

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και αρτηριακή υπέρταση

**Χ. Αντωνακούδης
Κ. Κυφνίδης
Η. Ζησιμόπουλος**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη. Οι ενίοτε σοβαρές παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα οδήγησε στην παρασκευή νεότερων αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, των COX-2 επιλεκτικών αναστολέων. Όμως και οι δύο κατηγορίες φαρμάκων παρεμβαίνουν και στην παθοφυσιολογία διαφόρων καρδιαγγειακών παθήσεων. Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφονται οι μηχανισμοί – και οι μεταξύ τους διαφορές – αντιφλεγμονώδους δράσης των φαρμάκων αυτών καθώς και οι επιδράσεις τους στην εξέλιξη και τις επιπτώσεις της υπέρτασης. Οι κυριότερες επιδράσεις των φαρμάκων αυτών, πέρα από την αντιφλεγμονώδη, αφορούν στη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων, στη νεφρική λειτουργία και το γαστρεντερικό σύστημα. Πολλοί είναι οι μηχανισμοί με τους οποίους επηρεάζεται η αρτηριακή πίεση. Τα φάρμακα αυτά – πέρα από την κατακράτηση νατρίου – μπορεί να προκαλέσουν μείωση σπειραματικής διήθησης ή και οξεία νεφρική ανεπάρκεια, υπερούριχαιμία αλλά και αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων μέσω της ενδοθηλίνης.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NonSteroidal Anti-Inflammatory Drugs - NSAIDs) χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πρακτική για τη θεραπεία οστεοαρθρίτιδας, ρευματοειδούς αρθρίτιδας και άλλων επώδυνων, φλεγμονωδών ή μη φλεγμονωδών, καταστάσεων. Τα κλασικά NSAIDs αναστέλλουν, αναστρέψιμα, τη δραστηριότητα της κυκλο-οξυγενάσης (cyclooxygenase- COX), του ενζύμου συνθετάση της προσταγλανδίνης. Η (prostaglandin H synthase- PGHS), το οποίο μετατρέπει το αραχιδονικό οξύ στην ενδιάμεση και ασταθή προσταγλανδίνη H_2 , η οποία είναι ο άμεσος πρόδρομος διαφόρων προσταγλανδινών και θρομβοξανών. Το ένζυμο αυτό βρίσκεται σε 2 ισομορφές: PGHS-1 ή COX-1, το οποίο εκφράζεται σταθερά σε όλα τα κύτταρα (αλλά παράγεται υπό ειδικές συνθήκες) και PGHS-2 ή COX-2, το οποίο παράγεται μετά από φλεγμονώδη ή μιτογενή ερεθίσματα (αλλά εκφράζεται σταθερά σε ορισμένους μόνο ιστούς όπως οι νεφροί και ο εγκέφαλος). Τα φάρμακα αυτά είναι αποτελεσματικά αντιφλεγμονώδη αλλά σε χρόνια χρήση μπορεί να έχουν σοβαρές γαστρεντερικές διαταραχές (διάτρωση, αιμορραγία). Σήμερα υπάρχουν στην αγορά και τα νεότερα αντιφλεγμονώδη φάρμακα, οι επιλεκτικοί αναστολείς COX-2 (coxibs), τα οποία δημιουργήθηκαν σε μια προσπάθεια μείωσης των γαστρεντερικών επιπλοκών με παράλληλη όμως διατήρηση της αντιφλεγμονώδους και

Καρδιολογική Κλινική,
Ιατρείο Υπέρτασης,
Ασκληπιείου Βούλας,
Αθήνα

αναλγητικής δράσης¹.

Είναι γνωστό όμως ότι COX-1 και COX-2 παίζουν σημαντικό ρόλο και στη φυσιολογία τόσο των καρδιακών όσο και νεφρικών παθήσεων και επομένως είναι εύλογη η επίδραση των παραπάνω φαρμάκων στην παθοφυσιολογία των παθήσεων αυτών²⁻⁶. Η υπόθεση αυτή μαζί με τη συχνότατη χρήση των φαρμάκων αυτών ήταν η αφορμή για τη συγγραφή της παρούσας ανασκόπησης. Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφεται η επίδραση και η σημασία των NSAIDs και Coxibs ειδικότερα στην υπέρταση.

