

# NSAIDs, hypertensjon og kardiovaskulære hendelser

*Litteraturstudie*

Kang Ching Lee



Prosjektoppgave ved Det Medisinske Fakultet  
Veileder: Professor Dagny Sandnes

UNIVERSITETET I OSLO

03.03.2011

# ABSTRACT

## *Objective*

A literature review of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure and cardiovascular risk.

## *Background*

NSAIDs are used for relieving pain in many conditions. They can lead to serious gastrointestinal adverse effects, which limits their use. This has led to development of selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors (coxibs), a new class of drugs with equivalent analgesic and anti-inflammatory efficacy to NSAIDs, but with more favorable gastrointestinal safety profile. Since clinical trials have documented an increased risk of cardiovascular events with the use of coxibs, attention is now focused on possible cardiovascular risks associated with the use of NSAIDs.

## *Methods*

A literature search in Medline of published English-language studies of NSAIDs and their effects on blood pressure and cardiovascular risk was done.

## *Results*

The effect of NSAIDs on blood pressure seems to be limited to hypertensive subjects and subjects that are being treated with antihypertensive agents. Studies of NSAIDs' effect on cardiovascular risk indicate an increased risk of cardiovascular disease with the usage of diclofenac and high doses of ibuprofen. Furthermore, a cardiovascular risk associated with the use of naproxen cannot be ruled out.

## *Conclusions*

NSAIDs increase the blood pressure significantly and antagonize the effect of most antihypertensive drugs. This effect seems to have clinical relevance for special groups, such as the elderly, and patients with hypertension. The cardiovascular risk of NSAIDs is less clear, but an increase in blood pressure is in itself a risk factor for developing cardiovascular events.

# Innholdsfortegnelse

1	INNLEDNING .....	1
2	BAKGRUNN .....	2
2.1	Farmakodynamiske effekter av NSAIDs.....	2
2.1.1	Antipyretisk effekt.....	2
2.1.2	Analgetisk effekt .....	2
2.1.3	Antiinflammatorisk effekt .....	3
2.2	Cyklooksigenase fysiologi.....	4
2.2.1	Funksjon .....	4
2.2.2	Struktur.....	5
2.3	NSAIDs' virkningsmekanisme.....	6
2.4	Bivirkninger av NSAIDs .....	7
2.4.1	Gastrointestinale bivirkninger .....	7
2.4.2	Renale bivirkninger .....	7
2.4.3	Blødningstendens .....	8
2.4.4	Hudreaksjoner .....	9
2.4.5	Andre bivirkninger .....	9
3	METODE .....	10
4	RESULTATER .....	11
4.1	Hypertensjon.....	11
4.1.1	Meta-analyser .....	11
4.1.2	Epidemiologiske studier .....	13
4.2	Kardiovaskulære hendelser.....	14
4.2.1	Meta-analyser .....	14
5	DISKUSJON .....	17
5.1	Metodologiske aspekter .....	17
5.1.1	Hypertensjon .....	17
5.1.2	Kardiovaskulære hendelser .....	18
5.2	Potensielle mekanismer som kan føre til hypertensjon .....	20
5.2.1	Regulering av salt- og væskebalansen .....	20
5.2.2	Regulering av karbonat.....	21
5.2.3	Prostaglandiner og renin-utskillelsen .....	21

5.2.4	Effekter av NSAIDs uavhengig av prostaglandiner: Omdannelse av arakidonsyre til andre produkter .....	22
5.2.5	Samtidig bruk av NSAIDs og antihypertensiva .....	22
5.3	Potensielle mekanismer som kan føre til kardiovaskulære hendelser .....	25
5.3.1	Påvirkning av balansen mellom prostasyklin og tromboksan A <sub>2</sub> .....	25
5.3.2	Omdannelse av arakidonsyre til andre produkter.....	26
5.3.3	Forskjeller mellom ulike NSAIDs.....	28
6	KONKLUSJON .....	29
	Litteraturliste .....	30

# 1 INNLEDNING

Tradisjonelle non-steroid antiinflammatoriske medikamenter (NSAIDs) brukes mye i behandlingen av smerter. Bruk av disse medikamentene kan føre til alvorlige gastrointestinale bivirkninger, noe som begrenser langvarig bruk av disse medisinene. Den terapeutiske effekten av NSAIDs skyldes hemming av COX-2-enzymet (Se under for nærmere beskrivelse av enzymene), mens de gastrointestinale bivirkningene skyldes en COX-1-inhibisjon. Dette førte til utvikling av selektive COX-2-hemmere, såkalte koksiber, som kom på markedet fra 1999. Disse var forventet å ha samme terapeutiske effekt som NSAIDs, men skulle ha mindre tendens til å føre til gastrointestinale bivirkninger.

Det ble senere påvist at koksibene førte til økt risiko for kardiovaskulære hendelser, som akutt hjerteinfarkt og slag. Dette har medført at oppmerksomheten nå er rettet mot de tradisjonelle NSAIDs'ene, med tanke på om de har de samme bivirkningene.

I denne oppgaven har jeg gått gjennom tilgjengelig litteratur vedrørende effekter av NSAIDs på blodtrykk og risiko for kardiovaskulære bivirkninger, og vil gi en oversikt over hva som er funnet. Videre vil jeg diskutere hvilke mekanismer som kan bidra til de kardiovaskulære bivirkningene.

# 2 BAKGRUNN

## 2.1 Farmakodynamiske effekter av NSAIDs

NSAIDs har 3 hovedegenskaper, som er knyttet til hemmet produksjon av prostaglandinene.

- Antipyretisk effekt
- Analgetisk effekt
- Antiinflammatorisk effekt

### 2.1.1 Antipyretisk effekt

Kroppens temperaturreguleringscenter befinner seg i hypothalamus. Senteret regulerer balansen mellom varmetap og varmeproduksjon. Ved feber skjer det en forstyrrelse i denne reguleringen, noe som medfører at set-punktet for kroppstemperaturen heves.

Under en inflammatorisk reaksjon vil endotoksiner føre til at makrofager skiller ut IL-1, som er et pyrogen. IL-1 virker på temperaturreguleringscenteret ved å stimulere produksjonen av prostaglandiner, hovedsakelig prostaglandin E<sub>2</sub>, i hypothalamus. Prostaglandin E<sub>2</sub> hever set-punktet til termostaten.

NSAIDs normaliserer set-punktet for kroppstemperaturen ved å hemme prostaglandinproduksjonen. Når set-punktet er normalisert, vil kroppens temperaturreguleringsmekanismer normalisere kroppstemperaturen (vasodilatasjon, svetting etc.). NSAIDs påvirker ikke normal kroppstemperatur ettersom det normalt ikke foreligger en prostaglandinproduksjon i hypothalamus (1).

### 2.1.2 Analgetisk effekt

NSAIDs er effektive mot milde til moderate smerter, særlig fra inflammasjon og vevsskade. Denne analgetiske effekten foregår på 2 nivåer

- **Perifert**  
Preparatene nedsetter produksjonen av prostaglandiner som sensitiviserer nociseptorer for betennelsesmediatorer, som bradykinin (1).
- **Sentralt/spinalt**

Denne effekten er mindre kjent, men utøves sannsynligvis ved å hindre signaloverføring fra afferente fibre i ryggmargens dorsalthorn ved å hemme prostaglandinfrigjøringen i ryggmargen (1).

### **2.1.3 Antiinflammatorisk effekt**

NSAIDs virker ved å redusere de komponentene i den inflammatoriske responsen der prostaglandiner, særlig de som er dannet av COX-2, spiller en rolle. Disse er:

- **Vasodilatasjon**  
Reduksjon i nivået av prostaglandin E<sub>2</sub> og prostasyklin reduserer vasodilatasjonen
- **Ødem**  
Et resultat av redusert vasodilatasjon
- **Smerter**

NSAIDs virker kun ved å redusere smerte, hevelse og den økte blodgjennomstrømningen, men har ingen effekt på selve inflammasjonsprosessen (1).

## 2.2 Cyklooksigenase fysiologi

Det er 2 isoformer av enzymet cyklooksigenase – henholdsvis COX-1 og COX-2.

### COX-1

COX-1 uttrykkes konstitutivt i blodplater, karendotel, gastrointestinalt epitel, hjerne, ryggmarg og nyrer. COX-1 er viktig for kroppens homeostase og er ansvarlig for den fysiologiske omdanningen av arakidonsyre til prostaglandiner. Prostaglandinsyntesen er involvert i blodplateaggregering, cytoproteksjon av mageslimhinnen, nyrenes blodgjennomstrømning (autoregulering) og igangsettelse av fødsel (1,2).

### COX-2

COX-2 er hovedsakelig et induserbart enzym. Enzymet spiller en viktig rolle i en betennelsesreaksjon. Enzymet induseres av bakterielle endotoksiner, cytokiner og vekstfaktorer (IL-1, TNF- $\alpha$  etc.), og er ansvarlig for prostaglandinproduksjonen i betent vev. Enzymet finnes også i aterosklerotiske plakk, under angiogenesen og sårtilheling og i ulike epiteliale cancere (1,2).

Videre studier har vist at COX-2 uttrykkes konstitutivt bl.a. i nyrene: i nyrebarken, macula densa, den tykke oppadstigende delen av Henles sløyfe, interstitielle celler i marginen og papilla og podocytter (3).

