

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamine südame-veresoonkonnahaiguse riskiga patsientidel

Alar Irs^{1, 2, 3}

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid on üks enam kasutatud ravimirühmi tänu tõhusale valuvaigistavale, põletikuvastasele ja palavikku vähendavale toimele. Üldjuhul hästi talutavad, on nende ravimite puhul siiski vaja hoolikalt hinnata patsiendi kõrvaltoimeriski. Kõik selle rühma ravimid võivad tekitada südames-veresoonkonnas kõrvaltoimeid, mille sagedus erineb ravimite oluliselt, mistõttu tuleb seda ravimi valikul kindlasti arvestada.

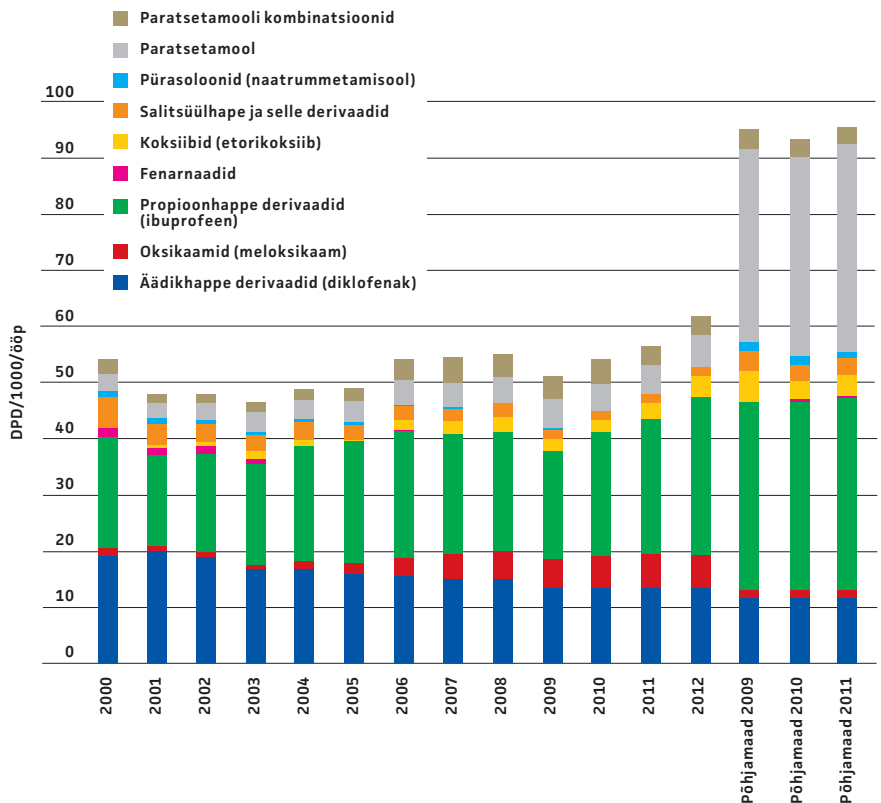
Eestis kasutab mittesteroidset põletikuvastast ravimit (MSPVR) ligikaudu 4% inimestest (vt joonis 1) ja kardioprotektiivses annuses atsetüülsalitsüülhapet 6,5% inimestest. Mõistagi ei jaotu see rahvastikus ühtlaselt, vaid on nooremas eärühmas harvem ja vanemas sagedasem. MSPVRide rühm on heterogeenne nii struktuuri kui ka farmakoloogiliste nüansside poolest ning seda on täpsemalt Eesti Arstis varem kirjeldatud (1). Kuigi kõigi nende ravimite põletikuvastase toime mehhanism on sarnane (põletikku soodustavate ainete sünteesi pidurdamine tsüklooksügenaasi (COX) aktiivsuse mõjutamise kaudu), erineb nende selektiivsus tsüklooksügenaasi isovormide COX-1

ja COX-2 suhtes, poolväärtusaeg jt parameetrid.

Uute, COX-2 suhtes selektiivsete MSPVRide kasutusele võtmise eelsetes ja järgsetes suurtes kliinilistes uuringutes nähtud südame-veresoonkonna kõrvaltoimete suure sageduse tõttu on viimasel 6–7 aastal põhjalikult hinnatud ka vanemate MSPV-ravimite kardiovaskulaarset ohutust.

MSPVRide aterotrombootiline toime

Lisaks varem teada olnud neerude funktsiooni mõjutava toime tõttu tekkivale vedelikupeetusele (mille tagajärjeks hüpertensioon ja südamepuudulikkuse süvenemine) ning hüpertensiooniravimite toime vähenemisele, leiti MSPVRidel, mis on selektiivsemad COX-2 suhtes, aterotrombootiliste kõrvaltoimete suure-



Joonis 1. Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamine Eestis ja Põhjaosas (määratud päevadoosides 1000 inimese kohta päevas, DDP/1000/p öö). Põhjaosa näitaja on Soome, Rootsi, Taani, Norra ja Islandi keskmine. Ravimirühma juures on toodud Eestis levinuim selle rühma toimeaine. Eestit iseloomustab parasetamooli vähenemine ning oksikaamide suur ja kasvav kasutamine. Koksiibide osakaal kogukasutusest on Eestis ja Põhjaosas sarnane.

