

WYDAWCA
Termedia
Wydawnictwa Medyczne

PREZES ZARZĄDU
REDAKTOR NACZELNY
WYDAWNICTWA
Janusz Michalak

DYREKTOR WYDAWNICTWA
Andrzej Kordas

REDAKTOR PROWADZĄCY
Mariusz Bryl

ADRES WYDAWNICTWA
Wydawnictwo Termedia
ul. Kleeberga 2
61-615 Poznań
tel./faks +48 61 822 77 81
<http://www.termedia.pl>

REDAKCJA
tel. +48 61 822 77 81 wew. 505
e-mail: termedia@termedia.pl

BIURO W WARSZAWIE
tel./faks +48 22 827 75 14
e-mail:
biuro.warszawa@termedia.pl

SEKRETARIAT REDAKCJI
tel. +48 61 822 77 81 wew. 600
e-mail: sekretariat@termedia.pl

DZIAŁ MARKETINGU I REKLAMY
tel. +48 61 822 77 81 wew. 500
e-mail: marketing@termedia.pl

DYSTRYBUCJA I PRENUMERATA
tel. +48 61 656 22 02
tel./faks +48 61 656 22 00
e-mail: prenumerata@termedia.pl

STUDIO GRAFICZNE
tel. +48 61 822 77 81 wew. 704
e-mail: studio@termedia.pl

OPRACOWANIE GRAFICZNE
studio termedia

Wydawca eReumatologia News
jest członkiem



Za treść reklam umieszczonych
w eReumatologia News
odpowiadają reklamodawcy.
Reklamy leków wydawanych na receptę
są skierowane tylko do lekarzy,
którzy posiadają niezbędne uprawnienia
do ich przepisywania.

eReumatologiaNews

PISMO PORTALU eReumatologia.pl

spis treści

- Diklofenak – aktualne miejsce w terapii chorób reumatycznych **1**
Update on diclofenac in rheumatic diseases
Robert Rupiński
- Doniesienia naukowe **5**

DIKLOFENAK – AKTUALNE MIEJSCE W TERAPII CHORÓB REUMATYCZNYCH

UPDATE ON DICLOFENAC IN RHEUMATIC DISEASES

Specjalistyczne Centrum Reumatologii i Osteoporozy – Rheuma Medicus w Warszawie

Streszczenie

Diklofenak, chociaż przeciwwskazany u pacjentów z chorobą wieńcową i niewydolnością serca, pozostaje nadal złotym standardem terapii schorzeń reumatycznych, zarówno o etiologii zapalnej, jak i zwyrodnieniowej. W artykule przedstawiono uaktualnione wytyczne dotyczące kwalifikacji oraz prowadzenia skutecznej i bezpiecznej terapii diklofenakiem.

Słowa kluczowe: diklofenak, ryzyko sercowo-naczyniowe, ryzyko gastroenterologiczne.

Abstract

Diclofenac, although contraindicated in patient with coronary heart disease and heart failure, remains still golden standard of anti-inflammatory treatment in rheumatology, including connective tissue diseases and osteoarthritis. Updated qualification and monitoring guidelines of the safe and successful diclofenac therapy was presented in the paper.

Key words: diclofenac, cardiovascular risk, gastrointestinal risk.

WSTĘP

Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency* – EMA) 27 listopada 2013 r. opublikowała „Nowe zalecenia dotyczące bezpieczeństwa dla diklofenaku” (EMA/592685/2013 z 25 września 2013 r.) [1]. Podkreślono w nich negatywny wpływ terapii tradycyjnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), zwłaszcza diklofenakiem, na serce i układ krążenia, porównywalny z wpływem selektywnych inhibitorów cyklooksigenazy 2 (COX-2), tzw. koksybów. W dokumencie zaznaczono, że zagrożenie to dotyczy w szczególności sytuacji regularnego układowego (doustnego bądź domięśniowego) stosowania diklofenaku w wysokiej dawce (150 mg/dobę i więcej), zwłaszcza w leczeniu długoterminowym. Jednocześnie Agencja stwierdziła, że „korzyści ze stosowania diklofenaku w leczeniu układowym nadal przewyższają ryzyko”.