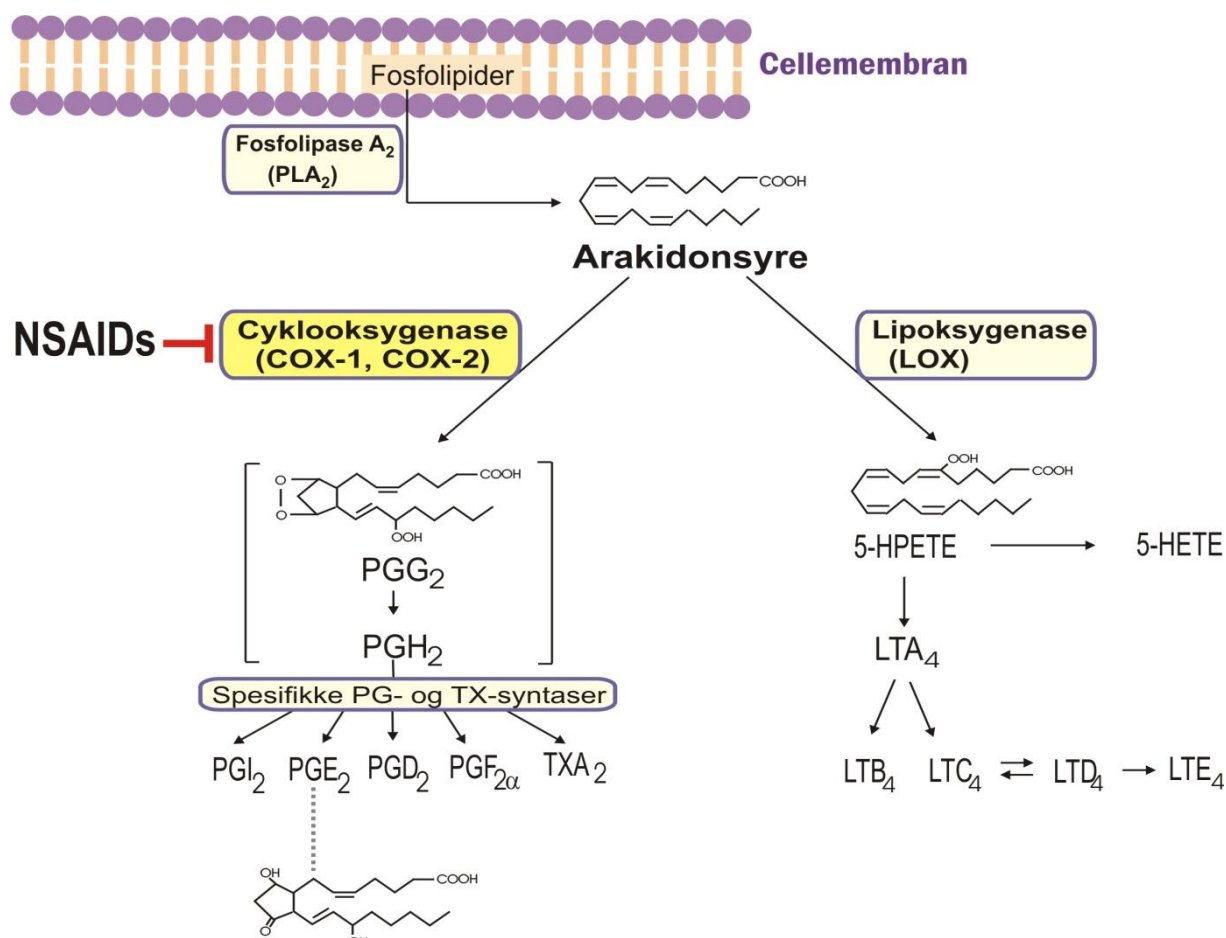
### 2.2.1 Funksjon

Cyklooksigenase-enzymene er bifunksjonelle enzymer, dvs. de har 2 katalytiske egenskaper

- Dioksygenase funksjon
- Peroksidase funksjon

COX-enzymene katalyserer reaksjonene i 2 trinn. Det første trinnet, dioksygenase-trinnet, inkorporerer 2 O<sub>2</sub>-molekyler i arakidonsyre, og omdanner dette til den ustabile intermediæren PGG<sub>2</sub> (Figur 1). Deretter vil enzymets peroksidase omdanne denne intermediæren til PGH<sub>2</sub>, som deretter kan omdannes til andre prostanoider i ulike celler ved hjelp av celle-spesifikke enzymer (isomeraser, syntaser, reduktaser) (1).





Figur 1 Omdanning av arakidonsyre til forskjellige metabolitter (Christoffersen T)

## 2.2.2 Struktur

COX-enzymene er hem-inneholdende enzymer. De er homodimerer og lokalisert i intracellulære membraner. COX-isoformene er strukturelt ganske like, der begge har en hydrofob kanal, som virker som et bindingssete for arakidonsyre og andre fettsyrer. Det som skiller COX-2 fra COX-1, er sidelommen i COX-2 (bulky side groups). Det er denne struktureforskjellen som skaper mulighet for en selektiv inhibisjon av COX-2 (1).

## 2.3 NSAIDs' virkningsmekanisme

NSAIDs viktigste virkningsmekanisme er å hemme prostaglandinsyntesen ved å blokkere COX-enzymene. De fleste NSAIDs virker ved å hemme det første trinnet i omdannelsen av arakidonsyre til PGH<sub>2</sub>, altså dioksygenase reaksjonen. De er hovedsakelig konkurrerende reversible hemmere, med noen forskjeller i tidsforløpet. Hemmingen av COX-1 er rask, mens COX-2-inhibisjonen er mer tidsavhengig og hemmingen er ofte irreversibel.

NSAIDs virker ved å gå inn i COX-enzymets hydrofobe kanal og danne H-bindinger til enzymet. På denne måten blir arakidonsyre hindret i å binde seg til COX-enzymet. Som nevnt har COX-enzymene noen strukturelle forskjeller. Dette skaper mulighet for å lage COX-2-selektive NSAIDs (koksiber). Disse har sidekjerder som passer i COX-2-kanalens sidelomme, men er for store til å binde seg til COX-1.

De fleste tradisjonelle NSAIDs er reversible hemmere. Acetylsalisylsyre er et unntak fra denne regelen. Acetylsalisylsyre går inn i COX-1-kanalen (også COX-2) og acetylerer serin på posisjon 530, i motsetning til tradisjonelle NSAIDs som danner H-bindinger til arginin på posisjon 120, noe som gjør at COX-1 blir irreversibelt inaktivert. Denne egenskapen danner grunnlaget for acetylsalisylsyres langvarige hemming av blodplatene, noe som brukes terapeutisk for å forebygge tromboembolisk sykdom (1,2).

## 2.4 Bivirkninger av NSAIDs

### 2.4.1 Gastrointestinale bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger er de vanligste bivirkningene ved bruk av NSAIDs.

Bivirkningene kan komme fra hele magetarmsystemet, men hyppigst rammet er ventrikkelen og duodenum. Bivirkningene varierer fra lett ubehag til livstruende komplikasjoner. Disse forandringene skyldes hovedsakelig en inhibisjon av COX-1-mediert prostaglandinsyntese. Risikofaktorer for utvikling av disse gastrointestinale komplikasjonene er høy alder, tidligere ulcussykdom, og samtidig bruk av glukokortikoider. Det er sammenheng mellom dose av NSAIDs og bivirkningen. Behandlingstid spiller også en viktig rolle (1,4).

Prostaglandiner spiller en sentral rolle i mageslimhinnens forsvarssystem, som bidrar til at slimhinnen kan tåle hyppig eksponering for skadelige substanser. Prostaglandiner er med på å stimulere sekresjonen av  $\text{HCO}_3^-$ , som nøytraliserer luminal HCl. I tillegg til å bidra til bikarbonatsekresjon, har de også en effekt på mikrosirkulasjonen. Mikrosirkulasjonen er essensiell for tilførsel av oksygen og næring til slimhinnen og fjerning av toksiske substanser. Endotelcellene i karene danner potente vasodilatorer, som NO og prostasyklin ( $\text{PGI}_2$ ), som beskytter slimhinnen mot skade og motvirker den skadelige effekten av vasokonstriktorer, som leukotrien  $\text{C}_4$ , tromboksan  $\text{A}_2$  og endotelin. Substansene medfører en økt blodgjennomstrømning, slik at slimhinneirritanter fjernes hurtig fra sirkulasjonen. NO og  $\text{PGI}_2$  hindrer også trombocyt- og leukocytadheranse til mikrokarenes endotel, noe som hindrer kompromittert mikrosirkulasjonen. Prostaglandinene stimulerer også celleproliferasjon. For å opprettholde integriteten til mageslimhinnen og beskyttelse mot skadelige substanser er det viktig med kontinuerlig produksjon av  $\text{PGE}_2$  og  $\text{PGI}_2$  (5).

### 2.4.2 Renale bivirkninger

NSAIDs i terapeutiske doser har ingen eller liten effekt på nyrefunksjonen hos friske individer. I motsetning til disse, vil pasienter med alvorlig nyresvikt eller alvorlig hjertesvikt få en ytterligere reduksjon av nyrefunksjonen, med nedsatt nyregjennomblødning og natriumretensjon (1,4).

