR 1,92; 95%CI 1,19–3,11)! Boljim se nije pokazao ni celekoksib u sličnoj, studiji APC (Adenoma Prevention with Celecoxib).[36] Ovi podaci, kao i niz relevantnih publikacija diljem svijeta (primjerice, Archives of Internal Medicine u broju od 24. siječnja ove godine donose 4 izvorna rada i jedan osvrt na pitanje koksiba, a New England Journal of Medicine u broju od 17. ožujka donosi tri izvorna rada i dva osvrta na isti problem) upućuju na nedovoljni oprez prigodom registriranja novih lijekova, na zataškavanje uočenih nuspojava, kao i na neodmjereno, ponekad prenagljeno povlačenje iz prometa za sve indikacije. Rofekoksib se, primjerice, možda mogao zadržati za mlade reumatičare s ulkusnom bolešću. Konačno, australska metaanaliza utjecaja koksiba i nekih drugih antireumatika na arterijski tlak (19 pokusa s 45.451 ispitanikom), objavljena 5. ožujka,[37] učvršćuje naše pretpostavke: u odnosu prema placebu, koksibi su podizali sistolički tlak za prosječno 3,85 mmHg (rofekoksib za 5,66 mmHg), a za prosječno 2,83 mmHg prema drugim NSAR (rofekoksib za 3,32 mmHg).

LITERATURA

1. *Rumboldt Z.* Odabrana poglavlja iz terapije. 4. izd. Split: ZJ KB, 1992: 22–3;379–82.
2. *Ray WA, Griffin MR, Avorn J*. Evaluating drugs after their approval for clinical use. N Engl J Med 1993;329:2029–32.
3. *Johnson AG, Simons LA, Simons J, Friendlander Y, McGallum J*. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community-based cross- sectional study. Br J Clin Pharmacol 1993;35:455–59.
4. *Vane JR, Bakhle YS, Botting RM*. Cyclooxygenase 1 and 2. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1998;38:97–120.
5. *Stiller CO, Hjemdahl P*. Endothelial COX-2 inhibition: possible relevance for hypertension and cardiovascular risk? J Hypertens 2003;21:1615–8.
6. *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.
7. *Fitzgerald GA, Patrono C*. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med 2001;345:433–42.
8. *Cryer B, Feldman M*. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal antiinflammatory drugs. Am J Med 1998; 104:413–21.
9. *Durrance SA*. Older adults and NSAIDS: avoiding adverse reactions. Geriatr Nurs 2003;24(6):348–52.
10. *Weaver AL, Hennekens CH, Peura DA, Scheiman JM*. Gastric protection in NSAID therapy. Pristupljeno 17. 8. 2004. na http://www.medscape.com
11. *Hermann M, Camici GG, Tanner FC i sur*. Differential effects of selective COX-2 inibitors on endothelial function in salt-induced hypertension. Abstract book. ESC Congress, München, 2004:P631.
12. *Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ i sur*. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. Circulation 2004;109:2068–73.
13. *Drexler H, Lüscher TF, Mason RP, Ruschitzka F*. 2004 debate: making the case for cyclo-oxygenase-2 inhibitors in cardiovascular disease. Symposium, ESC Congress, München 2004–11–25.
14. *Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E i sur*. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. Lancet 2004;364:665–74.
15. *Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA i sur*. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. Lancet 2004;364:675–84.
16. *Topol EJ, Falk GW*. A coxib a day won't keep the doctor away. Lancet 2004;364:639–40.
17. *Kong DF*. Aspirin in cardiovascular disorders. What is the optimum dose? Am J Cardiovasc Drugs 2004;4:151–8.
18. *Levin RI*. Theriac found? Nitric oxide-aspirin and the search for universal cure. J Am Coll Cardiol 2004;44:642–43.
19. *Cleland JGF, Findlay I, Jafri S i sur*. The warfarin/aspirin study in heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. Am Heart J 2004;148:157–64.
20. *Patel TN, Goldberg KC*. Use of aspirin and ibuprofen compared with aspirin alone and the risk of myocardial infarction. Arch Intern Med 2004;164:852–6.
21. *Laine L, Maller ES, Yu C, Quan H, Simon T*. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial. Gastroenterology 2004;127:395–402.
22. *Fiorucci S, Mencarelli A, Meneguzzi A i sur*. Co-administration of nitric-oxide aspirin (NCX-4016) and aspirin prevents platelet and monocyte activation and protects against gastric damage induced by aspirin in humans. J Am Coll Cardiol 2004;44:635–41.