¹ Ravimiamet,
² TÜ kliinilise farmakoloogia õppetool,
³ TÜ Kliinikumi südamekliinik

Kirjavahetajaautor:
 Alar Irs
 alar.irs@ut.ee

Võtmesõnad:
 mittesteroidsed põletikuvastased ravimid,
 südame-veresoonkonnahaigused, ravimite
 kõrvaltoimed

nenud risk (2). COX-2 inhibeermise tõttu väheneb prostatsükliini süntees endoteelis. Prostatsükliinil on vasodilateeriv ja trombotsüütide agregatsiooni pidurdav toime. Kuna nende ravimite mõjul COX-1 aktiivsus oluliselt ei muutu, jääb mõjutamata agregatsiooni amplifikaatori tromboksaani süntees ja tekib regulatsiooni tasakaalu häire, mis viib tromboosiohu suurenemiseni (3). Selektiivsus COX-2 suhtes ei ole omane ainult uutele MSPV-ravimitele, näiteks ei erine nimesuliidi ja diklofenaki selektiivsus selle ensüümi aktiivsuse pärssimisel suurt koksiibide omast (4).

Juhuslikustatud kliiniliste uuringute andmed on üldistatud kahes erineva meetodikaga tehtud metaanalüüsis, mille tulemusel jõuti sarnase järelduseni. Esimene metaanalüüs (5) põhines aastatel 1966–2005 korraldatud uuringutel, kuhu oli kaasatud südame-veresoonkonnahaiguste (SVH) suhteliselt väikse riskiga patsiente. Metaanalüüsiga tuvastati, et selektiivsete COX-2 inhibiitorite kasutajate raske vaskulaarse kõrvaltoime (müokardiinfarkt (MI), insult või surm vaskulaarsel põhjusel) suhteline risk suurenes platseeboga võrreldes 42% (0,9 vs. 1,2% aastas; suhteline risk RR 1,42; 95% usaldusvahemik (uv) 1,13 kuni 1,78) ja seda peamiselt MI sagenemise arvel (0,3 vs. 0,6% aastas; RR 1,86; 95% uv 1,33–2,59). COX-2 inhibiitorite ja teiste MSPVRide kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed ei erinenud, välja arvatud naprokseeni puhul, millega võrreldes oli koksiibide suhteline risk 1,57 korda suurem (95% uv 1,21–2,03).

Hilisemasse võrgustikmetaanalüüsi (6) kaasati kuni 2009. aastani avaldatud juhuslikustatud uuringute tulemused. Selgus, et naprokseeni, diklofenaki ja etorikoksiibi MI sagedust suurendava toime kohta puudub veenev kinnitus, kuid kõik MSPVRid suurendasid insuldiriski ja kardiovaskulaarhaiguse põhjustatud surma riski (suurim risk kaasnes etorikoksiibi

ja diklofenaki kasutamisega, RR platseeboga võrreldes oli vastavalt 4,07 (95% uv 1,23–15,7) ja 3,98 (95% uv 1,48–12,7).

Vaatlusuuringute tulemused on samuti summeeritud metaanalüüsis (7), millest järeldati, et naprokseeni ja väikeses annuses (kuni 1200 mg päevas) ibuprofeeni kasutamisega ei kaasne MI ja kardiovaskulaarhaiguse põhjustatud surma riski suurenemist, ibuprofeeni suurem annus ja kõik teised enam kasutatud MSPV-ravimid (riski suuruse järjekorras: etorikoksiib, etodolak, diklofenak, indometasiin, meloksikaam, ibuprofeen ja tselekoksiib) suurendasid MI ja kardiovaskulaarhaiguse põhjustatud surma tõenäosust. Kõrvaltoime tõenäosus sõltus tselekoksiibi, ibuprofeeni ja diklofenaki (aga mitte naprokseeni) puhul annusest.

Olulist teavet lisavad ka kaks suurt vaatlusuuringut müokardiinfarkti põdenud patsientidel (8, 9). Need näitasid, et MI-d põdenud patsientidel 1) suureneb surmarisk juba ühenädalase MSPVRi kasutamise korral, eriti väljendunud oli riski varane suurenemine diklofenaki kasutamisel (surma suhteline risk diklofenaki kasutamise esimesel nädalal võrreldes MSPVRi mittekasutamisega oli 3,52 (95% uv 2,93–4,20)) ning 2) MSPVRide kasutamisest tingitud surma suurenenud risk püsib neil patsientidel vähemalt 5 aasta jooksul pärast MI põdemist.