Nyrenes blodgjennomstrømning er underlagt nervøs, hormonell og lokal styring

- **Nervøs styring**

Sympatikus har en vasokonstringerende effekt, og reduserer nyrenes blodgjennomstrømning. Økt sympatikustonus virker delvis direkte på nyrearteriolene og delvis via renin-angiotensin-systemet.

- **Hormonell styring**

Denne hormonelle styringen skjer via renin-angiotensin-systemet.

- **Lokal styring (autoregulering)**

Nyrenes autoregulering sørger for at den hydrostatiske trykkgradienten over glomeruluskapillærene holdes relativt konstant. Lokalt produserte prostaglandiner, NO og endotel-deriverte faktorer virker vasodilaterende på den afferente nyrearteriole. Prostaglandinsyntesen er lav under normale forhold, men øker når vasokonstriktorer som angiotensin II og noradrenalin frigjøres. De har altså en kompensatorisk vasodilaterende virkning (1,6).

Hos risikopasienter som er avhengig av prostaglandinproduksjonen for å få tilstrekkelig blodgjennomstrømning til nyrene og opprettholde nyrefunksjonen, vil NSAIDs kunne føre til alvorlig nyreskade.

Tilstander der nyrefunksjonen er avhengige av prostaglandiner er

- Levercirrhose
- Hjertesvikt
- Nefrotisk syndrom
- Glomerulonefritt
- Hypovolemi

### **2.4.3 Blødningstendens**

Alle NSAIDs, med unntak av koksiber, medfører økt blødningstendens ved å hemme plateaggregeringen. Ved stimulering av blodplater og endotel skjer det en aktivering av cellemembranens fosfolipase A<sub>2</sub>, som frigjør arakidonsyre. COX-1 i blodplatene omdanner arakidonsyre til intermediære prostanoider (PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>), som blir til tromboksan A<sub>2</sub> og prostasyklin (PGI<sub>2</sub>). Tromboksan A<sub>2</sub> har en vasokonstringerende og plateaggregerende effekt. NSAIDs hemmer COX-1 slik at det ikke blir dannet intermediære prostanoider og tromboksan A<sub>2</sub>. Dette resulterer i hemmet plateaggregering og økt blødningstendens (4,7).

Klinisk er denne effekten særlig uttalt for acetylsalisylsyre (ASA) pga. dens irreversible hemming av COX-enzymene. I tillegg til denne irreversible hemmingen, vil de affiserte blodplatene ikke kunne syntetisere nye COX-1-enzymmer pga. mangel av cellekjerne.

Ved å behandle med lave doser acetylsalisylsyre vil en oppnå en selektiv hemming av COX-1 pga. presystemisk eliminering. Lave doser acetylsalisylsyre virker på blodplatene i portakretsløpet og elimineres fullstendig via førstepassasje-metabolisme i leveren. Ved en kontinuerlig tilførsel vil en oppnå en konstant hemming av COX-1 i blodplatene og en antitrombotisk effekt. Denne egenskapen blir utnyttet terapeutisk ved profylakse ved aterosklerotisk hjerte- og karsykdom (1,8).

#### **2.4.4 Hudreaksjoner**

Utslett er vanlige bivirkninger ved bruk av NSAIDs. De varierer alt fra milde erytematøse, urtikarielle og fotosensitive reaksjoner til alvorlige reaksjoner, som Steven-Johnsons syndrom (sjelden) (1).

#### **2.4.5 Andre bivirkninger**

Andre bivirkninger av NSAIDs er bronkokonstriksjon, CNS effekter, beinmargsforstyrrelse og leverforandringer

### 3 METODE

For å belyse problemstillingen min, gjorde jeg et systematisk søk i MEDLINE. Siden problemstillingen min handler om tradisjonelle NSAIDs' effekt både på hypertensjon og kardiovaskulære hendelser, brukte jeg 3 trinn i søkeprosessen. Jeg søkte etter artikler som omhandlet NSAIDs og hypertensjon, og NSAIDs og kardiovaskulære hendelser hver for seg. Deretter søkte jeg etter artikler som omhandlet både hypertensjon og kardiovaskulære hendelser. Jeg begrenset søkene mine ved funksjonen "LIMITS", og begrenset dem til:

- English
- Review
- Meta-analysis
- RCT
- Clinical trials

Jeg brukte disse søkeordene i datainnsamlingsprosessen:

#### *Hypertensjon*

- (NSAID\* NOT coxib\* NOT aspirin)
- Hypertension

#### *Kardiovaskulære hendelser*

- (NSAID\* NOT coxib\* NOT aspirin)
- Coronary disease\*
- Coronary heart disease
- Coronary event\*
- Cardiovascular event\*
- Adverse effect
- Cardiovascular risk\*
- Coronary artery disease

Jeg plukket ut de artiklene som jeg mente var relevante ut i fra overskrifter og abstracts. Jeg så også på artikler ved å klikke på fanen "related articles".

Jeg brukte også artikler som var referert i de artiklene som jeg fant i MEDLINE. Jeg fikk også hjelp av veilederen min til å lete etter aktuelle artikler.

# 4 RESULTATER

## 4.1 Hypertensjon

### 4.1.1 Meta-analyser

I begynnelsen av 90-tallet ble det publisert 2 meta-analyser (9,10), som tok for seg effekten tradisjonelle NSAIDs hadde på blodtrykket. Den første kom i 1993 og var utført av Pope og medarbeidere (9). Meta-analysen inkluderte 54 intervensjonsstudier med 123 grupper behandlet med NSAIDs (6 NSAIDs var brukt – indometacin, sulindak, acetylsalisylsyre i doser på 1,5 g/dag eller høyere, ibuprofen, naproksen og piroksikam). 30 % av studiene var placebokontrollerte, mens de resterende i hovedsak var sammenligninger mellom to eller flere NSAIDs. Totalt var det 65 utprøvningsarmer med indometacin, 26 med sulindak, 12 med placebo, 6 med henholdsvis acetylsalisylsyre og ibuprofen, og 4 hver med naproksen og piroksikam. Én studie ble ekskludert fra analysen fordi dosen av antihypertensivum ble endret for å justere blodtrykket mens pasientene stod på NSAID-behandling. 1324 pasienter ble inkludert i analysen, der gjennomsnittlig alder på pasientene var 46 år. 1213 av de 1324 deltakerne var hypertensive. De hyppigste komorbide sykdommene var svekket nyrefunksjon sekundært til kronisk glomerulær sykdom (7 grupper) og artritt (5 grupper). Pasienter med alvorlig hypertensjon og alvorlig nyresvikt var ekskludert i alle studier. Alle studier var av relativt kort varighet, gjennomsnittlig 15 dager (range 1-42 dager), men det var et krav at de skulle vare i minst 24 timer.

Resultatene fra studiene viste at de normotensive personene opplevde ingen eller liten økning i gjennomsnittsblodtrykk (MAP – mean arterial pressure) ved bruk av NSAIDs, men her var det relativt få studier (15 av totalt 123 behandlingsarmer). De hypertensive forsøkspersonene fikk derimot en blodtrykksøkning. Indometacin (57 behandlingsarmer) og naproksen (4 behandlingsarmer) førte til størst økning i blodtrykket med 3,6-3,7 mm Hg (etter justering for saltinntak), mens de andre NSAIDs'ene ikke hadde noen signifikant effekt på blodtrykket.

Året etter kom meta-analyse nummer to. Denne ble gjort av Johnson og medarbeidere (10). Noen av studiene som inngikk i denne meta-analysen var også inkludert i Pope og

medarbeideres meta-analyse (9), men Johnson og medarbeidere stilte krav om at studiene måtte være randomiserte og kontrollerte, enten med placebo, eller som sammenligninger mellom to eller flere NSAIDs. Analysen inkluderte 50 randomiserte studier, hvorav 38 var placebo-kontrollerte studier og resten var sammenligninger. Denne analysen inkluderte 771 pasienter med gjennomsnittlig alder på  $47,6 \pm 2,5$  år. Nærmere analyse viste at 29 studier inkluderte hvite middelaldrende personer med mild til moderat hypertensjon, og 15 studier omhandlet unge, hvite, friske frivillige personer uten hypertensjon. 9 NSAIDs (indometacin, ibuprofen, acetylsalisylsyre, sulindak, piroksikam, diklofenak, naproksen, flurbiprofen, tiaprofensyre) ble brukt i denne analysen, hvorav indometacin ble brukt i over halvparten av studiene. 66 % av studiene varte i minst 1 uke.

Når alle de placebokontrollerte studiene ble analysert samlet, økte NSAIDs som gruppe blodtrykket med 5,0 mm Hg, uten å påvirke vekt, natriumutskillelse i urin, kreatinin clearance, eller utskillelse av prostaglandiner i urin. Ved videre analyse viste det seg at den blodtrykkshøvede effekten av NSAIDs bare var signifikant hos pasienter med kontrollert hypertensjon, som gikk på blodtrykkssenkende medikamenter. Det var større økning i blodtrykket hos ubehandlede hypertensive pasienter enn hos friske, frivillige normotensive forsøkspersoner, og større økning hos normotensive, friske frivillige som også fikk antihypertensiva enn hos friske som ikke fikk antihypertensiva. Denne meta-analysen viste altså at NSAIDs motvirker effekten av blodtrykkssenkende medikamenter. Ved nærmere sammenlikning av typer blodtrykksmedisiner, ga NSAIDs en større effekt på blodtrykket når betablokkere og vasodilatorer ble brukt, enn når diuretika ble brukt, men bare effekten på betablokkere var signifikant. Av de undersøkte NSAID-typene, var det størst økning i blodtrykket ved bruk av piroksikam, indometacin og ibuprofen, men bare effekten av piroksikam var signifikant. Acetylsalisylsyre, sulindak og flurbiprofen hadde minst effekt på blodtrykket, selv om de 2 siste hadde et ganske bredt 95 % konfidensintervall.