ΚΥΚΛΟ-ΟΞΥΓΕΝΑΣΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

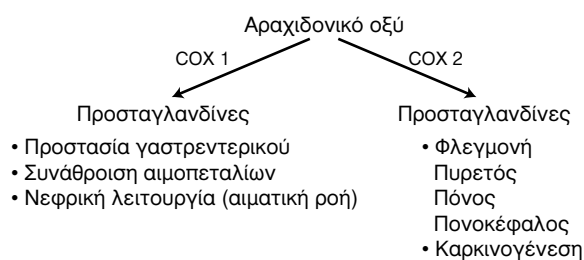
Το αραχιδονικό οξύ είναι συστατικό των φωσφολιποειδικών τμημάτων της κυτταρικής μεμβράνης. Μετά την απελευθέρωσή του μέσω των φωσφολιπασών (οι οποίες κινητοποιούνται με διάφορα φυσικά ή χημικά ερεθίσματα) μεταβολίζεται σε προσταγλανδίνες PGG₂ και PGH₂ μέσω του ενζύμου PGG/H συνθετάσης, που είναι γνωστή και ως κυκλο-οξυγενάση (COX). Δύο γονιδιακές μορφές COX έχουν εντοπισθεί ως σήμερα και στο σχήμα 1 φαίνεται επιγραμματικά η υπόθεση σχηματισμού και δράσης των δύο ισομορφών. Η COX-1 εκφράζεται στα περισσότερα κύτταρα και είναι η μόνη ισομορφή που βρίσκεται στα αιμοπετάλια. Χαμηλή δόση ασπιρίνης (<100 mg ημ) αναστέλλει μη αναστρέψιμα τη δραστηριότητα COX-1, μέσω της ακετυλίωσης της σερίνης στη θέση 529, με αποτέλεσμα >95% αναστολή παραγωγής θρομβοξάνης A₂ (TXA₂) και επομένως αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων σε όλη τη διάρκεια του 24ώρου. Μετά την ακετυλίωση της COX-1 με την ασπιρίνη το αντιαιμοπεταλιακό αυτό αποτέλεσμα διατηρείται σε όλη τη διάρκεια της ζωής του αιμοπεταλίου αφού ακόμη και μετά την απόσυρση της ασπιρίνης η σύνθεση νέας TXA₂ είναι γραμμική συνάρτηση

του κύκλου ζωής του αιμοπεταλίου. Αυτή η μοναδική πράγματι δράση της ασπιρίνης εξηγεί πιθανώς γιατί η ασπιρίνη είναι τόσο αποτελεσματική στην πρόληψη αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων. Η COX-2 παράγεται κατά τη μεγακαρουωτική φάση και εντοπίζεται σε νεοκυκλοφορούντα – νεανικά αιμοπετάλια. Οι λειτουργικές συνέπειες της COX-2 δεν είναι απόλυτα γνωστές. Η COX-2 συνήθως δεν εκφράζεται στο ενδοθήλιο σε φυσιολογικές καταστάσεις αλλά η παρουσία και δράση τους προκαλείται από αυξημένη τοιχωματική τάση, φλεγμονώδεις κυτοκίνες ή αυξητικούς παράγοντες και φαίνεται ότι είναι η κύρια πηγή προστακυκλίνης (PGI₂). Σήμερα, πιστεύεται ότι η COX-2 είναι ο κύριος παράγοντας σχηματισμού PG σε φλεγμονώδεις καταστάσεις και στον καρκίνο και για τους λόγους αυτούς αποτελεί ενδιαφέροντα και ελκυστικό θεραπευτικό στόχο^{1,7-9}.