Ważną częścią wspomnianego dokumentu są informacje (zalecenia) dla pacjentów oraz personelu medycznego. Podkreśla się w nich, że terapia wysokimi dawkami diklofenaku może być związana ze wzrostem ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (zawału, udaru). Stosowanie diklofenaku jest przeciwwskazane u pacjentów z rozpoznaną niewydolnością serca (klasa II–IV wg *New York Heart Association*), chorobą niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych i naczyń mózgowych. Leczenie diklofenakiem nie jest natomiast bezwzględnie przeciwwskazane u chorych z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą oraz palących papierosy. Zastosowanie diklofenaku u pacjentów z pod-

wyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym zawsze powinno być jednak poprzedzone dokładną analizą wskazań i możliwych działań niepożądanych [2].

Pamiętając, że diklofenak nadal pozostaje skutecznym i sprawdzonym NLPZ, należy określić, w jaki sposób przedstawione wyżej zalecenia EMA powinny modyfikować dotychczasowe przyzwyczajenia w zakresie jego zastosowania w codziennej praktyce reumatologicznej. Artykuł stanowi próbę odpowiedzi na to pytanie na podstawie aktualnego piśmiennictwa.

DIKLOFENAK – WPŁYW NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

Wnioski i zalecenia zawarte w raporcie EMA zostały sformułowane m.in. na podstawie wyników metaanalizy zespołu CNT (*Coxib and traditional NSAID Trialists*), która obejmowała 754 badania kliniczne – łącznie ponad 353 tys. pacjentów leczonych różnymi NLPZ [3]. W ocenie tej wykazano, że diklofenak w dawce 150 mg/dobę zwiększał o 41% [ryzyko względne (RR) 1,41; przedział ufności (CI) 1,12–1,78] ryzyko wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (zawału, udaru, śmierci sercowej). Wzrost ten był porównywalny jak w wypadku koksybów (RR: 1,37; CI: 1,14–1,66), a odpowiadały za niego głównie tzw. poważne incydenty wieńcowe (zawału serca i śmierć sercowa – RR: 1,70; CI: 1,19–2,41). Ibuprofen w dawce 2400 mg/dobę zwiększał również o 122% (RR: 2,22; CI: 1,10–4,48) ryzyko poważnego incydentu wieńcowego. Ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych u pacjentów leczonych maksymalną dawką diklofenaku wzrastało o 65%

(RR: 1,65; CI: 0,95–2,85). W przypadku terapii naproksenem nie odnotowano wzrostu ryzyka zarówno poważnego incydentu sercowo-naczyniowego (RR: 0,93; CI: 0,69–2,85), jak i zgonu z przyczyn naczyniowych (RR: 1,08; CI: 0,48–2,47). Ryzyko wystąpienia (nasilenia objawów) niewydolności serca zwiększało się w przypadku stosowania wszystkich NLPZ o 128%, 85%, 149% i 87% – odpowiednio dla koksybów, diklofenaku, ibuprofenu i naproksenu. Autorzy metaanalizy konkludują, że wśród 1000 pacjentów przyjmujących codziennie przez rok diklofenak w maksymalnej dawce dobowej u 3 wystąpią dodatkowo nowe poważne incydenty sercowo-naczyniowe, w tym jeden będzie zakończony zgonem.

Spoglądając na wyniki prezentowanej analizy w kontekście diklofenaku, trzeba wziąć pod uwagę poniższe czynniki.

1. Wnioski prezentowane w pracy dotyczące diklofenaku (a także ibuprofenu i naproksenu) nie pochodzą w większości z badań klinicznych bezpośrednio porównujących lek z placebo. Są one natomiast wynikiem ocen par diklofenak – koksyb oraz koksyb – placebo, a następnie statystycznej ekstrapolacji uzyskanych danych na relację diklofenak – placebo.