I 2009 publiserte Chan og medarbeidere en oppdatert meta-analyse i dette feltet (11). Meta-analysen sammenliknet selektive COX-2-hemmere med tradisjonelle NSAIDs eller placebo. Bakgrunnen for denne analysen var at det tidligere har blitt påvist at både COX-2-hemmere og NSAIDs har en negativ effekt på blodtrykket og at dette kan bidra til utvikling av kardiovaskulære hendelser. Denne analysen inkluderte 130405 individer fra 51 randomiserte kliniske studier. 5 koksiber (celekoksib, rofekoksib, etorikoksib, valdekoksib og



lumirakoksib) og 4 NSAIDs (naproksen, diklofenak, nabumeton og ibuprofen) ble brukt i denne analysen.

Denne meta-analysen viste at COX-2-hemmere kan forårsake signifikant økning i blodtrykket sammenliknet med placebo og tradisjonelle NSAIDs. Det viste seg at COX-2-hemmere utgjør en heterogen gruppe, med tanke på effekten på blodtrykket, i det rofekoksib og etorikoksib forårsaket en større økning i blodtrykket enn celekoksib, lumirakoksib og valdekokoksib. Det ser derfor ikke ut til å være en klar sammenheng mellom COX-2-selektivitet og graden av blodtrykksøkning. Blant de tradisjonelle NSAIDs var naproksen forbundet med høyere relativ risiko for hypertensjon sammenliknet med diklofenak og ibuprofen. Forfatterne diskuterer om dette kan ha sammenheng med at naproksen er mer COX-1-selektiv og har en lengre halveringstid, og dermed mer langvarig COX-hemming enn de andre to.

#### **4.1.2 Epidemiologiske studier**

Meta-analysene beskrevet over er i hovedsak (men ikke utelukkende) basert på kortvarige kliniske studier, slik at datagrunnlaget er mindre når det gjelder bruken av NSAIDs over lang tid. 2 epidemiologiske studier (12,13) fokuserte akkurat på dette, henholdsvis hos friske kvinner og friske menn.

Curhan og medarbeidere publiserte en kohortstudie i 2002, der de så på bruken av smertestillende medikamenter (acetylsalisylsyre, NSAIDs og paracetamol) og risikoen for hypertensjon blant unge kvinner (12). 80020 kvinner fra 31 til 50 år var inkludert i studien. Det ble identifisert 1650 tilfeller med hypertensjon i en periode på 164090 personår. Resultatene fra studien viser at risikoen for hypertensjon var sterkt forbundet med bruk av NSAIDs og paracetamol, men ikke med bruk av acetylsalisylsyre. Risikoen er forbundet med varigheten av forbruket (12).

Forman og medarbeidere undersøkte bruken av smertestillende medikamenter (NSAIDs, paracetamol og acetylsalisylsyre) og risikoen for hypertensjon blant menn (13). 16021 friske, mannlige helsepersonell ble fulgt i 4 år. I denne perioden (52673 personår) ble det registrert 1968 tilfeller med hypertensjon. Resultatene fra denne studien viste at hyppigheten av bruk av de tre medikamenttypene er assosiert med en moderat risiko for utvikling av hypertensjon (13).

## 4.2 Kardiovaskulære hendelser

I oktober 2004 ble rofekoksib (Vioxx®) fjernet fra markedet etter at randomiserte placebo-kontrollerte studier viste at daglige doser på 25 mg økte risikoen for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med kolorektale polypper.

Debatten som fulgte førte til at oppmerksomheten ble rettet mot de tradisjonelle NSAIDs'ene, som i varierende grad blokkerer begge typer COX-enzymmer, med tanke på om disse ga de samme kardiovaskulære bivirkningene.

### 4.2.1 Meta-analyser

Kearney og medarbeidere publiserte i 2006 en meta-analyse av randomiserte kliniske studier av minst 4 ukers varighet, der de undersøkte om selektive COX-2-hemmere og tradisjonelle NSAIDs økte risikoen for aterotrombose (14). Analysen inkluderte 138 studier med totalt 145373 deltakere, som enten var en sammenlikning mellom koksiber og placebo, eller en sammenlikning mellom koksiber og NSAIDs.

#### **Selektive COX-2-hemmere vs. placebo**

Blant de 121 placebo-kontrollerte studiene forekom det 216 vaskulære hendelser under en periode på 18490 personår med koksib-eksponering (1,2 % per år) sammenliknet med 112 hendelser per 12639 personår i placebo-gruppen (0,9 % per år). Dette tilsvarer en relativ risiko (RR) på 1,42. Blant de 121 studiene var det 9 studier som varte i over 1 år, mens de resterende var kortvarige studier med gjennomsnittlig behandlingstid på 11 uker. Mye tyder på at lang behandlingstid øker risikoen for vaskulære hendelser, med tanke på at 2/3 av de vaskulære hendelsene oppstod i de 9 studiene, som hadde lang behandlingstid.

#### **Selektive COX-2-hemmere vs. NSAIDs**

Resultatene viste ingen signifikant forskjell i insidensen for kardiovaskulære hendelser i denne gruppen (1,0 % per år (koksib) vs. 0,9 % per år (NSAID)). Ved å undergruppere NSAIDs'ene i to grupper, henholdsvis naproksen og ikke-naproksen NSAIDs, fant de ved sammenlikning av koksiber med de 2 gruppene en forskjell i insidensen for kardiovaskulære hendelser.

### **Selektive COX-2-hemmere vs. naproksen**

Ved sammenlikning med naproksen, var koksibene forbundet med signifikant økning i forekomsten av vaskulære hendelser og hjerteinfarkt (RR 1,57).

### **Selektive COX-2-hemmere vs. NSAIDs unntatt naproksen**

Det forelå ingen signifikante forskjeller i forekomsten av kardiovaskulære hendelser og hjerteinfarkt i denne gruppen, men koksibene var assosiert med en signifikant lavere slag-insidens enn NSAIDs.

### **NSAIDs sammenlignet med placebo**

I denne studien kom forfatterne frem til at høydose ibuprofen (800 mg 3 ganger daglig) og høydose diklofenak (75 mg 2 ganger daglig) var forbundet med økt risiko for kardiovaskulære hendelser (RR hhv 1,51 og 1,61), mens risikoen var atskillig lavere med høydose naproksen (500 mg 2 ganger daglig, RR 0,92).

I 2006 publiserte McGettigan og medarbeidere en meta-analyse av kontrollerte observasjonsstudier, for å sammenlikne risikoen for alvorlige kardiovaskulære hendelser ved bruk av NSAIDs og selektive COX-2-hemmere (15). Analysen inkluderte 23 studier, hvorav 17 kasus-kontroll studier og 6 kohortstudier.

I de 17 kasus-kontroll studiene forelå det 86193 kardiovaskulære hendelser blant kasusene, nesten kun hjerteinfarkt og plutselig kardiovaskulær død, og minst 528000 kardiovaskulære hendelser blant kontrollene (Det var en studie som ikke oppga antall kontroller). Alle disse 17 studiene rapporterte økt risiko ved bruk av NSAIDs, hvorav 9 av disse også rapporterte økt risiko ved bruk av selektive COX-2-hemmere. Studiene som hadde data på NSAID-typer rapporterte hovedsakelig ibuprofen, diklofenak, indometacin og piroksikam.

I kohortstudiene var det 75520 brukere av COX-2-hemmere og 375619 brukere av NSAIDs, og 594720 deltakere var ikke utsatt for eksponering. Hovedutfallet var også her akutt hjerteinfarkt og plutselig kardiovaskulær død.

Dataene til McGettigan og medarbeidere bekreftet den økte risikoen ved bruk av rofekoksib og indikerer at denne risikoen er doseavhengig. Celekoksib brukt i doser på rundt 200 mg daglig var ikke forbundet med økt risiko, men dette utelukker ikke økt risiko ved høyere doser. Mens tidligere studier hadde tydet på en beskyttende effekt av naproksen, ble det ikke bekreftet i denne meta-analysen.

Høyest risiko for kardiovaskulære hendelser ble sett med diklofenak blant NSAIDs (RR 1,40). Det var også en økt risiko for kardiovaskulære hendelser med bruk av indometacin (RR 1,30), mens naproksen, ibuprofen og piroksikam ikke ga forhøyet risiko (RR rundt 1,0).

Meta-analysene ovenfor tok for seg studier der selektive COX-hemmere og NSAIDs var brukt. Singh og medarbeidere utførte en meta-analyse av observasjonsstudier, som kun tok for seg bruken av tradisjonelle NSAIDs (16). 13 studier var inkludert i denne analysen, både kasus-kontroll studier og kohortstudier.

