

НЕСТЕРОИДНИ ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СРЕДСТВА И СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК

И. ГРУЕВ И А. ТОНЧЕВА

НМТБ” Цар Борис III”, Клиника по вътрешни болести

NSAIDs AND CARDIOVASCULAR RISK

I. GRUEV AND A. TONCHEVA

NMTH "Tzar Boris III", Department of Internal Medicine

Резюме. Застаряването на популацията в икономически развитите страни превърна ставните заболявания и хроничната болка в едни от основните предизвикателства пред медицинската практика. Най-широко използваните медикаменти за борба с тези проблеми са нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС). През последното десетилетие обаче се натрупа редица доказателства за това, че НСПВС водят до повишаване на сърдечно-съдовата болестност и смъртност. Целта на настоящия обзор е да предостави най-съвременна информация по въпроса за сърдечно-съдовия риск при употребата на НСПВС.

Ключови думи: НСПВС, COX-2 инхибитори, сърдечно-съдов риск, миокарден инфаркт, мозъчен инсулт

Summary. The chronic pain causes one of the most serious medical problems among the aging population of the economically developed countries. That is why the NSAIDs are very extensively used. During the last decade, a growing concern about their cardiovascular safety occurred. The aim of this review is to show the up-to-date information about NSAIDs and cardiovascular risk.

Key words: NSAID, COX2- inhibitors, cardiovascular risk, myocardial infarction, stroke

Прогресивното застаряване на популацията в икономически развитите страни превърна ставните заболявания и хроничната болка в едни от основните предизвикателства пред медицинската практика. Най-широко използваните медикаменти за борба с тези проблеми са нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС). Употребата им е толкова масова поради техния отчетлив ефект върху симптоматиката, както и поради факта, че в редица страни те се продават без рецепта.

През последното десетилетие обаче се натрупа редица доказателства, че НСПВС (и особено тяхната продължителна употреба) водят до повишаване на сърдечно-съдовата болестност и смъртност [1, 2].

Традиционните НСПВС инхибират и двете изоформи на ензима циклооксигеназа (COX), отговорен за първата стъпка от конверсията на арахидоновата киселина в различни простагландини, тромбокساني и левкотриени [3]. Противовъзпалителният и болкоуспокояващият им ефект се дължат на потискането на простагландиновия синтез, медиран от циклооксигеназа-2 (COX-2), в местата на тъканна увреда. Добре известните гастроинтестинални странични ефекти на НСПВС пък се дължат на потискането на простагландиновия синтез, медиран от циклооксигеназа 1 (COX-1), в стомашно-чревната лигавица. Ето защо създаването на селективните COX-2 инхибитори беше посрещнато с огромен ентузиазъм и техните първи

представители Celecoxib и Rofecoxib се превърнаха в най-предписваните НСПВС. Този ентузиазъм беше бързо охладен поради негативните сърдечно-съдови ефекти на тези медикаменти и дори през 2004 г. Rofecoxib беше изтеглен от световните пазари.

Тревожните факти бяха обяснени с хипотезата, че селективната COX-2 инхибиция води до потискане на синтеза на простаглицлини от ендотелните клетки. Това повишава нивата на тромбоксан A2, чийто синтез се медира от COX-1. На фона на загубените антиагрегантни и съдоразширяващи ефекти на простаглицлините, относителният излишък на тромбоксан A2 води до повишаване на вазоконстрикцията, тромбоцитната агрегация и в крайна сметка на риска от тромбози, както и до повишена задръжка на натрий и вода, която от своя страна влошава симптомите на сърдечна и бъбречна недостатъчност и повишава артериалното налягане. Загубата на COX-2 ъпрегулацията води и до увеличаване на размера на некротичната и ремоделираната зона при миокарден инфаркт и исхемия [4, 5, 24].

Първите тревожни сигнали са получени още през 1998 г. преди официалното одобрение на Rofecoxib от Американската агенция по лекарствата и храните (FDA). 6-седмично проучване с този медикамент показва увеличаване на тромботичните инциденти в сравнение с плацебо [6]. Малко по-късно през 1999 г. проучването VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) докладва 50% редукция на сериозните гастроинтестинални събития при лечение с 50 mg Rofecoxib, сравнен с 1000 mg Naproxen дневно, но за сметка на петкратно нарастване на сърдечно-съдовите нежелани събития [7]. През 2000 г. е проведено проучване с Celecoxib при болест на Алцхаймер, което също показва повишаване на кардиоваскуларния риск, но резултатите са публикувани едва през 2005 г. [8]. И така се стига до споменатото вече изтегляне на Rofecoxib от пазара през 2004 г., след като проучването Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) показва двукратно нарастване на кардиоваскуларния риск при прилагане на 25 mg Rofecoxib дневно, сравнен с плацебо [9]. Подобни резултати са получени и от проучване с Celecoxib за про-

филактика на аденоматозни полипи [10]. В резултат на натрупващите се данни, че Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib и вероятно Naproxen могат да увеличат опасността от миокарден инфаркт [9, 10, 11, 12], през февруари 2005 г. FDA за първи път официално обявява всички селективни COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС за медикаменти, увеличаващи кардиоваскуларния риск [13]. Европейската агенция по лекарствата излиза с подобни становища по отношение на COX-2 инхибиторите през юни 2005 г. [14] и по отношение на неселективните НСПВС – през август 2005 г. [15].