2. Ze względu na badania objęte analizą porównywalne dawki NLPZ to 150 mg/dobę dla diklofenaku, 2400 mg/dobę dla ibuprofenu oraz 1000 mg/dobę dla naproksenu. Z klinicznego doświadczenia wiadomo, że u chorych na układowe choroby tkanki łącznej, którzy codziennie przez długi czas przyjmują NLPZ, dawki dobowe stanowią 50–67% dawki maksymalnej (diklofenak 75–100 mg, ibuprofen 1200–1600 mg, naproksen 500 mg). Wiadomo także, że ryzyko zakrzepicy w trakcie stosowania NLPZ jest odwrotnie proporcjonalne do stopnia hamowania COX-1, tj. stopnia supresji syntezy tromboksanu w płytkach krwi. Przy całkowitym lub prawie całkowitym zahamowaniu produkcji tromboksanu (kwas acetylosalicylowy w dawce przynajmniej 75 mg/dobę i naproksen w dawce 1000 mg/dobę) nie powinno dochodzić do zakrzepicy tętniczej [4]. Jeśli natomiast hamowanie to jest nieskuteczne, jak w przypadku niższych dawek naproksenu, może się okazać, że jego profil bezpieczeństwa kardiologicznego będzie porównywalny z innymi NLPZ.

3. Należy podkreślić, że pacjenci objęci analizą stanowili grupę chorych ze stwierdzonym *a priori* podwyższonym ryzykiem w zakresie układu sercowo-naczyniowego: wiek – 61 lat, rozpoznana miażdżycza tętnic – 9%, cukrzyca – 9%, wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) średnio 29 kg/m², stężenie cholesterolu całkowitego średnio 205 mg/dl, palenie papierosów – 13%. Brak danych dotyczących stosowanej terapii nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej bądź hipercholesterolemii uniemożliwia uzyskanie pełnego obrazu grupy objętej analizą. Autorzy przyznają jednak, że wyjściowe ryzyko sercowo-naczyniowe powinno stanowić kluczowy element w ocenie bezpieczeństwa terapii NLPZ.

4. Dwadzieścia procent pacjentów włączonych do metaanalizy CNT przyjmowało kwas acetylosalicylowy (*acetylsalicylic acid* – ASA) w dawce kardioprotekcyjnej.

Niestety nie jest możliwe określenie, z jakimi NLPZ ASA kojarzony był najczęściej oraz czy terapia odbywała się zgodnie z obowiązującymi obecnie standardami. Według metaanalizy CNT ASA powinien być przyjmowany minimum 2 godziny przed innym NLPZ, żeby nie zaburzać jego działania przeciwplateletowego. Dotyczy to w szczególności ibuprofenu oraz naproksenu. Warto podkreślić, że diklofenak praktycznie nie hamuje antyagregacyjnego wpływu ASA, chociaż zasady jego stosowania powinny pozostać takie jak dla innych NLPZ [5].

Na uwagę zasługują także wyniki drugiego opracowania, na które powołują się autorzy zaleceń EMA [6]. Przedstawia ono analizę programu MEDAL (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Longterm*), który jest dotychczas największym prospektywnym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem klinicznym z randomizacją oceniającym bezpieczeństwo (w tym kardiologiczne) terapii NLPZ u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową (osteoartroza – OA) i reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS). Do badania włączono 34 701 pacjentów w 1380 ośrodkach, w 46 krajach. U ok. 38% pacjentów w chwili rozpoczęcia leczenia (diklofenak 150 mg/dobę, etorykoksyb 60 lub 90 mg/dobę) stwierdzono przynajmniej 2 czynniki ryzyka bądź potwierdzoną chorobę układu sercowo-naczyniowego. Wykazano, że ryzyko wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (związanego z zakrzepicą) było związane z wyjściowymi wartościami ciśnienia tętniczego, a nie zależało od wzrostu ciśnienia w ciągu 18 miesięcy podawania NLPZ. Wzrost ciśnienia tętniczego w trakcie leczenia był jednak obserwowany, ponieważ 25% pacjentów leczonych etorykoksybem i 20% pacjentów otrzymujących diklofenak rozpoczęło bądź miało modyfikowane leczenie hipotensyjne.

Uniwersalnym wnioskiem z przedstawionych analiz, który znalazł również odzwierciedlenie w zaleceniach EMA, jest konieczność właściwej oceny pacjentów pod kątem czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego przed włączeniem leczenia każdym NLPZ, w tym oczywiście również diklofenakiem.

