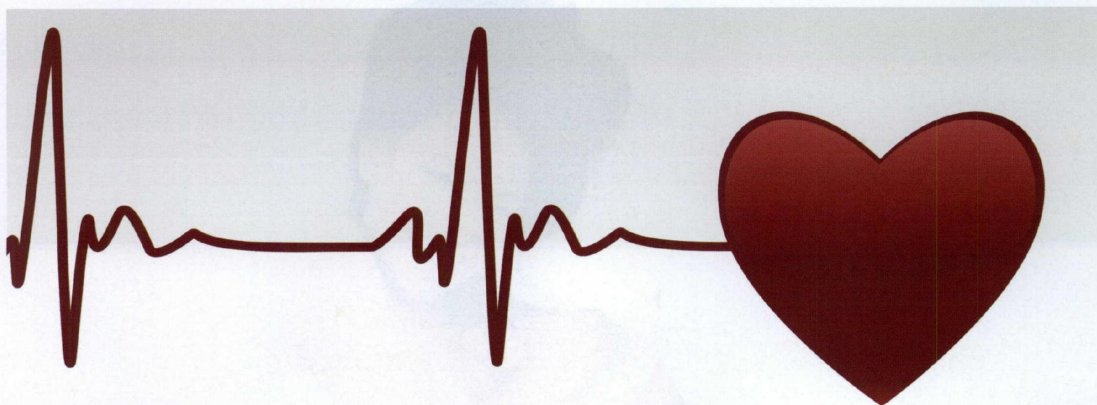




KARDIOVASKULĀRĀ DROŠĪBA UN NESTEROIDĀLIE PRETIEKAISUMA LĪDZEKĻI

Antra Liepiņa, farmaceite

Kā zināms, nesteroidālie pretiekaisuma līdzekļi (NPL) tiek plaši izmantoti pret sāpēm gan kā recepšu, gan bezrecepšu zāles. NPL neselektīvi inhibē abus ciklooksigenāzes inhibitorus (COX-1 un COX-2). COX-1 ciklooksigenāze pastāvīgi tiek ražota organisma audos, bet COX-2 izdalās galvenokārt iekaisuma laikā. Savulaik COX-2 inhibitori (koksibi) tika izveidoti, lai mazinātu COX-1 inhibēšanai raksturīgās blaknes (čūlu veidošanos un asiņošanu kuņģa un zarnu traktā). COX-2 inhibitoru pretsāpju un pretiekaisuma darbība ir līdzīga neselektīvo COX inhibitoru efektivitātei.

Aplūkosim klīniskos pētījumus un to metaanalīzes par NPL radīto sirds un asinsvadu sistēmas risku, neanalizējot acetilsalicilskābi, ko pierasts lietot kardiovaskulāro problēmu sekundārajā profilaksē.

2000. gadu sākumā speciālisti sāka raizēties par COX-2 inhibitoru izraisītām blaknēm un risku sirds un asinsvadu sistēmai. Veicot metaanalīzi par 138 randomizētiem klīniskiem pētījumiem, tika secināts, ka COX-2 inhibitoru regulāra lietošana saistīta ar paaugstinātu miokarda infarkta un citu kardiovaskulāru slimību risku, ja rādītājus salīdzina ar placebo (1). Tāpēc ASV Pārtikas un zāļu pārvalde (FDA) publicēja ierobežojošus ieteikumus COX-2 inhibitoru lietošanai – pirms COX-2 inhibitoru terapijas ordinēšanas ārstiem nopietni jāvērtē ikviena pacienta ārstēšanas paredzamais ieguvums un potenciālais risks. Šīs zāles ordinējamas, ja pacients iekļaujas kuņģa un zarnu trakta asiņošanas riska grupā, nepanes lietotās pretsāpju zāles vai nav bijusi vēlamā pretiekaisuma un pretsāpju iedarbība, lietojot neselektīvās nesteroidālās pretiekaisuma zāles (2).

Pētījumos ar laboratorijas dzīvniekiem konstatēts, ka COX-2 inhibitoru sirds un asinsvadu sistēmas blaknes saistītas ar paaugstinātu endotēlija trombozes risku, nātrija un ūdens aizturi organismā, aizsārgmehānismu vājināšanu, tāpēc miokarda infarkts (MI) ir plašāks un padara plānāku kreisā sirds kambara sienu infarkta skartajā zonā (3).

Pēdējos gados pieaugusi neselektīvo NPL ordinēšana un lietošana (4). No tiem vispopulārākie ir ibuprofēns un naproksēns. Tomēr jārēķinās ar faktu, ka arī neselektīvie NPL veicina ar sirds un

asinsvadu sistēmu saistīta riska paaugstināšanās. Šāds secinājums radies, apkopojot jaunāko klīnisko pētījumu metaanalīzes par novērošanas un randomizētiem klīniskiem pētījumiem ar naproksēnu, ibuprofēnu un diklofenaku. Veicot sistēmisku metaanalīžu pārskatu par klīniskiem pētījumiem saistībā ar neselektīvo NPL ietekmi uz sirds un asinsvadu sistēmas drošību, atklājās, ka veikti tikai 7 apjomīgi pētījumi. Tāpēc var uzskatīt, ka trūkst pārliecinošu zināšanu bāzes par neselektīvo NPL ietekmi uz kardiovaskulārām problēmām.

