

Kardiovaskulárne riziko nesteroidových antiflogistík – klinický dopad a možné mechanizmy

Zoltán Varga, Viera Kristová, Milan Kriška

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave

Nesteroidové antiflogistiká sú liečivá s analgetickými, antiflogistickými a antipyretickými účinkami. Ich efekt je docielený znížením syntézy prostanoidov. Inhibícia tvorby prostanoidov prináša so sebou reálne riziko poliekového poškodenia. Riziko nežiaducich účinkov postihujúcich gastrointestinálny trakt a obličky je dlho známe. Nebezpečenstvo zvýšenia krvného tlaku a vývoja/zhoršenia zlyhania srdca je tiež v povedomí už desaťročia. Zvýšená incidencia akútneho infarktu myokardu v klinických štúdiách s rofekoxibom upriamila pozornosť na možnú kardiotoxicitu selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2, následne sa objavili pochybnosti aj o kardiovaskulárnej bezpečnosti neselektívnych liečiv z tejto skupiny. Otázka bezpečnosti nesteroidových antiflogistík z hľadiska kardiovaskulárnych príhod sa riešila v posledných rokoch vo veľkom počte retrospektívnych aj prospektívnych klinických štúdií a metaanalýz. Výsledky nasvedčujú tomu, že kardiotoxicita je skupinovým efektom nesteroidových antiflogistík, pri čom v stupni rizika je prítomná veľká variabilita medzi jednotlivými liečivami. Cieľom našej práce je zhrnúť dostupné údaje o riziku kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov nesteroidových antiflogistík, o ich klinickom dopade a o možných mechanizmoch zodpovedných za vznik uvedených nežiaducich účinkov.

Kľúčové slová: nesteroidové antiflogistiká, kardiovaskulárne riziko, nežiaduci účinok, kardiovaskulárna príhoda, artériová hypertenzia, zlyhanie srdca.

Cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs – clinical impact and possible mechanisms

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are medicines with analgesic, antipyretic and anti-inflammatory effects. Their effects are achieved by reducing the synthesis of prostanoids. Inhibition of prostanoid production is responsible for a substantial risk of adverse effects. The risk of adverse effects affecting the gastrointestinal tract and the kidneys has long been recognised. The possibility of increased blood pressure and development/worsening of heart failure during treatment is also known for decades. Increased incidence of acute myocardial infarction in clinical trials with rofecoxib drew attention to possible cardiotoxicity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors, doubts have arisen about cardiovascular safety of non-selective drugs from this group. The question about cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs has been addressed in recent years in large number of retrospective and prospective clinical studies and meta-analyses. Results indicate that cardiotoxicity might be class effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Substantial variability is present among drugs in burden of risk. The aim of our work is to summarize available data about risk of cardiovascular adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs, their clinical impact and possible mechanisms responsible for the risk of the mentioned side effects.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, cardiovascular risk, adverse effect, cardiovascular event, arterial hypertension, heart failure.

Klin Farmakol Farm 2011; 25(3): 131–136

Úvod

Nesteroidové antiflogistiká (NSA) patria na priek početným, závažným, potenciálne život ohrozujúcim nežiaducim účinkom (NÚ) celosvetovo medzi najpredpisovanejšie liečivá, pričom viaceré sú dostupné bez lekárskeho predpisu. Veľký počet exponovaných pacientov zapríčiňuje, že nežiaduce účinky liečiv z tejto skupiny predstavujú závažný medicínsky problém.

Počas terapie je pacient vystavený riziku gastro- a nefrotoxicity, čo je dlho známe (1, 2). Dávnejšie bola dokumentovaná aj možnosť zvýšenia artériového tlaku krvi (TK) v priebehu podávania NSA a riziko dekompenzácie chronického zlyhávania srdca (3, 4). Koncom 20. a za-

čiatkom 21. storočia boli organizované veľké, randomizované klinické štúdie zamerané na kvantifikáciu gastrointestinálneho rizika prvých koxibov. V štúdií VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) sa nečakane objavila zvýšená incidencia infarktu myokardu u pacientov liečených selektívnym inhibítorom cyklooxygenázy-2, rofekoxibom v porovnaní s neselektívnym naproxenom (5). Výsledky VIGOR-u a neskorších prospektívnych aj retrospektívnych štúdií podnietili postupné prehodnotenie pomeru riziko-benefit nesteroidových antiflogistík u pacientov so srdcovocievnyimi ochoreniami.