OCENA RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO PRZED ROZPOCZĘCIEM TERAPII DIKLOFENAKIEM

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego w terapii układowych chorób tkanki łącznej staje się bezwzględnie koniecznością, także w reumatologii. Obecnie uważa się, że np. w przebiegu samego RZS wzrost tego ryzyka może odpowiadać temu, jakie niesie ze sobą cukrzyca typu 2 [7]. Z drugiej strony pacjenci chorujący na RZS i inne układowe choroby tkanki łącznej przyjmują, czasami przez długi czas, leki potencjalnie szkodliwe działające na układ sercowo-naczyniowy (kortykosteroidy, NLPZ). Jedną z najlepszych metod, uznaną przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, jest ocena ryzyka sercowo-naczyniowego wg indeksu SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) (10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych). Do takiej oceny oprócz wieku i płci

pacjenta konieczne są informacje dotyczące palenia papierosów, skurczowego ciśnienia tętniczego (pomiar podczas wizyty) oraz stężenia cholesterolu całkowitego. Kalkulację można przeprowadzić, używając dostępnych powszechnie i nieodpłatnie w Internecie kalkulatorów bądź aplikacji na urządzenia mobilne [8]. Przyjmuje się, że ryzyko duże wynosi powyżej 10%, zaś umiarkowane – poniżej 5%. Optymalną sytuacją byłby zatem pomiar ciśnienia tętniczego w trakcie każdej wizyty u reumatologa (nie rzadziej niż co 3 miesiące) oraz wykonanie pełnego profilu lipidowego (raz w roku). Oczywiście dotyczy to pacjentów bez rozpoznanej dotychczas choroby układu sercowo-naczyniowego, w przypadku której konieczna jest systematyczna i częstsza opieka kardiologiczna. Niedocenianą prostą metodą orientacyjnego szacowania ryzyka sercowo-naczyniowego jest pomiar obwodu talii. Mężczyźni z obwodem talii powyżej 102 cm i kobiety z obwodem talii powyżej 88 cm powinni dążyć do redukcji masy ciała, a z obwodem talii odpowiednio powyżej 94 cm i 80 cm – przynajmniej do utrzymania jej na aktualnym poziomie [9]. Należy także pamiętać, że zgodnie z zaleceniami Europejskiej Ligii do Walki z Chorobami Reumatycznymi (*The European League Against Rheumatism* – EULAR) u każdego chorego na RZS, u którego stwierdza się przynajmniej 2 z 3 czynników ryzyka (czas trwania choroby powyżej 10 lat, obecność czynnika reumatoidalnego bądź przeciwciał anty-CCP, obecność objawów pozastawowych), ryzyko sercowo-naczyniowe wyliczone na podstawie SCORE należy zwiększyć, mnożąc przez współczynnik „1,5” [10].

Osobnym problemem w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego jest to, kto takiej oceny powinien dokonać w trakcie wizyty. Szacuje się, że zebranie podstawowego wywiadu dotyczącego ryzyka sercowo-naczyniowego, pomiar ciśnienia tętniczego, wyliczenie SCORE i odnotowanie tych danych w dokumentacji pacjenta zajmuje ok. 10 minut [11]. Postuluje się udział odpowiednio przeszkolonej asystentki medycznej bądź pielęgniarki w przeprowadzeniu tych procedur.

DIKLOFENAK – WPŁYW NA PRZEWÓD POKARMOWY

W przedstawionej wyżej metaanalizie zespołu CNT znalazły się także dane dotyczące niekorzystnego wpływu poszczególnych NLPZ na górny odcinek przewodu pokarmowego. Potwierdzono bardzo dobry profil bezpieczeństwa gastroenterologicznego dla diklofenaku, porównywalny z koksymbami. Wzrost ryzyka względnego (RR) wszystkich powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego wynosi odpowiednio dla koksymbów 1,81 (CI: 1,17–2,81), diklofenaku 1,89 (CI: 1,16–3,09), ibuprofenu 3,97 (CI: 2,22–7,10) i naproksenu 4,22 (CI: 2,71–6,56) [3]. Jeśli przyjrzymy się ryzyku krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, to dla diklofenaku wzrasta ono o ok. 120%, zaś dla naproksenu aż o 449%. Diklofenak wydaje się zatem relatywnie bezpiecznym NLPZ w zakresie powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego. Stosując diklofenak, nie można jednak zapominać, że podobnie jak w przypadku wszystkich innych