Resultater fra denne analysen avslørte en økning i risikoen for akutt hjerteinfarkt med en relativ risiko på 1,19 blant NSAID-brukere sammenliknet med ikke-brukere og fjernbrukere. Det forelå begrensete data med tanke på individuelle NSAIDs. I de studiene som hadde data på individuelle NSAIDs, var det 5 studier som rapporterte økt risiko ved bruk av diklofenak (RR 1,38) og 9 studier som rapporterte økt risiko ved ibuprofen-bruk (RR 1,11). Naproksen derimot, var ikke assosiert med økt risiko for hjerteinfarkt (RR 0,99), men det var heterogenitet i de 12 studiene som inkluderte naproksen. Åtte studier rapporterte at naproksen ikke er assosiert med økt risiko, mens 4 studier rapporterte en risikoøkning.

Resultatene fra de tre meta-analysene er oppsummert i tabellen under:

Kilder	Relativ risiko (95 % konfidensintervall)					Merknader
	Koksiber		NSAIDs			
	Rofekoksib	Celekoksib	Diklofenak	Ibuprofen	Naproksen	
<b>McGettigan et al.</b>	1,35 (1,15-1,59)	1,06 (0,91-1,23)	1,40 (1,16-1,70)	1,07 (0,97-1,18)	0,97 (0,87-1,07)	
<b>Kearney et al.</b>	1,30(1,06-1,60)	1,63 (1,22-2,18)	1,63 (1,12-2,37)	1,51 (0,96-2,37)	0,92 (0,67-1,26)	
<b>Singh et al.</b>	-	-	1,38 (1,22-1,57)	1,11 (1,06-1,17)	0,99 (0,88-1,11)	Kun akutt hjerteinfarkt

Tabell 1 Relativ risiko for utvikling av kardiovaskulære hendelser ved bruk av NSAIDs og koksiber

Senere har det kommet flere enkeltstudier på dette feltet. Blant dem er en nasjonal kohortstudie fra Danmark, som ble utført av Fosbøl og medarbeidere i 2008 (17). Studien tok for seg risikoen for utvikling av hjerteinfarkt og død ved bruk av NSAIDs og koksiber (ibuprofen, diklofenak, naproksen, rofekoksib og celekoksib) blant friske individer. Resultatene fra denne studien viste at bruk av koksiber, samt ibuprofen og diklofenak (særlig i høye doser) blant friske individer var forbundet med økt risiko, mens bruk av naproksen ikke ga noen signifikant økning i risiko.

# 5 DISKUSJON

## 5.1 Metodologiske aspekter

### 5.1.1 Hypertensjon

To meta-analyser av NSAIDs effekter på blodtrykket ble publisert på begynnelsen av 90-tallet (9, 10). Svakheter ved disse meta-analysene er at de er basert på kortvarige kliniske studier, noe som begrenser datagrunnlaget for å kunne vurdere langtidseffektene av NSAIDs. Dette gjør det vanskelig å vite om blodtrykksstigningen er en forbigående effekt eller om økningen er stabil over tid.

Eldre og pasienter med alvorlig hypertensjon ble ekskludert fra studiene som inngikk i meta-analysene, noe som gjør at funnene kun er representative for relativt friske individer med moderat hypertensjon. Datagrunnlaget er også tynt når det gjelder normotensive pasienter. Det foreligger for få studier som fokuserer på effekten NSAIDs har på blodtrykket hos normotensive, noe som gjør det vanskelig å vurdere om NSAIDs påvirker blodtrykket hos disse.

En videre begrensning med disse meta-analysene er at de bygger på studier som ble utført fram til 1990, og at hovedvekten av studiene omhandlet indometacin, som nå brukes lite pga. gastrointestinale bivirkninger og CNS-bivirkninger. Få studier med andre NSAIDs gjør at det ikke er mulig å trekke konklusjoner med hensyn til om det er forskjeller på NSAIDs effekter på blodtrykket.

Den tredje meta-analysen er av nyere dato, og tar i hovedsak for seg koksiber, men også de NSAIDs som har vært brukt som komparator i kliniske studier med koksiber, dvs. diklofenak, naproksen og ibuprofen (11). Svakheter ved denne meta-analysen er at hypertensjon ikke var et primært endepunkt i studiene som lå til grunn for analysen, men ble rapportert som en del av sikkerhetsanalysen. Det var heller ikke angitt i alle studier hvor stor andel av pasientene som hadde hypertensjon på forhånd, og det er dermed uklart om økning i blodtrykk skyldes destabilisering av blodtrykkskontroll eller nyoppstått hypertensjon. To interessante observasjoner i denne meta-analysen var at det ikke var noen klar sammenheng mellom COX-2-selektivitet og effekten på blodtrykk, og at naproksen var det NSAID som kom dårligst ut med hensyn til effekt på blodtrykket.

Begrensningen av de 2 epidemiologiske studiene (12,13) er at ingen av dem målte blodtrykket til forsøkspersonene. Det var ingen opplysninger om hvem som gikk til regelmessige blodtrykkskontroller. Det kan hende at de pasientene som brukte NSAIDs gikk oftere til lege, noe som øker sannsynligheten for å få hypertensjonsdiagnosen. Varigheten av bruk av NSAIDs var heller ikke kjent.

### **5.1.2 Kardiovaskulære hendelser**

To av meta-analysene (15,16), som undersøkte sammenhengen mellom NSAIDs og kardiovaskulære hendelser, er basert på observasjonsstudier. Begrensningen av resultatene fra disse ligger i studiedesignet selv. Randomiserte kontrollerte studier er gullstandard, men når vi skal se på sammenhengen mellom eksposisjon og utfall kan det være vanskelig å lage eksperimentelle oppsett av etiske og praktiske årsaker, og det ville kreve svært store pasientmaterialer.

Meta-analysene er basert både på kohortstudier og kasus-kontroll studier. Kohortstudier følger en gruppe friske individer eller individer på samme stadium av en bestemt sykdom over tid, mens kasus-kontroll studier sammenlikner en gruppe syke og en gruppe friske. Disse studiedesignene er retrospektive, noe som gjør at de er utsatt for en del feilkilder.

En fare ved å bruke observasjonsstudier er at individene kan ha hatt forskjellig risiko i utgangspunktet. Det finnes en mulighet for at pasienter som er syke oftere får forskrevet NSAIDs, og at de også har en høyere risiko i utgangspunktet (confounding by indication). Videre har det ikke alltid vært mulig å korrigere fullt ut for andre faktorer som kan ha hatt innvirkning på risikoøkningen av kardiovaskulære sykdommer, som f.eks. røyking, hypertensjon, økt kolesterol. På den andre siden er fordelene med observasjonsstudier at de bedre reflekterer vanlig klinisk bruk av NSAIDs. Randomiserte kliniske studier er i mindre grad generaliserbare, fordi ulike risikogrupper ekskluderes, og de er sjelden store nok og av tilstrekkelig lang varighet til å avdekke alle bivirkninger.

Mange studier som er inkludert i de to meta-analysene har ikke kunnet måle det direkte forbruket av NSAIDs. Målene er ofte basert på antall forskrivninger og ikke det direkte forbruket, slik at pasientenes compliance vil virke inn på resultatet. Det foreligger også manglende data om forbruket av reseptfrie NSAIDs og acetylsalisylsyre.

Andre potensielle feilkilder er at noen av studiene som er inkludert i meta-analysene er gjort i regi av farmasøytiske firmaer, noe som kan føre til at det preparatet som firmaet selger

kommer bedre ut av studiene. Studier som har undersøkt en mulig beskyttende effekt av naproxen har for eksempel gitt svært sprikende resultater, slik det ble avdekket i meta-analysen til Singh og medarbeidere (16).

Den tredje meta-analysen (14) er basert på randomiserte kliniske studier, inklusive tre placebo-kontrollerte langtidsstudier der koksibene rofekoksib og celekoksib ble undersøkt med hensyn på profylaktisk effekt ved kreft i tykktarmen. Begge disse studiene ble stoppet tidligere enn planlagt pga. kardiovaskulære bivirkninger. For andre NSAIDs finnes ikke placebo-kontrollerte kliniske studier som går over lang tid. Dersom behandlingstiden er av betydning for opptreden av kardiovaskulære bivirkninger vil en meta-analyse av kortvarige og langvarige studier underestimere risikoen. En viktig begrensning i denne meta-analysen var at det oppstod relativt få kardiovaskulære hendelser, slik at usikkerheten blir stor ved beregning av relativ risiko.

## 5.2 Potensielle mekanismer som kan føre til hypertensjon

Hemming av prostaglandinsyntesen har viktige implikasjoner når det gjelder blodtrykkskontroll (18). Både COX-1 og COX-2 er uttrykt i nyrene, og det er holdepunkter for at COX-1 genererer prostaglandiner som gir vasokonstriksjon, mens COX-2 produserer prostaglandiner som virker vasodilaterende, stimulerer renin-sekresjon og øker utskillelsen av vann og elektrolytter (19,20).

### 5.2.1 Regulering av salt- og væskebalansen

Prostaglandinene prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) og prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>/prostasyklin) virker lokalt i nyrene og regulerer salt- og væskereabsorpsjonen, og er viktige aktører i reguleringen av homeostasen. Reguleringen skjer særlig i den tykke oppadstigende delen av Henles sløyfe og i samlerørene. PGE<sub>2</sub> inhiberer absorpsjon av salt i Henles sløyfe via effekter på Na-K-2Cl-kotransportøren, og hemmer vannabsorpsjon stimulert av antidiuretisk hormon (ADH)/vasopressin (18,19). Ved å hemme syntesen av prostaglandiner vil NSAIDs kunne fremme retensjon av vann og elektrolytter.