Atsetüülsalitsüülhappe ja MSPVRide koostoime

Ravimite koostoimeuuringud on näidanud, et ibuprofeeni ja naprokseeni kasutamisel koos kardioprotektiivses annuses atsetüülsalitsüülhappega (ASH) võib ASH trombotsüütide agregatsiooni pidurdav toime väheneda. Kuna ASH toime trombotsüütide tsüklooksügenaasile avaldub kiiresti juba enne esmast maksapassaaži ning on igapäevasel manustamisel kumuleeruv, saab koostoimet ilmselt vältida, kui manustada

ASHd enne MSPVRe. Ühe juhuslikustatud kliinilise uuringu *post hoc* analüüs (10) viitab äärmiselt väikesele tulemusnäitajate arvule tuginedes, et ibuprofeeni kasutamisel koos ASHga suure SVH-riskiga patsientidel oli MI, insuldi ja kardiovaskulaarhaiguse põhjustatud surma kogusagedus suurem kui lumirakoksiibi või naprokseeni kasutamise korral koos ASHga. See tulemus vajab täpsustamist uutes uuringutes.

Soovitused MSPVRide kasutamise kohta SVH-riskiga patsientidel

- Esimese valuvaigistina nõrga ja mõõduka tugevusega valu puhul tuleks suure SVH-riskiga patsientidel kasutada paratsetamooli.
- Kõigil patsientidel tuleb MSPVR ordineerida ainult kindla näidustuse olemasolu korral, võimalikult väikeses annuses ja võimalikult lühikese aja jooksul.
- SVH suure riskiga patsientidel tuleks võimaluse korral vältida südame ja veresoonkonna kõrvaltoimete suure riskiga MSPV-ravimeid, s.t COX-2 inhibiitoreid ja diklofenakki.
- SVH suure riskiga patsientidel, kes ei tarvita ASHd, tuleks kasutada aterotrombootiliste kõrvaltoimete väikseima potentsiaalliga MSPV-ravimeid: ibuprofeeni kuni 1200 mg/p või naprokseeni.
- SVH suure riskiga patsientidel, kes kasutavad ASHd kardioprotektiivses annuses, on ilmselt ohutuim kasutada aterotrombootiliste kõrvaltoimete väikseima riskiga naprokseeni, manustades seda vähemalt 2 tundi pärast ASHd.
- Seedetrakti kõrvaltoimete riskist lähtudes tuleb alati kaaluda prootonpumba inhibiitori lisamise vajalikkust ning seedetraktiverejooksu väga suure riski puhul võib verejooksu vältimine olla ravimi valikul olulisem kui MSPVRi kardiovaskulaarne ohutus.

SUMMARY

Use of NSAIDs in patients with high cardiovascular risk

Alar Irs^{1,2,3}

Clinical trials carried out before and after the authorisation of the COX-2 selective NSAIDs drew attention to the atherothrombotic potential of these medicines as well as the traditional NSAIDs.

Meta-analyses of both randomised trials and observational studies have revealed differences between the cardiovascular safety of individual NSAIDs and the dose-dependent nature of their adverse cardiovascular effects. According to available data, low dose ibuprofen and naproxen seem to be the safest NSAIDs with regard to the cardiovascular effects. When used in patients with high cardiovascular risk their potential to interact with the antiplatelet effects of low dose acetylsalicylic acid (ASA) needs to be taken into account.

Pharmacodynamic data suggest that the interaction can be avoided if ASA is given before the NSAID. The use of NSAIDs devoid of such interaction (e.g. diclofenac or coxibs) cannot be recommended due to their inherent cardiovascular risk.

The general recommendations for treating patients with high cardiovascular risk are: use of

paracetamol where possible, use of the shortest duration and the lowest effective dose of NSAID with the lowest atherothrombotic potential (low dose ibuprofen, naproxen), use of naproxen 2 hours after ASA in patients receiving ASA for cardiovascular prophylaxis, careful consideration of the need for gastroprotection with a PPI.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Irs A, Salupere R, Sinisalu V. Mittesteroidsete poletikuvastaste ravimite ohutu kasutamine. *Eesti Arst* 2010;89:417–22
2. 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.
3. Patrono C, Baigent C. Low-dose aspirin, coxibs and other NSAIDs: a clinical mosaic emerges. *Molecular Interventions* 2009;9:31–9.
4. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433–42.
5. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302–8.
6. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086. doi:10.1136/bmj.c7086.
7. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011;8:e1001098. doi:10.1371/journal.pmed.1001098.
8. Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction. A nationwide cohort study. *Circulation* 2011;123:2226–35.
9. Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction. A nationwide cohort study. *Circulation* 2012;126:1955–63.
10. Farkouh ME, Greenberg JD, Jeger RV, et al. Cardiovascular outcomes in high risk patients with osteoarthritis treated with ibuprofen, naproxen or lumiracoxib. *Ann Rheum Dis* 2007;66:764–70.

¹ State Agency of Medicines, Tartu, Estonia,
² Chair of Clinical Pharmacology, University of Tartu, Tartu, Estonia
³ Heart Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
 Alar Irs
 alar.irs@ut.ee

Keywords:
 nonsteroidal anti-inflammatory drugs,
 cardiovascular disease, averse drug reactions