NLPZ lekarza obowiązuje każdorazowa ocena pacjenta pod względem potencjalnego ryzyka uszkodzenia przewodu pokarmowego [12]. U każdego chorego, u którego stwierdza się 1 lub 2 niekorzystne czynniki ryzyka: wywiad choroby wrzodowej, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego w przeszłości, wiek powyżej 65 lat, poważne przewlekłe schorzenia współistniejące (w tym RZS), jednoczesne stosowanie innych leków (antykoagulantów, aspiryny, kortykosteroidów), należy zawsze dotaczyć inhibitor pompy protonowej. U pacjentów z większą liczbą czynników ryzyka pozostaje zastosowanie paracetamolu lub tramadolu (terapia przeciwbólowa pozbawiona komponentu przeciwzapalnego).

DIKLOFENAK W TERAPII CHOROÓB REUMATYCZNYCH – ARGUMENTY „ZA”

Diklofenak ze względu na siłę działania przeciwzapalnego nadal jest złotym standardem w badaniach porównawczych nowych terapii przeciwbólowych i przeciwzapalnych. Wykazano m.in., że połączenie diklofenaku z tramadolem w pojedynczej tabletkie (75 mg i 50 mg, 2 razy dziennie) jest skuteczniejsze od klasycznego połączenia paracetamolu z tramadolem (325 mg i 37,5 mg, do 8 tabletek na dobę) [13]. W przypadku zapaleń stawów, których podstawowym objawem jest ból, wykorzystuje się głównie przeciwbólową komponentę działania diklofenaku. Należy jednak pamiętać, że dla reumatologa niezwykle istotny jest przede wszystkim przeciwzapalny efekt działania diklofenaku. Dotyczy to większości układowych chorób tkanki łącznej, ale być może najistotniejsze znaczenie ma w przebiegu spondyloartropatii, w tym zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) [14]. Wykazano, że u pacjentów z ZZSK, szczególnie u chorych z podwyższonymi laboratoryjnymi wykładnikami zapalenia, systematyczne stosowanie NLPZ w ciągu 2 lat przyniosło hamowanie postępu zmian radiologicznych [15]. Efektu tego nie zaobserwowano nawet dla inhibitorów czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor* α – TNF- α). Wiadomo, że kwalifikacja do leczenia biologicznego pacjenta z rozpoznaniem ZZSK opiera się obecnie na konieczności systematycznego leczenia NLPZ w pełnej dawce przez minimum 6 miesięcy. I choć można dyskutować, czy taka terapia jest dobra dla wszystkich pacjentów (zwłaszcza obciążonych kardiologicznie), to jednak w pewnej grupie chorych (relatywnie krótki czas trwania choroby, podwyższone wartości odczynu Bierackiego i białka C-reaktywnego) nie powinna być ona traktowana wyłącznie jako „zło konieczne”.

O ryzyku schorzeń układu sercowo-naczyniowego w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej oraz leczeniu przeciwzapalnym NLPZ trzeba myśleć w związku z wspomnianymi zaleceniami EMA. Do tego problemu można jednak podejść od drugiej strony. Udowodniono, że zapalne choroby tkanki łącznej, w szczególności RZS, łuszczycowe zapalenie stawów i toczeń rumieniowaty układowy, są stanami promującymi rozwój miażdżycy [16]. Obecnie uważa się, że główną przyczyną zgonów

pacjentów chorujących na układowe zapalne choroby tkanki łącznej są choroby układu sercowo-naczyniowego wynikające z przyspieszonego rozwoju miażdżycy. Wykazano także, że odpowiednie leczenie przeciwzapalne lekami modyfikującymi przebieg choroby (zarówno syntetycznymi, jak i biologicznymi) może się przyczynić do zmniejszenia progresji miażdżycy i jej powikłań. Czy podobną zależność można wykazać dla NLPZ, leków o silnym działaniu przeciwzapalnym?