Трябва да отбележим, че първоначалните анализи на APPROVe сочат, че рискът нараства едва след 18-месечна употреба, но през 2006 г. е публикуван коригиран анализ, според който рискът започва да се увеличава от самото начало на употребата на медикамента [16]. Това твърдение се потвърждава и от наскоро публикувано (2011 г.) датско проучване, ръководено от Dr Anne-Marrie Olsen, което стига до извода, че дори краткотрайният прием на НСПВС води до сигнификантно повишаване на сърдечно-съдовия риск [17].

На фона на препоръките на FDA и на нарастващото обществено напрежение в средата на първото десетилетие от новия век започва публикуването на серия от метаанализи по темата НСПВС и кардиоваскуларен риск.

През 2006 г. Zhang и сътр. публикуват анализ на 114 клинични проучвания, обхващащи 116 094 пациенти, който показва, че употребата на Rofecoxib води до повишен риск от периферни отоци, бъбречна дисфункция и сърдечни аритмии [18].

През същата година е публикуван систематичният обзор на Mc Gettigan и Henry [2], установяващ, че освен познатите селективни COX-2 инхибитори Rofecoxib и Celecoxib, сърдечно-съдовия риск повишават и по-малко селективните НСПВС – Meloxicam, Diclofenac, Piroxicam, Ibuprofen, Indomethacin. Ефектът на Naproxen е установен като неутрален, но проучването доказва, че този препарат не е кардиопротективен. Подобни резултати (особено по отношение на миокардния инфаркт) дават и анализите на

Andersohn и сътр. [19], Brophy и сътр. [20], Gislason и сътр. [21], Helin и сътр. [22], Juni и сътр. [23] и Graham [1], проведени по същото време.

Натрупването на тези факти принуждава през 2007 г. Американската асоциация по сърдечни заболявания (АНА) да излезе със специално становище по отношение на НСПВС и повишения сърдечно-съдов риск, както и да предложи първите конкретни препоръки за повишено внимание и ограничаване на приложението им [24].

Съвсем наскоро – през януари 2011 г. Dr Sven Trelle и сътр. от Швейцария публикуват нов метаанализ, обхващащ 31 проучвания и 116 429 пациенти, приемащи Celecoxib, Rofecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen или плацебо [25]. Изследователите установяват повишен риск от инфаркт, инсулт и сърдечно-съдова смъртност при приложението на тези НСПВС, като най-нисък е рискът при Naproxen, но и при него се наблюдава 1,76-кратно нарастване на мозъчните инсулти (табл. 1).

Таблица 1. Релативен риск (95% доверителен интервал) на НСПВС за сърдечно-съдовите събития (по Trelle и сътр.)

НСПВС	Миокарден инфаркт	Мозъчен инсулт	Сърдечно-съдова смърт
Naproxen	0.82 (0.37-1.67)	1.76 (0.91- 3.33)	0.98 (0.41-2.37)
Ibuprofen	1.61 (0.50-5.77)	3.36 (1.00-11.60)	2.39 (0.69-8.64)
Diclofenac	0.82 (0.29-2.20)	2.86 (1.09-8.36)	3.98 (1.48-12.70)
Celecoxib	1.35 (0.71-2.72)	1.12 (0.60-2.06)	2.07 (0.98-4.55)
Etoricoxib	0.75 (0.23-2.39)	2.67 (0.82-8.72)	4.07 (1.23-15.70)
Rofecoxib	2.12 (1.26-3.56)	1.07 (0.60-1.82)	1.58 (0.88-2.84)
Lumiracoxib	2.00 (0.71-6.21)	2.81 (1.05-7.48)	1.89 (0.64-7.09)

След всичко казано дотук изниква логичният въпрос – *Какво да се прави?*

Всички автори посочват употребата на възможно най-малки дози НСПВС за възможно най-кратък срок като основен принцип на приложението им, за да се избегнат и минимализират нежеланите сърдечно-съдови странични ефекти [1, 2, 17, 24, 25].

Препоръките на АНА [24] предлагат стъпаловиден подход при облекчаване на мускулно-скелетните симптоми при пациенти с известни сърдечно-съдови заболявания или рискови фактори за ИБС:

1. На първо стъпало трябва да се опитат нефармакологични средства – покой, физикална терапия, терапия със затопляне или охлаждане.

2. Ако симптомите не се облекчат, като първа линия на медикаментозната терапия се предлагат Acetaminophen, Aspirin (във възможно най-малки дози) и дори кратки курсове с наркотични аналгетици, като Tramadol. Важно е да се отбележи, че и Acetaminophen, прилаган в големи дози, крие риск от хепатотоксичност.