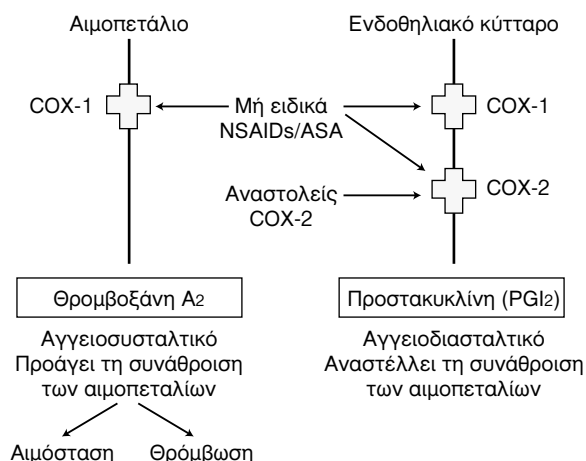
Επειδή COX-1 υπάρχει σταθερά στο γαστρεντερικό επιθήλιο, η αναστολή των κυτοπροστατευτικών PGs (που ρυθμίζονται από COX-1) πιστεύεται ότι ευθύνεται για τις γαστρεντερικές επιπλοκές των NSAIDs, τα οποία αναστέλλουν και τις δύο ισομορφές COX. Επομένως η επιλεκτική αναστολή των COX-2 πρέπει να έχει τουλάχιστον παρόμοια αντιφλεγμονώδη δράση με λιγότερες όμως γαστρεντερικές επιπλοκές. Είναι όμως λογικό να μην παρέχεται η καρδιοπροστασία που παρέχει η ασπιρίνη¹⁰⁻¹³. Στο σχήμα 2 φαίνονται η διαφορετική δράση στα αιμοπετάλια αλλά και το διαφορετικό τελικό αποτέλεσμα ασπιρίνης, NSAIDs και Coxibs στους μηχανισμούς αιμόστασης και θρόμβωσης. Η μείωση παραγωγής αγγειοδιασταλτικών ουσιών με την επιλεκτική αναστολή COX-2 από τα νεότερα αντιφλεγμονώδη έχει σαν αποτέλεσμα να υπερσχύει η αγγειοσυσπαστική δράση μέσω θρομβοξάνης. Από το σχήμα αυτό φαίνεται ότι οι επιλεκτικοί COX-2 αναστολείς δεν έχουν αντιαιμοπεταλιακή δράση.

ΠΡΟΣΤΑΝΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η αναστολή σύνθεσης προστανοειδών επηρεάζει ποικίλες φυσιολογικές διεργασίες στις οποίες συμπεριλαμβάνονται διεργασίες που ρυθμίζονται μέσω COX-1, COX-2 και ανάλογη παραγωγή θρομβοξάνης ή προστακυκλίνης. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές είναι πολυσύνθετες και μη πλήρως κατανοητές. Για παράδειγμα ενώ COX-1 και COX-2 έχουν διαφορετικές και μερικές φορές αντίθετες



Σχ. 1. Η υπόθεση σχηματισμού και δράσης των δύο ισομορφών COX.



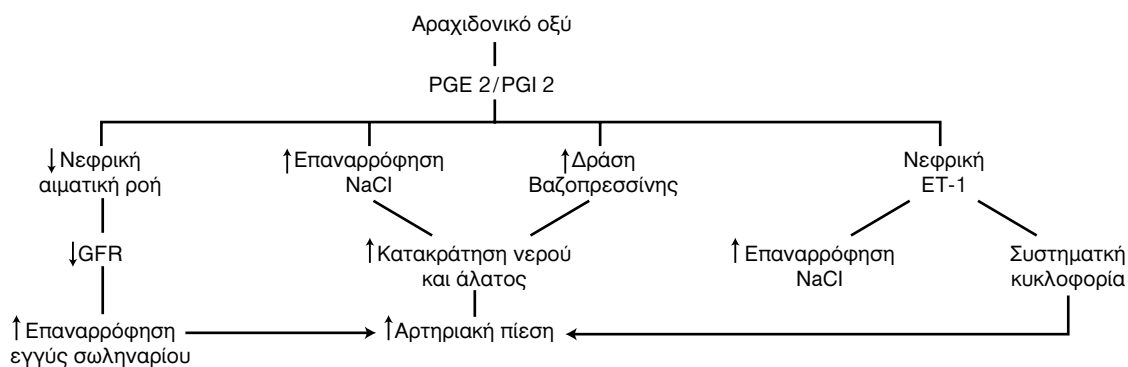
Σχ. 2. Αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αιμοπετάλια και τόνος των αγγείων.