V nasledujúcej práci sa pokúsime zhrnúť dostupné údaje o kardiovaskulárnom riziku

nesteroidových antiflogistík, o ich možnom klinickom dopade a prediskutovať predpokladané mechanizmy zodpovedné za zvýšenie incidence kardiovaskulárnych príhod počas užívania NSA.

Cyklooxygenáza a jej fyziologické úlohy

Mechanizmom účinku NSA je inhibícia cyklooxygenázy (COX). COX je enzým vytvárajúci prostaglandín H_2 (PGH_2) z kyseliny arachidónovej. PGH_2 je intermediárny metabolit, rýchlo premenený na konečné prostanoidy (prostaglandíny, prostacyklíny a tromboxány) účinkom enzýmov, ktorých výskyt je tkanivovo špecifický (6).

Tabuľka 1. Delenie nesteroidových antiflogistík na základe selektivity

Neselektívne inhibítory COX-1 a COX-2:	kys. acetylsalicylová, ibuprofen, diklofenak, ketoprofen, tiaprofen, indometacín, naproxen a ďalšie
Preferenčné inhibítory COX-2:	meloxicam, nimesulid, etodolak a ďalšie
Selektívne inhibítory COX-2:	celecoxib, rofekoxib, etorikoxib, valdecoxib a ďalšie

Tabuľka 2. Prehľad nežiaducich účinkov NSA

Gastrointestinálny trakt	erózie až vredy na žalúdovej sliznici, nauzea, vracanie, meteorizmus, hnačka, zápcha a ďalšie
Vylučovací systém	zníženie glomerulárnej filtrácie, retencia Na a tekutín, edémy, hyperkaliémia, zlyhanie obličiek, intersticiálna nefritída a ďalšie
Kardiovaskulárny systém	trombotické príhody, zvýšenie TK, zlyhanie srdca, palpitácie a ďalšie
Centrálny nervový systém	cefalea, únava, poruchy spánku, závraty, epileptické záchvaty a ďalšie
Iné	závažné krvácanie, provokácia astmatického záchvatu, Rayeov syndróm, predĺženie pôrodu, urtika, poruchy krvotvorby a ďalšie

Poznáme dve základné izoformy cyklooxygenázy – COX-1 a COX-2. Po objave druhej izoformy cyklooxygenázy sa predpokladalo, že COX-1 je konštitutívna forma enzýmu, zodpovedná za väčšinu fyziologických úloh, kým COX-2 je indukibilná cyklooxygenáza, zodpovedná za prejavy zápalu. V poslednej dobe sa ukazuje prílišná simplifikovanosť tejto teórie. COX-2 je trvalo prítomná vo viacerých tkanivách ľudského organizmu a hrá dôležitú úlohu vo fyziologických pochodoch.

Z hľadiska najčastejších nežiaducich účinkov NSA je dôležitá tvorba ochranné pôsobiaceho PGE₂ a PGI₂ (tzv. prostacyklín) v oblasti žalúdokej sliznice, za čo zodpovedá COX-1. V trombocytoch produkuje COX-1 pro-agregačne a vazokonstrikčne pôsobiaci tromboxán TXA₂. Účinky tromboxánu TXA₂ antagonizuje anti-agregačne a vazodilatačne pôsobiaci PGI₂, tvorený v cievnej stene účinkom COX-1 a COX-2. V obličkách zohráva PGE₂ tvorený COX-1 rozhodujúcu úlohu v regulácii glomerulárnej filtrácie, PGI₂ tvorený COX-2 zasahuje do regulácie vylučovania renínu. V konečnom dôsledku, produkty oboch izoform cyklooxygenázy zohrávajú v obličkách úlohu vo vylučovaní sodíka a vody.

Nesteroidové antiflogistiká sa na základe selektivity voči jednotlivým formám COX rozdeľujú na neselektívne inhibítory cyklooxygenázy, na preferenčné inhibítory COX-2 a na selektívne inhibítory COX-2 (koxiby) (tabuľka 1).

Nežiaduce účinky postihujúce gastrointestinálny a vylučovací systém

Terapia nesteroidovými antiflogistikami môže mať za následok širokú paletu nežiaducich účinkov (tabuľka 2). Onedlho po rozšírení po-

užívania prvého nesteroidového antiflogistika, kyseliny acetylsalicylovej (KAS), v klinickej praxi sa začali objavovať správy o možnosti poškodenia žalúdočnej sliznice uvedeným liečivom. Od ich potvrdenia sa považuje vznik žalúdočného vredu za jednu z najobávanejších komplikácií terapie NSA, percepcia jej rizika je vo všeobecnosti na vysokej úrovni.