I en rottestudie med peroral tilførsel av indometacin eller diklofenak ble det observert en oppregulering av Na-K-2Cl-kotransportøren i ytre medulla og i korteks (21). Denne økningen av transportøren forsterker NaCl absorpsjonen i den tykke oppadstigende delen av Henles sløyfe, noe som medfører en opphopning av NaCl i interstitiet i medulla. Dette vil igjen føre til økt absorpsjon av væske fra samlerørene via osmotiske krefter. PGE<sub>2</sub> synes å spille den viktigste rollen i reguleringen av salt- og væskebalansen i nyrene, selv om andre produkter fra COX-veien kan ha regulatoriske oppgaver i nyrene.

Inhibisjon av COX-2 er forbundet med reduksjon av både PGE<sub>2</sub> og prostasyklin. Reduksjon av PGE<sub>2</sub> kan indusere en akutt reduksjon i den daglige utskillelsen av natrium med 30-50 %. Hos pasienter med normal nyrefunksjon vil dette kunne normaliseres og homeostasen gjenopprettes i løpet av noen få dager. Hos pasienter med kronisk nyresykdom vil denne normaliseringsprosessen være svekket, noe som vil medføre en salt- og væskeretensjon, som igjen fører til ødemer og hypertensjon og i verste fall hjertesvikt. Siden denne natriumretensjonen skyldes en inhibisjon av COX-2, vil altså både selektive COX-2-hemmere og tradisjonelle NSAIDs føre til disse problemene (2,19).



## 5.2.2 Regulering av kartonus

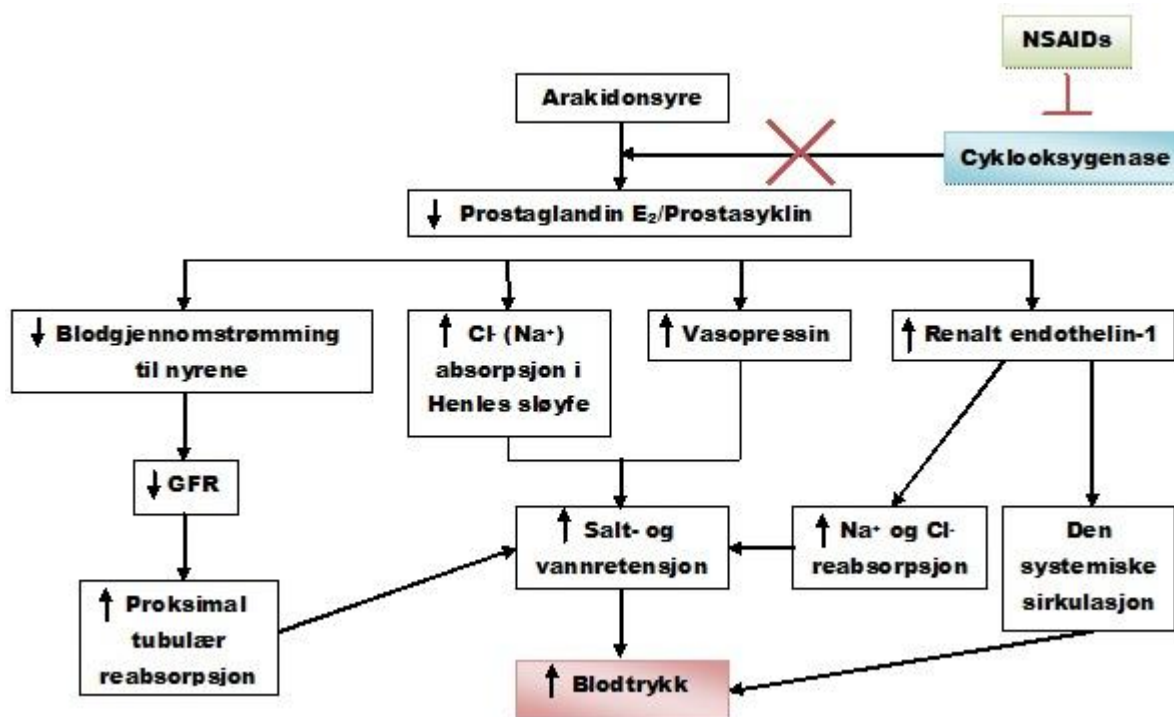
Prostasyklin og PGE<sub>2</sub> er viktige vasodilatorer. Disse er med på å regulere blodgjennomstrømningen til nyrene. I afferente nyrearteriole bidrar disse metabolittene til vasodilasjon, slik at blodstrømmen til nyrene og den glomerulære filtrasjonen holdes relativt konstant. Hemming av prostaglandinsyntesen vil redusere blodstrømmen til nyrene, noe som fører til redusert glomerulær filtrasjon. Redusert blodstrøm til nyrene vil aktivere renin-angiotensin-aldosteron systemet, noe som medfører økt blodtrykk. Dessuten vil en redusert glomerulær filtrasjon føre til en redusert utskillelse av elektrolytter og bidra til økt blodtrykk (6,19).

Prostasyklin er en vasodilator, som produseres i endotelceller primært via den COX-2-avhengige veien. Prostasyklin motvirker vasokonstringerende signaler, som økt sympatikustonus, økt angiotensin II og vasokonstringerende prostanoider (tromboksan A<sub>2</sub>).

Prostaglandiner inhiberer også produksjonen av renalt endotelin-1 i endotelet, en faktor som er med på å øke den perifere vaskulære motstand (19).

## 5.2.3 Prostaglandiner og renin-utskillelsen

Prostaglandiner fremmer utskillelsen av renin fra macula densa ved hypovolemiske tilstander, noe som medfører en økning i blodtrykket via økt kartonus og væskeretensjon, mediert av angiotensin II og aldosteron. NSAIDs kan i noen tilfeller hemme renin-utskillelsen, men netto-effekten på blodtrykket vil likevel være en økning pga. hemmet syntese av prostaglandiner som regulerer salt- og væskebalansen og kartonusen (fig 2) (18,19).



Figur 2 Potensielle mekanismer til NSAID-indusert hypertensjon (Tilpasset fra Frishman 2002<sup>19</sup>)

### 5.2.4 Effekter av NSAIDs uavhengig av prostaglandiner: Omdannelse av arakidonsyre til andre produkter

Inhibering av prostaglandinsyntesen kan øke produksjonen av andre metabolitter, som kan virke negativt på blodtrykket. Ved hemming av COX-enzymet skjer det en opphopning av arakidonsyre, som kan metaboliseres via andre systemer, som f.eks. lipoksygenase-veien eller cytokrom P450-systemet. Arakidonsyre omdannes via cytokrom P450-systemet til epoksyekosatriensyrer (EET) og 20-hydrokseyekosatriensyre (20-HETE). Sistnevnte har renale og vasokonstringerende effekter som kan indusere hypertensjon (19).

(Dette diskuteres nærmere under kardiovaskulære hendelser)

### 5.2.5 Samtidig bruk av NSAIDs og antihypertensiva

Det er holdepunkter for at NSAIDs kan øke blodtrykket via interaksjon med blodtrykkssenkende medikamenter (10).

Nesten alle hovedklassene av blodtrykkssenkende medikamenter virker helt eller delvis gjennom prostaglandin-medierte mekanismer. Unntaket er kalsiumantagonister, der den terapeutiske mekanismen ikke er avhengig av vaskulært prostasyklin eller er mindre affisert

av natriumretensjon sammenliknet med de andre typene blodtrykkssenkende medikamenter. Ved samtidig bruk av NSAIDs vil retensjon av væske og elektrolytter kunne motvirke effekten av antihypertensiva (2,18).

### **Diuretika**

- Hovedtypene som brukes i hypertensjonsbehandlingen er tiazider og loop-diuretika
- Virker ved å redusere det ekstracellulære væskevolum og den totale perifere motstand
- Ved samtidig inntak av NSAIDs, vil dette medføre reduksjon av salt- og væskeutskillelsen, noe som demper den antihypertensive effekten av diuretika (18).

### **Beta-adrenerge antagonister**

- Virker bl.a. ved å hemme frigjøringen av renin. Det har vært foreslått at siden NSAIDs også hemmer frigjøringen av renin, vil de potensielt kunne svekke den antihypertensive effekten ved å begrense virkningen betablokkere har på renin-aktiviteten (18). Men NSAIDs påvirker også andre deler av nyrene som i sin tur motvirker effekten av betablokkere.
- Studier (22) har vist at propranolol stimulerer PGI<sub>2</sub> syntesen hos pasienter med essensiell hypertensjon. NSAIDs kan interferere med denne prosessen, og i større grad blokkere den antihypertensive effekten (18).

### **ACE-hemmere**

- Medfører vasodilasjon og redusert blodtrykk ved å inhibere frigjøringen av angiotensin II og aldosteron. ACE-hemmere inhiberer dessuten inaktiveringen av bradykinin, som er en vasodilator.
- ACE-hemmere fører til en dilatasjon av efferente nyrearteriole. Ved samtidig inntak med NSAIDs, som konstringerer afferente arteriole, vil dette føre til en forverring av tilstanden hos hjertesvikt-pasienter.
- Bradykinins vasodilaterende egenskaper synes å være mediert av prostaglandiner, noe som gjør at effekten er mottakelig for interagering med NSAIDs (18).