Przynajmniej częściowym potwierdzeniem tej hipotezy mogą być dane z duńskiego badania epidemiologicznego, w którym ocenie poddano 17 320 chorych na RZS oraz 69 280 pacjentów z grupy kontrolnej, stosujących między 1997 a 2009 r. różne NLPZ [17]. Okazało się, że stosowanie diklofenaku w grupie kontrolnej (bez RZS) wiązało się z 58-procentowym zwiększeniem ryzyka wystąpienia zawału serca, udaru czy zgonu z innej przyczyny sercowo-naczyniowej. Dla ibuprofenu i celekoksybu wzrost tego ryzyka wyniósł odpowiednio 54% i 28%. U chorych na RZS wzrost ryzyka wystąpienia ostrego zespołu sercowo-naczyniowego był niższy niż w grupie kontrolnej i dla diklofenaku wyniósł 35%. Autorzy sugerują, że przeciwzapalne działanie NLPZ może pełnić pewną ochronną funkcję w zakresie progresji miażdżycy u chorych na RZS. Nie wolno jednak zapominać, że u pacjentów z rozpoznaną wcześniej, jawną klinicznie miażdżycą tętnic występuje bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe związane z leczeniem NLPZ i w związku z tym zaleca się całkowite zaprzestanie takiej terapii [18].

WNIOSKI – ASPEKT PRAKTYCZNY

Diklofenak pozostaje cennym narzędziem terapeutycznym dla reumatologa w zakresie leczenia przeciwzapalnego zarówno układowych chorób tkanki łącznej, jak i choroby zwyrodnieniowej. Raport EMA dostarcza bardzo istotnej wiedzy dotyczącej kwalifikacji pacjentów do przeciwbólowego i przeciwzapalnego leczenia diklofenakiem. Terapia taka jest przeciwwskazana u chorych po zawału serca i udarze, natomiast preferowana w przypadku podwyższonego ryzyka uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego. U wszystkich pacjentów należy próbować określić profil ryzyka kardiologicznego oraz systematycznie ponawiać taką ocenę. Jako minimum należy przyjąć regularny pomiar ciśnienia tętniczego (podczas każdej wizyty) oraz ocenę profilu lipidowego (raz w roku). Pacjenci z ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych powyżej 10% (kalkulator SCORE, współczynnik „1,5” u niektórych chorych na RZS) powinni być od razu kierowani do dalszej diagnostyki kardiologicznej. Ryzyko poważnych działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz przewodu pokarmowego wzrasta wraz z dawką i długością leczenia diklofenakiem [19]. Podobnie jak w przypadku innych NLPZ trzeba przyjąć zasadę: „najniższa dawka przez jak najkrótszy czas”. Prezentując w sposób humorystyczny rekomendacje EMA oraz ich miejsce w codziennej praktyce reumatologicznej, należałoby stwierdzić, że zamiast zapominać o diklofenaku, należy koniecznie pamiętać o nabyciu do gabinetu dobrego ciśnieniomierza.

PIŚMIENNICTWO

1. www.ema.europa.eu
2. Burmester G, Lanas A, Biasucci L i wsp. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 818-822.
3. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A i wsp. 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.
4. Capone ML, Tacconelli S, Sciulli MG i wsp. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. *Circulation* 2004; 109: 1468-1471.
5. Gargiulo G, Capodanno D, Longo G i wsp. Updates on NSAIDs in patients with and without coronary artery disease: pitfalls, interactions and cardiovascular outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014; 12: 1185-1203.
6. Krum H, Swergold G, Gammaitoni A i wsp. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cardiovasc Ther* 2012; 30: 342-350.
7. Lindhardtsen J, Ahlehoff O, Gislason GH i wsp. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 929-934.
8. www.heartscore.org
9. Perk J, De Backer G, Gohlke H i wsp. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-1701.
10. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D i wsp. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 325-331.
11. Semb AG, Rollefstad S, van Riel P i wsp. Cardiovascular disease assessment in rheumatoid arthritis: a guide to translating knowledge of cardiovascular risk into clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1284-1288.
12. Tielemans MM, Eikendal T, Jansen JB, van Oijen MG. Identification of NSAID users at risk for gastrointestinal complications: a systematic review of current guidelines and consensus agreements. *Drug Saf* 2010; 33: 443-453.
13. Chandanwale AS, Sundar S, Latchoumibady K i wsp. Efficacy and safety profile of combination of tramadol-diclofenac versus tramadol-paracetamol in patients with acute musculoskeletal conditions, postoperative pain, and acute flare of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a Phase III, 5-day open-label study. *J Pain Res* 2014; 7: 455-463.
14. Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis: is there a treatment of choice? *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013; 5: 45-54.
15. Wanders A, Heijde Dv, Landewé R i wsp. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1756-1765.
16. Ogdie A, Yu Y, Haynes K i wsp. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 326-332.
17. Lindhardtsen J, Gislason GH, Jacobsen S i wsp. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1515-1521.
18. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 Suppl 3: S2.
19. Odom DM, Mladi DM, Saag KG i wsp. Relationship between diclofenac dose and risk of gastrointestinal and cardiovascular events: meta-regression based on two systemic literature reviews. *Clin Ther* 2014; 36: 906-917.