V retrospektívnej štúdii prípadov a kontrol Garcia-Rodriguez a Jick (7) zistili relatívne riziko (RR) krvácania z hornej časti gastrointestinálneho traktu (GIT) počas užívania NSA 4,7. Súbor sa skladal z 1457 pacientov s krvácaním z GIT-u a 10 000 kontrol. MacDonald, a kol. (8) vo svojej prospektívnej, kohortovej štúdii zistili na súbore 52 293 pacientov užívajúcich NSA RR hospitalizácie pre ťažkosti v oblasti hornej časti GIT-u 3,94. Zvýšené riziko pretrvávalo počas celej dĺžky liečby.

Za poškodenie integrity žalúdočnej sliznice zodpovedá inhibícia COX-1. Po objavení druhej izoformy cyklooxygenázy farmaceutické firmy uviedli na trh selektívne inhibítory tohto enzýmu, takzvané koxiby. Od koxibov sa očakávalo zvýšenie bezpečnosti analgetickej a antiflogistickej terapie z hľadiska nežiaducich účinkov na GIT, čo sa potvrdilo vo viacerých randomizovaných klinických štúdiách. Ako príklad môžeme uviesť štúdiu VIGOR, v ktorej sa porovnávalo riziko gastrointestinálnych príhod pri podávaní rofekoxibu a neselektívneho naproxenu u pacientov s reumatoidnou artritídou. Riziko bolo signifikantne nižšie v rofekoxibovom ramene (RR = 0,5, P = 0,001) (5).

Neselektívne inhibítory cyklooxygenázy môžu vyvolať zníženie glomerulárnej filtrácie, retenciu sodíka, vody a draslíka s vývojom peri-

férnych edémov a artériovej hypertenzie (AHT) (9). Preferenčné a selektívne inhibítory COX-2 majú potenciál spôsobiť retenciu sodíka, draslíka a vody s možným vývojom edémov a AHT, ale na glomerulárnu filtráciu majú menší vplyv ako neselektívne NSA (10, 11). Incidencia nežiaducich účinkov postihujúcich obličky u užívateľov NSA sa pohybuje okolo 18 %, vážne prípady s jednoznačnou symptomatológiou sa vyskytujú u 1 % pacientov (12).

Kardiovaskulárne nežiaduce účinky Trombotické príhody

Po uvedení prvých koxibov na trh sa uskutočnili veľké, randomizované klinické štúdie zamerané na zistenie ich gastrointestinálnej tolerability. Viaceré z nich priniesli nečakané, alarmujúce výsledky poukazujúce na zvýšenie rizika trombotických príhod. Štúdia VIGOR sa zamerala na hodnotenie gastrointestinálnej bezpečnosti rofekoxibu. Súbor zahŕňoval 8076 dobrovoľníkov trpiacich na reumatoidnú artritídu. Pacienti s vážnymi aktívnymi srdcovo-cievnymi ochoreniami neboli zahrnutí do tejto štúdie, preventívne podávanie nízкодávkovej KAS nebolo dovolené. Súbor sa skladal z dvoch ramien, v jednom sa podával rofekoxib, v druhom naproxen. Relatívne riziko kardiovaskulárnej (KV) príhody v rofekoxibovom ramene v porovnaní s naproxenovým ramenom bolo 2,37 (1,39–4,06), P = 0,0016 (13).

Štúdia APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx), v ktorej sa porovnával rofekoxib s placebom, zistila zvýšenú incidenciu trombotických príhod, hlavne infarktu myokardu a náhlej cievnej mozgovej príhody v rofekoxibovom ramene (1,5 vs. 0,78 prípadov na 100 pacientorokov, RR = 1,92, P = 0,008). Nárast rizika nad úroveň placebového ramena nastal 18 mesiacov od začiatku podávania liečiva (14).

Ďalšia veľká, randomizovaná štúdia, CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) porovnávala bezpečnosť celecoxibu (400 mg 2x/deň) s ibuprofenom a diklofenakom. Počet kardiovaskulárnych príhod v jednotlivých ramenách bol podobný, bez štatisticky významných rozdielov. Dôležité je poznamenať, že na rozdiel od VIGORu, 20 % pacientov užívalo preventívnu dávku KAS. Reumatoidnou artritídou trpelo len 27 % dobrovoľníkov zahrnutých do súboru, zvyšok tvorili pacienti s osteoartrózou (15). Reumatoidná artritída je na rozdiel od osteoartrózy spojená so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom (16).

