

¹Zavod za kardiovaskularne bolesti ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

²Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI I KARDIOVASKULARNI RIZIK

NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND THE RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Anita Jukić¹ ♦ Dušanka Martinović Kaliterna² ♦ Mislav Radić²

Sažetak

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR) su široka skupina lijekova čije se djelovanje temelji na blokadi oba izoenzima ciklooksigenaze (ciklooksigenaza-1 [COX-1] i ciklooksigenaza-2 [COX-2]), ključnog enzima u sintezi prostaglandina. Iako je primjena selektivnih inhibitora koksiba značajno smanjila gastrointestinalne nuspojave, zamijećen je povećan broj kardiovaskularnih incidenata. Selektivnom inhibicijom COX-2 dolazi do narušava-

nja ravnoteže između tromboksana A2 i antitrombotskih prostaciklina. Uslijed smanjene sinteze prostaciklina koji ima vazodilatatoran učinak na krvnu žilu i antiagregacijski učinak na trombocite, potisnuti su zaštitni učinci na aterosklerotski plak. Brojnim studijama potvrđeno je da svi nesteroidni antireumatici povećavaju kardiovaskularni rizik ali je uputan poseban oprez u izboru selektivnih NSAR u liječenju bolesnika s rizikom bolesti srca.

Ključne riječi

nesteroidni protuupalni lijekovi, ciklooksigenaza, prostaciklini, kardiovaskularni rizik

Summary

Non-steroidal anti-inflammatory drugs act as non-selective inhibitors of the enzyme cyclooxygenase (catalyzes the formation of prostaglandins), inhibiting both the cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) isoenzymes. Selective COX-2 inhibitors have reduced gastrointestinal related adverse events but increased the risk of cardiovascular diseases. Selective COX-2 inhibitors may tip the natural balance between prothrombotic

thromboxane A2 and antithrombotic prostacyclin potentially increasing the possibility of a thrombotic cardiovascular event. Decreased prostacycline synthesis, a vasodilator and modulator of platelet activation, contributing to platelet aggregation and vasoconstriction. Some studies have suggested that NSAID increase the risk of cardiovascular events and for patients at high cardiovascular risk we should use them with great caution.

Keywords

non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase, prostacycline, cardiovascular risk

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR) se sve više rabe ne samo u upalnim reumatskim bolestima, već i za liječenje degenerativnih bolesti lokomotornog sustava, vrućice i boli (1). Od brojnih nuspojava; gastrointestinalne se smatraju učestalim i relativno životno ugrožavajući (2). Ipak zadnjih desetak godina brojne studije upućuju na izrazito povećanje broja kardiovaskularnih događanja tijekom terapije nesteroidnim antireumaticima (3). NSAR ostvaruju svoj učinak putem enzima ci-

klooksigenaze, koji utiču na sintezu prostaglandina, koji nastaju iz arahidonske kiseline u staničnim membranama (4). NSAR inhibiraju enzim ciklooksigenazu, koji postoji u dva izomerna oblika (4). Ciklooksigenaza tip 1 (COX-1), naziva se i *konstitutivnom* zbog prisutnosti u većini tkiva i fiziološkog učinka nastalih prostaglandina. Ciklooksigenaza tip 2 (COX-2), ili *inducibilna* u konstitutivnoj ulozi prisutna je u manjem broju organa, ali se zato njena aktivnost značajno povećava u upali.

mr.sc. Mislav Radić, dr.med.
Šižgoričeva 20/II ♦ 21000 Split ♦ e-mail: mislavradic@gmail.com

Na osnovu blokiranja pojedinih ciklooksigenaza razlikujemo neselektivne nesteroidne antireumatike i COX-2 selektivne nesteroidne antireumatike (koksibi) (1).

Djelovanjem lijeka iz skupine neselektivnih NSAR dolazi do inhibicije oba oblika ciklooksigenaze, ali i unutar te skupine lijekova postoji skala selektivnosti prema pojedinoj ciklooksigenazi. Određeni lijekovi su više COX-1 selektivni, a drugi su više selektivni prema COX-2, te su slični selektivnim NSAR (diklofenak, meloksikam) (1).