23. *Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL i sur*. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. JAMA 2000;284:1247–55.
24. *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;343:1520–8.
25. *Whelton A*. Renal aspects of treatment with conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus cyclooxygenase-2-specific inhibitors. Am J Med 2001;110(3A):33–4.
26. *Whelton A, Schulman G, Walemark C i sur*. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. Arch Intern Med 2000;160: 1465–70.
27. *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.
28. *Morgan T, Anderson A*. Interaction of indomethacin with felodipine and enalapril. J Hypertens 1993;11(supl 5):S334–8.
29. *Morgan T, Anderson A, Maclnnis RJ*. ACE inhibitors, beta-blocking drugs, calcium channel blocking drugs and diuretics for the control of elevated systolic blood pressure in the elderly: a double blind crossover study in previously untreated patients. Am J Hypertens 2001;14:241–7.
30. *White WB*. Hypertension associated with therapies to treat arthritis and pain. Hypertension 2004;44:123–4.
31. *Zhonghua Qi, Chuan-Ming H, Langenbach RI i sur*. Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. J Clin Invest 2002;110: 61–9.
32. *Fogari R, Zoppi A, Carretta R, Veglio F, Salvetti A*. Effect of indomethacin on the antihypertensive efficacy of valsartan and lisinopril: a multicentre study. J Hypertens 2002;20:1007–14.
33. *Guazzi MD, Campodonico J, Celeste F i sur*. Antihypertensive efficacy of angiotensin converting enzyme inhibition and aspirin counteraction. Clin Pharmacol Ther 1998;63:79–86.
34. *Collins R, Peto R, MacMahon S i sur*. Epidemiology. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990;335:827–38.
35. *Bresalier RS, Sandler RS, Quan H i sur*. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 2005;352:1092–102.
36. *Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA i sur*. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. N Engl J Med 2005;352:1071–80.
37. *Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H*. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. Arch Intern Med 2005;165: 490–6.

ARTROPLASTIKA KOLJENSKOG ZGLOBA MONOKONDILARNOM ENDOPROTEZOM MODEL »REPICCI«

UNICONDYLAR KNEE ARTHROPLASTY WITH »REPICCI« MODEL

MIROSLAV HAŠPL, GORAN BIĆANIĆ, MIROSLAV JELIĆ, MARKO PEĆINA*

Deskriptori: Artroplastika zgloba koljena – metode; Proteze koljena

Sažetak. Zadnjih godina povećava se interes za ugradnju parcijalne endoproteze koljena razvojem miniinvazivne tehnike ugradnje. Ta je metoda indicirana kod artroze jednog odjeljka koljena, kod osoba starijih od 50 godina, tjelesne težine manje od 80 kg, uz manje odstupanje fiziološke osi te uz očuvane ligamente. Bitna kontraindikacija su sistemske bolesti. Autori prikazuju srednjoročne poslijeoperacijske rezultate 25 bolesnika i 26 operiranih koljena kod kojih je ugrađena monokondilarna endoproteza koljena tipa Repicci. Bolesnici su većinom žene prosječne dobi 64,3 godine i kod svih se radilo o varus deformaciji s artrozom medijalno. Radiološki stadiji bili su od 1. do 4. stupnja prema Ahlbacku. Praćenje traje u prosjeku 31,8 mjeseci. Postignuta je dobra korekcija osi koljena, femorotibijalni kut poslijeoperacijski iznosi 6,2°, fleksija iznosi 118°, a samo kod 3 koljena ekstenzija zaostaje, i to u prosjeku 8,3°. Stanje koljena prema upitniku Knee Society prijeoperacijski iznosi 60, a poslijeoperacijski 86,8, dok je funkcionalni status prijeoperacijski 30,9, a poslijeoperacijski 71,1. Procjena boli učinjena prema vizualnoj analognoj skali prijeoperacijski je 6,8, a poslijeoperacijski 2. Zaključujemo da se parcijalnom artroplastikom mogu uspješno liječiti bolesnici s početnim degenerativnim promjenama jednog odjeljka koljena i smatramo da će ova vrsta operacijskog liječenja u budućnosti biti češća zbog niza prednosti u odnosu na ostale vrste operacijskog liječenja.

Descriptors: Arthroplasty, replacement, knee – methods; Knee prosthesis

Summary. Development of mini invasive techniques for implantation of unicondylar knee prostheses has increased general interest in this type of surgery. Indications are single compartment arthrosis, patients over 50 years of age with total body weight of less then 80 kg with small axis deviations and ligaments preserved. Important contraindications are systemic diseases. Authors present mid term postoperative results for 25 patients and 26 knees after implantation of unicondylar knee prosthesis type Repicci. Average age at time of surgery was 64.3, predominantly women and in all patients varus deformity with medial compartment arthrosis was seen. According to the Ahlback classification patients were from type 1 to type 4. Average follow up was 31.8 months. We achieved good axial correction with femorotibial angle of 6.2 degrees postoperatively, with flexion of 118 degrees and only in 3 knees extension lag was seen of an average of 8.3 degrees. According to the Knee Society Questionnaire, knee score was 60 points preoperatively and 86.8 points postoperatively and functional score was 30.9 points preoperatively

* **Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta i KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Miroslav Hašpl, dr. med.; Goran Bićanić dr. med.; prof. dr. sc. Marko Pećina; dr. med.), **Zavod za ortopedska pomagala i rehabilitaciju KBC Zagreb** (dr. sc. Miroslav Jelić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Hašpl, Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb, Šalata 7, 10000 Zagreb

Primljeno 25. veljače 2004., prihvaćeno 27. svibnja 2005.