DONIESIENIA NAUKOWE

OTYŁOŚĆ SPRZYJA ZACHOROWANIU NA REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW U KOBIET

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to choroba o wieloczynnikowej etiologii. Wśród jej potencjalnych przyczyn wymienia się również otyłość, choć wyniki dotychczasowych badań na ten temat nie są jednoznaczne.

Podstawą teoretyczną wpływu otyłości na wystąpienie zapalenia stawów jest udział tkanki tłuszczowej w regulacji procesów immunologicznych oraz reakcji zapalnej, m.in. poprzez wydzielanie do krwiobiegu cytokin prozapalnych pochodzących z adipocytów oraz sekrecję adipokinin.

W przeprowadzonej analizie wykorzystano dane pochodzące z dwóch prospektywnych badań kohortowych dotyczących populacji pielęgniarek (*Nurses' Health Study – NHS, n = 109 896* i *Nurses' Health Study II – NHSII, n = 108 727*). Informacje dotyczące stylu życia, ekspozycji środowiskowej oraz parametry antropometryczne uzyskiwano z ankiet, które uczestniczki badania wypełniały co dwa lata. Zgodnie z definicją WHO masę ciała oceniano w trzech kategoriach: masa ciała prawidłowa, nad-

waga, otyłość. W badanej grupie odnotowano 1181 zachorowań na RZS (zgodnie z kryteriami ACR z 1987 r.). Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej zauważono trend przemawiający za zwiększeniem ryzyka zachorowania na RZS w grupie kobiet z nadwagą i otyłych (HR 1,37 i HR 1,37, $p = 0,068$). Wśród kobiet, które zachorowały w młodszym wieku, do 55. roku życia, ta zależność była jeszcze większa (HR 1,45 dla kobiet z nadwagą i HR 1,65 dla kobiet otyłych, $p < 0,001$). Związek otyłości z zachorowaniem na RZS obserwowano zarówno dla seropozytywnej, jak i seronegatywnej postaci choroby. Wyniki analizy statystycznej skorygowano pod kątem innych możliwych czynników zakłócających, m.in. palenia papierosów, spożycia alkoholu, aktywności fizycznej.

Źródło: Lu B, Hiraki LT, Sparks JA i wsp. *Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. Ann Rheum Dis 2014; 73(11): 1914-22.*

REGULARNA AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA PRZED ZACHOROWANIEM NA REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW WPŁYWA NA ŁAGODNIEJSZY PRZEBIEG CHOROBY

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej potwierdzają pozytywne oddziaływanie aktywności fizycznej w przewlekłym procesie zapalnym stawów. Aktywność fizyczna przed zachorowaniem na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) może mieć wpływ na łagodniejszy przebieg choroby.

Aktywność fizyczna ma istotny wpływ na ogólny stan zdrowia człowieka. W prezentowanym kontekście powinna być ona rozumiana nie tylko jako uprawianie sportu, lecz także jako element dnia codziennego, stylu życia. Uwzględnia się zatem różne intensywności aktywności fizycznej. Początkowo uważano, że aktywność fizyczna jest niekorzystna dla chorych na RZS, tymczasem przeprowadzone badania interwencyjne dowiodły jednoznacznie, iż aktywność fizyczna u tych osób jest bezpieczna, a co więcej – korzystnie wpływa na przebieg choroby. Aktywność fizyczna działa poprzez różne ścieżki patomechanizmu RZS, obniżając parametry stanu zapalnego. Celem badania było określenie, czy regularna aktywność