Pri upotrebi selektivnih NSAR očuvana je aktivnost COX-1 što ostvaruje manji broj gastrointestinalnih nuspojava (sinteza upalnih medijatora uslijed aktivnosti COX-2 je ciljano smanjena). Klinička primjena selektivnih NSAR zadnjih desetak godina je značajno smanjila broj gastrointestinalnih nuspojava (5,6).

Ali se usporedno uočava povećan broj *kardiovaskularnih incidenata* koji se povezuju s uzimanjem selektivnih nesteroidnih antireumatika (7).

Nameću se dva pitanja: 1. da li se pri uzimanju lijeka iz skupine neselektivnih nesteroidnih antireumatika povećava kardiovaskularni rizik? i 2. postoje li u skupini selektivnih nesteroidnih antireumatika lijek zadovoljavajućeg sigurnosnog profila u odnosu na *kardiovaskularna događanja*.

Nepovoljan učinak NSAR-a na kardiovaskularni sustav odražava se u povećanju broja tromboembolijskih događanja (infarkt miokarda, ishemični cerebrovaskularni insult), poticanju arterijske hipertenzije te u otežanoj regulaciji iste, u javljanju perifernih edema što u konačnici vodi ka srčanoj dekompenzaciji (8).

Kardiovaskularni rizik pri primjeni NSAR-a objašnjava se putem nekoliko patomehanizama, koji se nadovezuju i isprepliću (9). Rizik tromboembolijskih zbivanja većim dijelom je posljedica poremećaja ravnoteže u sintezi prostaciklina i tromboksana, koji imaju suprotan učinak na endotel. Prostaciklin nastaje u stanicama endotela djelovanjem COX-2 i ima vazodilatatorni učinak na krvnu žilu i antiagregacijski učinak na trombocite, dok tromboksan A2 nastaje u trombocitima (koji isključivo imaju COX-1), stvaranje je potaknuto COX-1, učinak je vazokonstriktorski i proagregacijski. Selektivnom inhibicijom enzima COX-2 dolazi do relativnog porasta produkta COX-1, tj. tromboksana A2 i do protrombotskog učinka lijeka. Pored toga potisnute su i ostale zaštitne funkcije prostaciklina u patogenezi aterosklerotskog plaka, uslijed smanjene sinteze prostaciklina, što također doprinosi razvoju tromboembolijskog incidenta. Nadalje poznat je vazodilatacijski učinak prostaciklina koji se odražava u smanjuju ukupne vaskularne rezistencije a samim tim i sistemskog arterijskog tlaka. Inhibicijom sinteze prostaglandina E2, koji djeluje vazodilatatorno na bubrežnu aferentnu arteriolu, smanjuje se perfuzija bubrega s posljedičnom re-

tencijom natrija i vode. U tom slijedu dolazi do porasta sistemskog krvnog tlaka, nastanka edema i srčane dekompenzacije. Smanjenjem aktivnosti COX-2 smanjuje se i zaštitni učinak ovog enzima u ishemiji i infarktu miokarda (smanjenje zone infarkta) te stjenka ventrikla postaje tanja i podložnija rupturi.

U brojnim studijama prati se učinak neselektivnih i selektivnih NSAR. Praćenjem gastrointestinalnih nuspojava već je u VIGOR studiji (6) zamijećen povećan broj kardiovaskularnih događanja u skupini koja je primala rofekoksib u odnosu na skupinu koja je liječena naproksenom. To se pokušalo objasniti navodnim kardioprotektivnim učinkom naproksena ali bez čvrstih dokaza. Tijekom APPROVe studije (12) zamijećen je povećan broj kardiovaskularnih incidenata u skupini koja je liječena rofekoksibom u odnosu na kontrolnu placebo skupinu; alarmiran je FDA te je lijek povučen sa tržišta.

Iste godine uočava se povećan broj postoperativnih kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika nakon operacije aortokoronarnih prenosnica, koji su liječeni selektivnim NSAR (valdekoksisib, parekoksisib) te se zabranjuje korištenje svih NSAR u liječenju postoperativne boli nakon ove operacije.