δράσεις στη ρύθμιση της πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας, τα εν χρήσει αντιφλεγμονώδη NSAIDs και Coxibs έχουν γενικά παρόμοιες αρνητικές επιδράσεις στη φυσιολογία του νεφρού και στην αρτηριακή πίεση¹⁴⁻¹⁸. Οι αρνητικές επιδράσεις των NSAIDs στο νεφρό ασφαλώς συνδέονται με αναστολή της σύνθεσης προοστεανοειδών. Όπως είναι γνωστό τα φάρμακα αυτά μπορεί να οδηγήσουν σε κατακράτηση νατρίου με αποτέλεσμα περιφερικό οίδημα και αύξηση της πίεσης, μπορεί να προκαλέσουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια και υπερκαλιαιμία. Ακόμη μεγάλη σημασία έχει το γεγονός ότι παρεμβάλλονται στη δράση αντιυπερτασικών φαρμάκων. Αυτό έχει αποδειχθεί ότι σίγουρα συμβαίνει με τη δράση των αΜΕΑ, των οποίων η σημασία στην υπέρταση και ειδικά σε νεφροπαθείς ή διαβητικούς είναι πολύ σημαντική^{19,20}.

Τα προοστεανοειδή, στα οποία συμπεριλαμβάνονται η TXA₂, PGF_{2a}, PGD₂ και PGE₂ έχουν ποικίλες δράσεις και αλληλεπιδράσεις στη φυσιολογία και λειτουργία του νεφρού αφού ορισμένα

δρούν ως αγγειοδιασταλτικά, άλλα ως αγγειοσπαστικά και άλλα και με τους δύο μηχανισμούς. COX-1 και COX-2 έχουν διάφορη κατανομή και ρόλους στη νεφρική φυσιολογία περιπλέκοντας ακόμη περισσότερο την κατανόηση της δράσης των NSAIDs στην πίεση^{20,21}. Σημαντική φαίνεται να είναι και η επίδραση σε φλεγμονώδεις παραμέτρους, όπως ο TNFα, ο οποίος παίζει σημαντικότερο ρόλο στην καρδιαγγειακή παθοφυσιολογία²¹. Πιστεύεται πάντως ότι NSAIDs και Coxibs έχουν παρόμοιο νεφρικό προφίλ και παρόμοια αρνητική δράση στην πίεση. Οι μηχανισμοί με τους οποίους και οι δύο αυτές κατηγορίες φαρμάκων οδηγούν στην αύξηση της πίεσης φαίνονται στο σχήμα 3. Τα φάρμακα αυτά, όπως φαίνεται στο σχήμα 3, αναστέλλουν την παραγωγή προοστεαλανδινών PGE₂/PGI₂ και επομένως μπορεί να προκαλέσουν:

1. μείωση της νεφρικής ροής με αποτέλεσμα μείωση της σπειραματικής διήθησης, αύξηση της εγγύς σωληναριακής επαναρρόφησης, αύξηση κατακράτησης νατρίου και ύδατος με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης·
2. αύξηση της επαναρρόφησης NaCl στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, που οδηγεί φυσικά σε αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου και ύδατος με τελικό πάλι αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης·
3. αύξηση της δράσης της βασοπρεσίνης με τα παραπάνω αποτελέσματα·
4. αύξηση της νεφρικής ενδοθηλίνης-1, η οποία οδηγεί σε αύξηση της πίεσης με δύο μηχανισμούς: α) αύξηση επαναρρόφησης NaCl, που οδηγεί σε κατακράτηση νατρίου και ύδατος και επομένως στην αύξηση της πίεσης και β) άμεση αγγειοσπαστική δράση στη συστηματική κυκλοφορία με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης και είναι γνωστό ότι η ενδοθηλίνη αποτελεί ίσως τον ισχυρότερο αγγειοσπαστικό παράγοντα.