fizyczna przed zachorowaniem na RZS ma wpływ na późniejszy przebieg choroby. Wykorzystano dane z populacyjnego badania przeprowadzonego w Szwecji (EIRA, $n = 671$). Aktywność fizyczna była oceniana na podstawie kwestionariusza w skali 4-stopniowej oraz w skali dichotomicznej (aktywny/nieaktywny) w okresie 5 lat przed rozpoznaniem choroby. Wykazano, że im większa była aktywność fizyczna pacjentów przed zachorowaniem, tym mniejsze było ryzyko uzyskania wyników aktywności choroby w chwili rozpoznania powyżej średniej. Regularna aktywność fizyczna wiązała się z 42-procentowym zmniejszeniem ryzyka uzyskania wartości DAS 28 powyżej średniej. Podobne wyniki uzyskano dla oceny aktywności choroby przez lekarza oraz dla natężenia bólu ocenianego przez pacjenta (wizualna analogowa skala oceny bólu – VAS-pain).

Źródło: Sandberg ME, Wedrén S, Klareskog L i wsp. *Patients with regular physical activity before onset of rheumatoid arthritis present with milder disease. Ann Rheum Dis 2014; 73(8): 1541-4.*

CHOROBA ZWYRODNINIOWA RĄK A ŚMIERTELNOŚĆ I RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Chorobę zwyrodnieniową oraz choroby układu krążenia łączą wspólne czynniki ryzyka, takie jak: zaburzenia metaboliczne, unieruchomienie, stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz stan zapalny.

Choroba zwyrodnieniowa rąk (ChZR) nie jest przyczyną unieruchomienia (w odróżnieniu od choroby zwyrodnieniowej kolana lub biodra), być może zatem lepiej koreluje z występowaniem miażdżycy naczyń. Wyniki dotychczasowych obserwacji dotyczących ChZR i chorób układu krążenia nie są jednoznaczne. Celem przeprowadzonego badania była ocena związku między ChZR a śmiertelnością oraz ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych na podstawie długoterminowej obserwacji w badaniu kohortowym *Framingham Heart Study*.

W przeprowadzonej analizie statystycznej uwzględniono dane 1348 osób w wieku 50–75 lat, mediana wieku badanych to 62,2 roku, 53,8% stanowiły kobiety. U 540 (40,1%) osób stwierdzono zmiany radiologiczne typowe dla choroby zwyrodnieniowej, ale nie występował u nich ból stawów (radiologiczna ChZR), u 186 (13,8%) osób obecne były jednocześnie zmiany zwyrodnieniowe w badaniu radiologicznym i objawy bólowe zajętych stawów (objawowa ChZR). W badaniu uwzględniono wszystkie

zgony (niezależnie od przyczyny) oraz występowanie choroby naczyń wieńcowych, zastoinowej niewydolności serca i niedokrwiennego udaru mózgu. Wzięto pod uwagę również inne czynniki mogące mieć wpływ na zakłócenie wyniku analizy statystycznej: czynniki metaboliczne, stosowane leki oraz używki (papierosy, alkohol). W obliczeniach wykorzystano model proporcjonalnego ryzyka Coxa. W badanej grupie nie wykazano związku między ChZR i śmiertelnością. W grupie osób z chorobą zwyrodnieniową (zarówno objawową, jak i bezobjawową) ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych nie było wyższe, natomiast występowanie objawowej ChZR było związane ze zwiększeniem ryzyka choroby naczyniowej serca (choroba naczyń wieńcowych lub niewydolność serca, HR 2,26, 95% CI). Zależność tę potwierdzono również po skorygowaniu czynnika ryzyka o takie zmienne, jak ból kończyny dolnej oraz niepełnosprawność fizyczna. Autorzy badania sugerują, że obecność bólu może być klinicznym wykładnikiem stanu zapalnego, który przyczynia się do występowania zmian naczyniowych.

Źródło: Haugen IK, Ramachandran VS, Misra D. Hand osteoarthritis in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease: data from the Framingham Heart Study. Ann Rheum Dis 2015; 74(1): 74-81.