### **Angiotensin II-reseptorblokkere**

- Disse virker ved å blokkere perifer vasokonstriksjon og renale salt-sparende effekter av angiotensin II.
- Interaksjoner med NSAIDs har ikke blitt undersøkt i kliniske studier, men studier på hypertensive rotter indikerer at reduksjonen i blodtrykket som er forbundet med losartan, er uaffisert ved samtidig blokkering av prostaglandinsyntesen. Likevel ser det ut til at blokkering av prostaglandinsyntesen, førte til en blokade av den angiotensin II-stimulerte økningen i glomerulær filtrasjonen.
- Det er også rimelig å anta at NSAIDs har en liknende effekt på angiotensin II-reseptorblokkere, som ACE-hemmere.

## 5.3 Potensielle mekanismer som kan føre til kardiovaskulære hendelser

### 5.3.1 Påvirkning av balansen mellom prostasyklin og tromboksan A<sub>2</sub>

I tillegg til å være en vasodilator, hemmer også prostasyklin plateaggregeringen og plateadhesjonen. Den reduserer også kolesterolmetabolismen og opptaket, og inhiberer remodellering av glatt muskulatur i karene. Tromboksan A<sub>2</sub>, som er motparten til prostasyklin og syntetiseres i blodplatene, har en protrombotisk virkning. Den virker vasokonstringerende, fremmer plateaggregering, fasiliterer kolesterolopptaket og proliferasjonen av glatt muskulatur. En likevekt mellom disse to metabolittene står sentralt i forståelsen av kardiovaskulær helse (23).

Studier med bruk av acetylsalisylsyre støtter denne sammenhengen. Acetylsalisylsyre hemmer COX irreversibelt, i motsetning til tradisjonelle NSAIDs. Ved inntak av lavdose acetylsalisylsyre (30-150 mg) daglig, vil dette medføre en selektiv inhibering av COX-enzymet i blodplater i forhold til endotelceller. Grunnen til dette er en kombinasjon av en presystemisk eliminasjon av acetylsalisylsyre og blodplatenes manglende evne til å syntetisere nye COX-enzymmer som kan erstatte de acetylerede enzymene pga. mangel på cellekjerne. Regelmessig dosering med lavdose acetylsalisylsyre vil medføre en kumulativ og en nesten komplett inhibering av COX-1 i blodplatene og en mye mindre effekt på COX-enzymene i endotelcellene (23).

Cheng og medarbeidere undersøkte knockout mus, som manglet henholdsvis PGI<sub>2</sub>-reseptor (IP) og tromboksan A<sub>2</sub>-reseptor (TP). Ved mekanisk skade av endotelet ble vaskulær proliferasjon og plateaggregering forsterket hos mus som manglet IP-reseptoren, men ble redusert i mus som manglet TP-reseptoren eller som ble behandlet med en TP-antagonist. Mus som manglet både IP- og TP-reseptoren hadde ikke en forsterket respons på mekanisk skade. Disse resultatene tyder på at PGI<sub>2</sub> begrenser den kardiovaskulære responsen på tromboksan A<sub>2</sub>. Dette samspillet kan være med på å forklare den kardiovaskulære risikoen til koksiber, som i motsetning til acetylsalisylsyre og NSAIDs, hemmer produksjonen av PGI<sub>2</sub> uten å påvirke tromboksan A<sub>2</sub> (24).

Det kan dermed se ut til at hemming av prostasyklin-syntesen uten å affisere tromboksan A<sub>2</sub> vil fremme en protrombotisk tilstand. Ved observasjon av friske individer, som ble eksponert for celekoksib eller rofekoksib, så en at disse medikamentene medførte en

signifikant reduksjon i urinutskillelsen av prostasyklin-metabolitter og ikke tromboksan A<sub>2</sub>-metabolitter (20). Dette ble tolket som et bevis for at COX-2 er den mest fremtredende COX-isoformen uttrykt i vaskulært endotel, koblet til produksjon av prostasyklin i den normale sirkulasjonen. Hvis COX-2 normalt er uttrykt i sirkulasjonen, vil hemming av COX-2 påvirke balansen mellom prostasyklin og tromboksan A<sub>2</sub> i retning av tromboksan A<sub>2</sub> hos alle individer. Resultatene fra musestudien beskrevet over (24), tilsier at COX-2-inhibisjon ikke øker spontan trombose, men forverrer responsen på protrombotiske stimuli – altså kan det være en økning av trombotiske hendelser blant individer med høyere risiko pga. andre faktorer (23).

For å redusere plateaggregeringen, må blodplatenes produksjon av tromboksan A<sub>2</sub> være hemmet med over 95 %. Lavdose aspirin oppnår denne effekten med liten påvirkning av prostasyklinsyntesen. Dette reiser spørsmålet om NSAIDs som inhiberer tromboksan A<sub>2</sub>-produksjonen med mindre enn 95 % mens de også hemmer prostasyklinsyntesen disponerer for hjerteinfarkt og slag. Koksiber hemmer prostasyklinsyntesen og reduserer tromboksan A<sub>2</sub> produksjonen med ≤10 %. Disse er forbundet med økt kardiovaskulær risiko. Naproksen, ibuprofen og diklofenak fører til en signifikant reduksjon av tromboksan A<sub>2</sub> og PGI<sub>2</sub> produksjon, men tromboksan A<sub>2</sub>-produksjonen reduseres bare over en del av doseringsintervallet. Hvis balansen mellom prostasyklin og tromboksan A<sub>2</sub> er årsaken til kardiovaskulære bivirkninger av koksiber, ville en forvente at NSAIDs også medfører en risiko, som sannsynligvis vil være mindre (20). Naproksen og ibuprofen har en lavere risikoprofil enn koksibene i kliniske og epidemiologiske studier, mens funnene for diklofenak er mindre betryggende (25).

### **5.3.2 Omdannelse av arakidonsyre til andre produkter**

Det har blitt rapportert at røyking fører til økt prostaglandinproduksjon i lungene. Dette har blitt påvist ved å måle PGE-M i urinen, som er en metabolitt av prostaglandin E<sub>2</sub>. Duffield-Lillico og medarbeidere viste at denne økningen av PGE-M skyldes COX-2 induksjon (26). De undersøkte effekten av celekoksib-behandling på ikke-røykere, tidligere røykere og røykere. Celekoksib førte til en signifikant reduksjon av PGE-M hos røykere og tidligere røykere, som hadde høye verdier av PGE-M før celekoksib-behandlingen. Disse funnene tyder på at høye verdier av PGE-M hos røykere skyldes en COX-2-induksjon i lungene.

Duffield-Lillico og medarbeidere undersøkte også urinutskillelsen av metabolitter fra 5-lipoksygenase-veien (5-LOX). 5-LOX er et enzym som katalyserer det første trinnet i

omdannelsen av arakidonsyre til leukotriener (Figur 1). Leukotrien B<sub>4</sub> virker kjemotaktisk for nøytrofile celler, mens leukotrien C<sub>4</sub> og D<sub>4</sub> er sterke bronko- og vasokonstriktorer. Leukotrien C<sub>4</sub> og D<sub>4</sub> metaboliseres til LTE<sub>4</sub>, som skilles ut i urinen. LTE<sub>4</sub>-nivået er forbundet med røykestatus, og var høyere hos nåværende røykere. Undersøkelsen av LTE<sub>4</sub> i den samme pasientgruppen viste at behandling med celekoksib førte til en økning av LTE<sub>4</sub>. Dette tyder på at arakidonsyre shuntes til 5-LOX-veien når COX-veien er blokkert.

Basert på disse funnene kan det foreligge flere mekanismer som kan føre til kardiovaskulære hendelser ved hemming av COX-2. Både COX-2 og 5-LOX er uttrykt i aterosklerotiske plakk, og basert på Duffield-Lillicos funn vil hemming av COX-2 føre til en shunting av arakidonsyre til 5-LOX-veien, noe som fører til produksjon av bioaktive lipider i plakkene. Dette er en viktig hypotese pga. foreliggende bevis på at 5-LOX spiller en viktig rolle i utviklingen av kardiovaskulær sykdom. I tillegg til dette, har ulike studier på mus vist en sammenheng mellom 5-LOX og aterosklerose. Flere studier er nødvendig for å bekrefte om shunting av arakidonsyre til 5-LOX-veien bidrar til kardiovaskulære komplikasjoner (26, 27).

Dyreforsøk tyder også på at andre metabolitter av arakidonsyre kan bidra til kardiovaskulær risiko. Liu og medarbeidere gjorde en studie på mus (28), der de tilførte rofekoksib per os i 3 måneder. Denne behandlingen førte til en 120 ganger økning av metabolitten 20-HETE i plasma. Infusjon av 20-HETE i mus reduserte blødningstiden, og in vitro økte 20-HETE ADP-indusert plateaggregering. Det var fra før kjent at 20-HETE produseres fra arakidonsyre via CYP4 isoenzymer, og metaboliseres videre til 20-hydroksyprostaglandiner via COX. Økningen av 20-HETE skyldtes i dette tilfellet ikke shunting av arakidonsyre til CYP-mediert omdanning, men sannsynligvis en redusert metabolisme av 20-HETE fordi COX var hemmet. Både rofekoksib, indometacin og den selektive COX-1-hemmeren SC-560 førte til en signifikant økning av 20-HETE-nivået in vitro, som skyldtes en redusert metabolisme av 20-HETE (28).