Slijede brojne opservacijske studije, koje prate uzimanje svih NSAR u općoj populaciji i u skupinama bolesnika s već poznatim povećanim kardiovaskularnim rizikom. McGettingan i suradnici (7) su analizom većeg broja opservacijskih studija uočili povećan kardiovaskularni rizik i kod uzimanja neselektivnih antireumatika kao što su diklofenak, indometacin i meloksikam. Danski autor Gislason i suradnici su u dvije opservacijske studije pratili učinak NSAR u ciljanim skupinama srčanih bolesnika. U prvoj studiji (11) praćeni su bolesnici nakon prve hospitalizacije zbog infarkta miokarda, a u drugoj (12) bolesnici nakon prve hospitalizacije zbog srčane dekompenzacije. Rezultati obje studije su pokazali da NSAR povećavaju rizik kardiovaskularnog incidenta u bolesnika s preegzistirajućom kardiovaskularnom bolesti. U velikim dozama svi nesteroidni antireumatici povećavaju kardiovaskularni rizik, u nižim dozama kardiovaskularni rizik korelira s većom selektivnošću za COX-2.

U tijeku je prospektivna studija PRECISION, koja prati oboljele od reumatoidnog artritisa ili osteoartritisa s preegzistirajućom kardiovaskularnom bolesti ili s povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularne bolesti. Prati se učinak selektivnog NSAR (celekoksisib) i dva neselektivna NSAR (naproksen i ibuprofen) na tijek reumatske bolesti i kardiovaskularna zbivanja.

Slijedom dosadašnjih istraživanja u SAD svi su NSAR 2005. godine označeni kao lijekovi koji povećavaju kardiovaskularni rizik, a 2007. godine su date smjernice za liječenje mišićnokoštane boli s preporukom postupnog titriranja lijeka te se pri primjeni NSAR

preporuča praćenje krvnog tlaka, pojave otekline, praćenje bubrežne funkcije i oštećenja gastrointestinalnog sustava (9). U slučaju procjene povećanog rizika trombotskog incidenta potrebno je u terapiju uvesti i acetylsalicylic acid.

U Hrvatskoj su nesteroidni antireumatici lako dostupni lijekovi, koje bolesnik može dobiti bez recepta, a svijest o njihovim nuspojavama u općoj populaciji nije dostatna. U skladu s navedenim spoznajama nedvojbeno je da kod već postojeće srčane bolesti, arterijske hiper-

tenzije i ostalih čimbenika rizika srčane bolesti uzimanje pojedinih (ako ne i svih) nesteroidnih antireumatika dodatno povećava kardiovaskularni rizik. Odluka o izboru lijeka donosi se na osnovu procjene očekivanog dobrog učinka i mogućih nepovoljnih ishoda. U svakom slučaju dužinu liječenja kao i dozu lijeka treba uredno kontrolirati. Ako se NSAR uvode u terapiju bolesnicima s kardiovaskularnim rizikom, valja birati manje selektivan za COX-2, u što manjoj dozi i što kraćem intervalu, uz redovito praćenje naznaka kardiovaskularne bolesti.

Literatura

1. Green GA. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone* 2001;3:50-60.
2. Garcia Rodriguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology* 2007;132:498-506.
3. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006;116:4-15.
4. Vane JR. Towards a better aspirin. *Nature* 1994;367:215-6.
5. 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;284:1247-1255.
6. Bombardier C, Laine L, Reicin A. i sur. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
7. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systemic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296:1633-1644.
8. White WB. Cardiovascular Effects of the Cyclooxygenase Inhibitors. *Hypertension* 2007;49:408-418.
9. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007;115:1634-1642.
10. Brealier RS, Sandler RS, Quan H. i sur. Adenomatous Polyp prevention on Vioxx (APPROVe) trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2006;355:221.
11. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Buch P, Friberg J, Schramm TK, Abildstrom SZ, Kober L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113:2906-2913.
12. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ. i sur. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2009;169:141-149.