Σχ. 3. Μηχανισμοί αύξησης της αρτηριακής πίεσης με τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Συμπερασματικά, στην αντιμετώπιση της υπέρτασης, ιδίως της ανθεκτικής υπέρτασης, πρέπει να γνωρίζουμε ότι:

1. τόσο τα μη επιλεκτικά NSAIDs όσο και οι επιλεκτικοί COX-2 αναστολείς προδιαθέτουν σε κατακράτηση νατρίου και οίδημα κάτω άκρων·

2. σε ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο ή μειωμένη νεφρική αιμάτωση μπορεί να μειώσουν δραματικά τη σπειραματική διήθηση·

3. τα φάρμακα αυτά μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της πίεσης σε ορισμένα άτομα και ιδιαίτερα σε άτομα με προϋπάρχουσα υπέρταση και

4. φαίνεται ότι η δράση των εκλεκτικών COX-2 αναστολέων στην πίεση είναι παρόμοια με τη δράση των μη εκλεκτικών NSAIDs.

SUMMARY

Antonakoudis H, Kyfnidis K, Zisimopoulos H. Anti-Inflammatory agents in patients with Hypertension. Arterial Hypertension 2004; 13: 00.

The nonsteroidal anti-inflammatory drugs are widely used in clinical practice. The side effects that sometimes occurred in the gastrointestinal system lead to the production of new nonsteroidal anti-inflammatory drugs, the selective COX-2 inhibitors. But both categories of drugs interfere with the pathophysiology of several cardiovascular diseases. This review describes the mechanisms –and the differences between them– of the anti-inflammatory action of these drugs as well as the effects on the evolution and the consequences of hypertension. The major effects of these drugs, beyond their anti-inflammatory action, relate to the platelet aggregation, the renal function and the gastrointestinal system. The arterial pressure is influenced by various mechanisms. These drugs beyond the sodium retention, they can also cause decrease in the GFR, acute renal failure hyperuricemia, and increase of the peripheral resistances through the action of endothelin.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl Med* 2001; 345: 433-41.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
3. FDA Advisory Committee. Cardiovascular safety review of rofecoxib. Rockville, MD: Food and Drug Administration; 2001. Available at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/w/ac/01/briefing/3677b2_06_cardio.pdf
4. Shah AA, Thjodleifsson B, Murray FE, Kay E, Barry M, Sigthorsson G, et al. Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. *Gut* 2001; 48: 339-46.
5. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099-104.
6. Watson DJ, Rhodes T, Cai B, Guess HA. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1105-10.
7. Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 111-5.
8. Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart failure: an observational cohort study. *Lancet* 2002; 359: 118-23.
9. FitzGerald GA, Cheng Y, Austin S. COX-2 inhibitors and the cardiovascular system. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (Suppl 25): S31-36.
10. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104: 2280-8.
11. White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, Verburg KM, et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002; 89: 425-30.
12. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effect of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809-17.
13. Boers M. NSAIDs and selective COX-2 inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection. *Lancet* 2001; 357: 1222-3.
14. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1985; 290: 1797-9.
15. Myllykangas R, Aho K, Kautiainen H, Isomaki H. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1065-7.
16. World Health Organisation. World health statistics annual. Geneva, 1996.
17. Rocca B, Secchiero P, Ciabattini G, Ranelletti FO, Catani L, et al. COX-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 7634-9.
18. Van-Kooten F, Ciabattini G, Koudstaal PJ, Grobbee DE, Kluft C, Patrono C. Increased thromboxane biosynthesis is associated with post-stroke dementia. *Stroke* 1999; 30: 1542-7.
19. Eikelboom JW, Hirsh J, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650-5.

20. Narumiya S, Fitzgerald GA. Genetic and pharmacological analysis of prostanoid receptor function. *J Clin Invest* 2001; 108: 25-30.
21. Sack MN. Tumor necrosis factor- α in cardiovascular bi-

ology and the potential role for anti-tumor necrosis factor- α therapy in heart disease. *Pharmacology and Therapeutics* 2002; 94: 123-135.