Flere dyrestudier har rapportert at en økning i 20-HETE er forbundet med forverring av hjerteinfarkt og slag, og at blokkering av 20-HETE-produksjonen reduserer infarktstørrelsen og forekomst av slag. En mulig forklaring på kardiovaskulære hendelser assosiert med bruk av koksiber og NSAIDs kan dermed være økningen av 20-HETE. Dette bør undersøkes nærmere.

### 5.3.3 Forskjeller mellom ulike NSAIDs

VIGOR-studien (Vioxx gastrointestinal outcomes research) rapporterte 5 ganger økt forekomst av hjerteinfarkt blant pasienter som brukte rofekoksib, sammenliknet med de som brukte naproksen (29). Etter denne studien forelå det spekulasjoner om naproksen kunne ha en kardioprotektiv effekt. Siden naproksen har en halveringstid på ca. 14 timer, kan det tenkes at naproksen, i hvert fall hos noen pasienter vil hemme produksjonen av tromboksan A<sub>2</sub> i tilstrekkelig grad til å virke antitrombotisk (30). 12 studier fra meta-analysen til Singh og medarbeidere viste heterogene resultater (16). Samlet sett tyder tilgjengelige data på at naproksen ikke synes å øke risikoen for kardiovaskulære bivirkninger, men dette kan ikke utelukkes pga. heterogeniteten av resultatene. En kan heller ikke utelukke at naproksen har en beskyttende effekt.

Det er vist at ibuprofen og naproksen kan interagere farmakodynamisk med acetylsalisylsyre, noe som medfører redusert kardioprotektiv effekt hos pasienter som bruker lavdose acetylsalisylsyre (31-33). Dette skyldes at disse bindes til det aktive setet i COX-1 og dermed hindrer acetylsalisylsyre i å acetylere enzymet. Denne interaksjonen kan imidlertid unngås hvis en tar acetylsalisylsyre om morgenen noen timer før en tar NSAIDs.

Diklofenak har derimot ikke en slik effekt (32). Det kunne tale for at diklofenak var å foretrekke hos pasienter som står på lavdose acetylsalisylsyre. Diklofenak blir ofte antatt å være et non-selektivt antiflogistikum, men det har vist seg at diklofenak utviser en selektivitetsratio på 20 in vitro (COX-2/COX-1), noe som tilsier en COX-2-selektivitet lik celekoksib. Andre NSAIDs som utviser liknende grad av selektivitet er etodolak og meloksikam (15, 20, 23, 33). Meta-analyser av NSAIDs' mulige kardiovaskulære bivirkninger har vist at diklofenak er det NSAIDs som synes å være forbundet med størst økning i risiko.



## 6 KONKLUSJON

Både tradisjonelle NSAIDs og koksiber kan føre til økning i blodtrykket. Denne effekten ser ut til å ha kliniske konsekvenser for utsatte grupper, som eldre pasienter, pasienter med kroniske sykdommer og hypertensjon.

Det er godt dokumentert at økning i blodtrykk er korrelert med økt risiko for kardiovaskulære hendelser, men også andre mekanismer kan bidra. Av disse har særlig en ubalanse mellom prostasyklin og tromboksan A<sub>2</sub> vært diskutert, men også en shunting av arakidonsyre til andre metabolitter kan tenkes å bidra. Meta-analyser av observasjonsstudier og kliniske studier tyder på at det blant de tradisjonelle NSAIDs særlig er diklofenak som er forbundet med økt risiko for kardiovaskulære hendelser. Dette kan muligens forklares med at diklofenak er omtrent like COX-2-selektiv som celekoksib. Ibuprofen kan synes å være forbundet med mindre risiko, mens naproksen muligens ikke innebærer en økt risiko for kardiovaskulære hendelser. For andre NSAIDs foreligger det lite data.

Leger som skriver ut disse medikamentene til pasienter, bør være oppmerksomme på at disse preparatene kan føre til alvorlige bivirkninger hos utsatte pasienter, og bør tenke på pasientenes tidligere sykdommer før utskrivelse av både NSAIDs og koksiber. Legene bør også måle blodtrykk før oppstart av behandlingen og følge opp behandlingen med NSAIDs med blodtrykkskontroller hos risikopasienter.

# Litteraturliste

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. I: Rang HP et al. Rang and Dale's Pharmacology. 6. utg. London: Elsevier, 2007: 226-237
2. White WB. Cardiovascular Risk, Hypertension, and NSAIDs. Current Pain and Headache Reports 2007; 11:428-435
3. Aneja A, Farkouh ME. Adverse Cardiovascular Effects of NSAIDs: Driven by Blood Pressure, or Edema? Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease 2008; 2:53-66
4. Kvien TK. Antiinflammatoriske midler. I: Vilberg A. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007. Oslo: Fagbokforlaget AS, 2007: 1113-1125
5. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection: Bench to Bedside. Gastroenterology 2008; 135:41-60
6. Ræder MG. Overvåking av nyrefunksjonen. I: Ræder MG. Grunnbok i kirurgisk patofysiologi og intensivmedisin. År 2008 utg. Oslo: 2008:225-264
7. Brostad F. Hemostasemekanismene. I: Stokke O et al. Klinisk biokjemi og fysiologi. 3. utg. Oslo: Gyldendal Norsk forlag AS, 2006: 105-116
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Haemostasis and thrombosis. I: Rang HP et al. Rang and Dale's Pharmacology. 6. utg. London: Elsevier, 2007: 341-342
9. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. Archives of Internal Medicine 1993; 153:477-484

10. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Affect Blood Pressure? A Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 1994; 121:289-300
11. Chan CC, Reid CM, Aw T-J, Liew D, Haas SJ, Krum H. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than non-selectiv NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *Journal of Hypertension* 2009; 27:2332-2341
12. Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Archives of Internal Medicine* 2002; 162:2204-2208
13. Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Archives of Internal Medicin* 2007; 167:394-399
14. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. *British Medical Journal* 2006; 332:1302-1305
15. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *Journal of the American Medical Association* 2006; 296:1633-1644
16. Singh G, Wu O, Langhome P, Madhok R. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8:R153
17. Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, Folke F, Hansen ML, Schramm TK, Sørensen R, Rasmussen JN, Andersen SS, Abildstrom SZ, Trærup J, Poulsen HE, Rasmussen S,

- Køber L, Torp-Pedersen C. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2009; 85:190-197
18. Ruoff GE. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on hypertension: alternative analgesics for patients at risk. *Clinical Therapeutics* 1998; 20:377-387
19. Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *American Journal of Cardiology* 2002; 89:18D-25D
20. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *The Journal of Clinical Investigations* 2006; 116:4-15
21. Fernández-Llama P, Ecelbarger CA, Ware JA, Andrews P, Lee AJ, Turner R, Nielsen S, Knepper MA. Cyclooxygenase inhibitors increase Na-K-2Cl cotransporter abundance in thick ascending limb of Henle's loop. *American Journal of Physiology – Renal Physiology* 1999; 277:F219-F226
22. Beckmann ML, Gerber JG, Byyny RL, LoVerde M, Nies AS. Propranolol increases prostacyclin synthesis in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1988; 12:582-588
23. Mitchell JA, Warner TD. COX isoforms in the cardiovascular system: understanding the activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Nature Reviews Drug Discovery* 2006; 5:75-86
24. Cheng Y, Austin SC, Rocca B, Koller BH, Coffman TM, Grosser T, Lawson JA, FitzGerald GA. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A<sub>2</sub>. *Science* 2002; 296:539-541

25. Ritter JM, Harding I, Warren JB. Precaution, cyclooxygenase inhibition, and cardiovascular risk. *Trends in Pharmacological Sciences* 2009; 30:503-508
26. Duffield-Lillico AJ, Boyle JO, Zhou KZ. Levels of prostaglandin E metabolite and leukotriene E<sub>4</sub> are increased in the urine of smokers: evidence that celecoxib shunts arachidonic acid into the 5-lipoxygenase pathway. *Cancer Prevention Research* 2009; 2:322-329
27. Marnett LJ. Mechanisms of cyclooxygenase-2 inhibition and cardiovascular side effects – the plot thickens. *Cancer Prevention Research* 2009; 2:288-290
28. Liu J-Y, Li N, Yang J, Li N, Qiu H, Ai D, Chiamvimonvat N, Zhu Y, Hammock BD. Metabolic profiling of murine plasma reveals an unexpected biomarker in rofecoxib-mediated cardiovascular events. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010; 107:17017-17022
29. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine* 2000; 343:1520-1528
30. Capone ML, Tacconelli S, Sciulli MG, Grana M, Ricciotti E, Minuz P, Di Gregorio P, Merciaro G, Patrono C, Patrignani P. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. *Circulation* 2004, 109:1468-1471.
31. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, deMarco S, Tournier B, Vyas SN, Fitzgerald, GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *The New England Journal of Medicine* 2001; 345: 1809-1817.

32. Schuijt MP, Huntjens-Fleuren HWHA, de Metz M, Vollaard EJ. The interaction of ibuprofen and diclofenac with aspirin in healthy volunteers. *British Journal of Pharmacology* 2009; 157:931-934
33. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, Di Gregorio P, Merciaro G, Patrignani P. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *Journal of the American College of Cardiology* 2005, 45: 1295-1301.
34. Krötz F, Struthmann L. A review on the risk of myocardial infarction associated with the NSAID diclofenac. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets* 2010; 10:53-65