3. При неповлияване от тези „по-ниско рискови“ медикаменти се препоръчва приложение на НСПВС, като на предна линия са COX-2 неселективните агенти, следвани от тези с частична COX-2 селективност и на последно място са селективните COX-2 инхибитори. Изрично е посочено, че НСПВС трябва да се прилагат при пациентите с най-малък сърдечно-съдов риск и във възможно най-ниски дози. Когато е неизбежно приложението им при високорискови пациенти, те трябва да се прилагат заедно с малки дози аспирин (80 mg) и блокер на протонната помпа. Важно е да се отбележи, че Ibuprofen намалява ефекта на малките дози аспирин и комбинацията им трябва да се избягва или двата медикамента да се приемат през големи интервали [24].

4. При всички пациенти, приемащи НСПВС, трябва да се мониторира артериалното налягане, наличието на отоци и показателите на бъбречната функция, както и признаците за гастроинтестинално кървене. При влошаване на всеки един от тези показатели трябва да се намали дозата на НСПВС или медикаментът от тази група да

се спре и да се замени с лекарство от друг клас или немедикаментозен прием.

В заключение трябва да кажем, че много автори посочват Наргохен (за предпочитане в комбинация с блокер на протонната помпа за предпазване от гастроинтестиналните усложнения) като най-ниско рисков по отношение на страничните сърдечно-съдови ефекти [1, 2, 24, 25]. Тази теза се нуждае от потвърждаване в големи целенасочени рандомизирани проучвания.

Библиография:

1. Graham, D. COX-2 inhibitors, other NSAIDs, and cardiovascular risk. – JAMA, **296**, 2006, № 13, 1653-1656.
2. McGettigan, P. et D. Henry. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase. – JAMA, **296**, 2006, № 13, 1633-1644.
3. FitzGerald, G. A. et C. Patrono. The coxibs, selective inhibitors of cyclo-oxygenase-2. – N. Engl. J. Med., **345**, 2001, 433-442.
4. McAdam, B. F. et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **96**, 1999, 272-277.
5. Hawkey, C. J. COX-2 inhibitors. – Lancet, **353**, 1999, 307-314.
6. Food and Drug Administration. Medical officer review: Vioxx (rofecoxib) NDA 21-042 (capsules) and 21-052 (oral solution). 20 May, 1999.
7. Bombardier, C. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. – N. Engl. J. Med., **343**, 2000, 1520-1528.
8. Pfizer Inc. A double blind, randomized, placebo-controlled, comparative study of celecoxib (SC-58635) for the inhibition of progression of Alzheimer's disease. – http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_76_0.pdf. Accessed August 20, 2006.
9. Bresalier, R. S. et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. – N. Engl. J. Med., **352**, 2005, 1092-1102.
10. Solomon, S. D. et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. – N. Engl. J. Med., **352**, 2005, 1071-1080.
11. Nussmeier, N. A. et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. – N. Engl. J. Med., **352**, 2005, 1081-1091.
12. Harris, G. Study links fourth painkiller to increase in heart problems. – New York Times. December **21**, 2004, A1.
13. Food and Drug Administration. Food and Drug Administration joint meeting of the Arthritis Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee: transcripts and background materials [February 16-18, 2005]. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder05.html#DrugSafetyRiskMgmt>. Accessed August 6, 2006.
14. European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors [press release]. London, UK: European Medicines Agency; June 27, 2005.
15. European Medicines Agency press release on the cardiovascular safety of non-selective NSAIDs [press release]. London, UK: European Medicines Agency; August 2, 2005.
16. Merck and Co Inc. Merck corrects description of a statistical method used in APPROVe study [news release; May 30, 2006]. http://www.merck.com/newsroom/press_releases/corporate/2006_0530.html. Accessed August 6, 2006.
17. Olsen, A. M. et al. Even short-term NSAID use associated with cardiovascular events. – Journal Watch Cardiology, 2011, 2011:5.
18. Zhang, J. J., E. L. Ding et Y. Song. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: a class-wide meta-analysis. – JAMA, **296**, 2006, № 13, 1619-1632.
19. Andersohn, F., S. Suissa et E. Garbe. Use of first- and second-generation cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. – Circulation, **113**, 2006, 1950-1957.
20. Brophy, J., L. Lévesque et B. Zhang. The coronary risk of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in subjects with a previous myocardial infarction. – Heart, **93**, 2007, 189-194.
21. Gislason, G. H. et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. – Circulation, **113**, 2006, 2906-2913.
22. Helin-Salmivaara, A. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. – Eur. Heart J., **27**, 2006, № 14, 1657-1663.
23. Juni, P. et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. – Lancet, **364**, 2004, 2021-2029.
24. Antman, E. et al. AHA Scientific statements use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. – Circulation, **115**, 2007, 1634-1642.
25. Trelle, S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. – BMJ, **342**, 2011, 7086.

Постъпила – 16.09.2011 г.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р И. Груев
Клиника по вътрешни болести
НМТБ „Цар Борис III“
бул. „Княгиня М. Луиза“ № 108
1233 София

✉ Address for correspondence:

I. Gruev, M.D.
Department of Internal Disease
NMTH "Tzar Boris III"
108, Knyaginya M. Luiza, blv.
1233 Sofia