Ņemot vērā veiktos pētījumus un apkopotās metaanalīzes, šo projektu autori vienojušies, ka diklofenaka un, iespējams, arī ibuprofēna lielas devas lietošana kardiovaskulāra riska aspektā ir vienlīdzīga ar COX-2 inhibitoru lietošanu, bet naproksēnam ir zemāks riska profils nekā citiem NPL (5).

Augstākais kardiovaskulārais risks piemita rofekoksibam, kura tirdzniecība tika pārtraukta. Nākamais NPL, kas rada kardiovaskulāru risku, ir diklofenaks – par 22%. Mazāko ibuprofēna devu lietošana risku palielina tikai par 18%, bet, ja ibuprofēna deva pārsniedz 1200 mg dienā, kardiovaskulārs risks pieaug pat par 78%. Naproksēns kardiovaskulāru risku palielina tikai par 9%, turklāt risks nepalielinās, augot zāļu devai (6).

Arī pacientiem ar vainagartēriju slimībām pēcinfarkta periodā gan COX-2 inhibitori, gan neselektīvie NPL paaugstina mirstības risku. Analizējot 58 000 pacientu ar notikušu miokarda infarktu Dānijā, tika konstatēts, ka vairāk nekā 20 000 no viņiem bija lietojuši vismaz vienu NPL receptu devā. Pat īslaicīgs 1–2 nedēļu kurss ar lielāko daļu NPL, ko lietoja sirdzēji ar miokarda infarktu slimības vēsturē, veicina atkārtota infarkta iespējamību un paaugstina nāves risku. Izteikts pieņēmums, ka šie NPL varētu mijiedarboties ar acetilsalicilskābi, mazinot tās aizsargājošo darbību pacientiem pēcinfarkta periodā. Lielbritānijā veikts pētījums atklāj, ka slimniekiem, kas tikuši hospitalizēti kardiovaskulāras slimības dēļ

un 30 dienas lietojuši ibuprofēnu kopā ar acetilsalicilskābi, paaugstinās mirstības risks gan no sirds un asinsvadu kaitēm, gan vispārējā stāvokļa dēļ, salīdzinot ar pacientiem, kas lieto tikai aspirīnu (7–9). Līdz šim mazāk izpētīta NPL lietošanas ietekme uz pacientiem ar stabiliu vainagartērijas slimību. Tāpat nav tik pārliecinošu datu par NPL ietekmi uz insultu, kaut arī metaanalīžu apkopojumi liecina par ibuprofēna un diklofenaka saistību ar paaugstinātu insulta risku, arī išēmisko formu.

Pašreiz nav iespējams pārliecinoši ieteikt kādu neselektīvo NPL, kas sirds un asinsvadu sistēmai būtu drošāks par pārējiem. Katram ķīmiskam nosaukumam ir savas labās īpašības un ne tik labās. Joprojām paliek spēkā ieteikums lietot mazāko efektīvo devu pēc iespējas īsāku laiku.

Cilvēkiem, kam nepieciešamas sāpes mazinošas zāles, bet kas cieš no kardiovaskulārām problēmām, Amerikas Kardioloģijas kolēģija un Amerikas Sirds asociācija **iesaka** (10):

- 1) pirmā izvēle: paracetamols, acetilsalicilskābe, tramadols vai narkotisko analģētiku īslaicīgs kurss;
- 2) nākamā izvēle – neacetilēti salicilāti (nātrija salicilāts, salicilskābe);
- 3) neselektīvie NPL (naproksēns);
- 4) NPL ar nelielu COX-2 selektivitāti (meloksikāms, nimesulīds, etodolaks);
- 5) pēdējā izvēle – COX-2 selektīvie NPL (celekoksibis).

Nozares literatūrā atzīmēts, ka, piemēram, osteoartrīta sāpju gadījumā, sāpju sajūtas atvieglojums ir vienāds, lietojot opioidus un nesteroidālos pretiekaisuma līdzekļus. Tas nozīmē, ka cilvēkiem, kas cieš no stiprām sāpēm un kam ir vesela kardiovaskulārā sistēma, NPL varētu būt labs risinājums atsāpīnāšanai, izvairoties no opioidu radītās atkarības. **MM**

Vēres

1. Kearney P. M., Baigent C., Godwin J., Halls H., Emberson J. R., Patrono C. 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: 1302–1308.
2. Waknine Y. Bextra associated with cardiovascular risks, serious skin reactions. *Medscape Medical News*, Dec. 10, 2004.
3. Timmers L., Sluijter J. P., Verlaan C. W. et al. Cyclooxygenase-2 inhibition increases mortality, enhances left ventricular remodeling, and impairs systolic function after myocardial infarction in the pig. *Circulation*, 2007; 115: 326–332.
4. Greenberg J. D., Fisher M. C., Kremer J. et al.; CORONA Investigators. The COX-2 inhibitor market withdrawals and prescribing patterns by rheumatologists in patients with gastrointestinal and cardiovascular risk. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2009; 27: 395–401.
5. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N., Emberson J., Merhi A. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2013; 382: 769–779.
6. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 8(9): e1001098. doi:10.1371/journal.pmed.1001098.
7. Gislason G. H., Jacobsen S., Rasmussen J. N. 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*, 2006; 113: 2906–2913.
8. MacDonald T. M., Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet*, 2003; 361: 573–574.
9. Schjerning Olsen A. M., Fosbol E. L., 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: 2226–2235.
10. Amsterdam E. A., Wenger N. K., Brindis R. G. et al.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Clinical Chemistry. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014; 64: e139–e238.
11. Elgendy I. Y., Bavry A. A. Cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Medscape*, Jan. 19, 2016.