Protichodné výsledky veľkých klinických štúdií s rofekoxibom a celecoxibom sa snažia vysvetliť viaceré teórie. Podľa prvej, rozdiely v počte

trombotických príhod medzi ramenami vo VIGOR neboli spôsobené negatívnym pôsobením rofekoxibu, ale kardioprotektívnym efektom naproxenu. Niektoré štúdie priniesli údaje o miernom protektívnom pôsobení naproxenu, ale zdá sa, že rozdiel medzi ním a rofekoxibom v štúdiu VIGOR bol príliš veľký na to, aby sa dal vysvetliť len ako dôsledok protektívneho pôsobenia naproxenu (17, 18, 19). Výsledky niektorých štúdií dokonca poukazujú na možnosť zvýšenia rizika KV príhod u pacientov užívajúcich naproxen (20).

Rozdielne výsledky VIGOR a CLASS mohli zapríčiniť aj vyššie kardiovaskulárne riziko prítomné u pacientov vo VIGORE (reumatoidná artritída vs. väčšinou osteoartróza v CLASSe). Základné riziko pacientov sa zdá byť dôležitým prediktorom rizika KV nežiaducich účinkov koxibov (21). Iné možné vysvetlenie spočíva v tom, že v CLASS bolo dovolené preventívne použitie KAS. Proti tejto hypotéze svedčí, že po analýze údajov pacientov bez KAS v štúdiu sa nezistil signifikantný rozdiel v počte trombotických príhod medzi celekoxibovým ramenom a ramenami s tradičnými NSA (15).

Rozdiely sa vysvetľujú aj väčšou COX-2 selektivitou rofekoxibu v porovnaní s celekoxibom, čo by mohlo narušiť rovnováhu medzi proagregačným TXA₂ a antiagregačným PGI₂ významnejším spôsobom. Výsledky štúdií s koxibmi s rôznou selektivitou a s neselektívnymi inhibítormi COX ukazujú, že COX-2 selektivita liečiv nie je vždy priamo úmerná s ich kardiovaskulárnou toxicitou. Podľa všetkého musia hrať úlohu aj iné faktory. Diskutuje sa o dôležitosti odlišných farmakokinetických a farmakodynamických parametrov jednotlivých liečiv. Celekoxib má kratší polčas eliminácie, čo teoreticky umožní regeneráciu vaskulárneho prostacyklínu (22). Nesmieme zabudnúť ani na vplyv výšky krvného tlaku, ktorá sa vo Framinghamskej štúdiu ukázala byť významným prediktorom kardiovaskulárnej mortality. Celekoxib ovplyvňuje TK menej ako rofekoxib, presný mechanizmus tohto rozdielu nie je známy. Rozhodujúca môže byť inhibícia

odbúravania aldosterónu vysokými dávkami rofekoxibu, nedá sa vylúčiť ani inhibičné pôsobenie celekoxibu na karboanhydrázu (23). Opísaný rozdielny vplyv na krvný tlak môže mať ďalekosiahle dôsledky v prípade dlhodobej terapie, jeho následky počas niekoľko týždňov až mesiacov trvajúceho podávania sú však otáznе.

Po CLASS sa zorganizovali viaceré štúdie porovnávajúce účinnosť a bezpečnosť celekoxibu s placebom alebo s neselektívnymi NSA. Solomonom, a kol. (21) uskutočnená metaanalýza šiestich randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdií priniesla zaujímavé výsledky. Do analýzy zahrnuli autori štúdie APC, PreSAP, ADAPT, MA-27, CDME a celecoxib/selenium trial (spolu 7950 pacientov a 16 070 pacientorokov). Na základe výsledkov sa zdá, že riziko kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov pri terapii celekoxibom závisí od dvoch faktorov: a) základné KV riziko pacienta pri začatí medikácie, b) použitá dávka liečiva. Dôležitá je hlavne interakcia medzi týmito faktormi, čo znamená zosilnenie vplyvu dávky u vysoko rizikových ľudí. V porovnaní s placebom sa zistilo relatívne riziko pre každé dávkovanie spolu 1,6. Zaujímavejšie sú hodnoty RR pre jednotlivé dávkovacie schémy: 400 mg 1x/deň – RR = 1,1; 200 mg 2x/deň – RR = 1,8; 400 mg 2x/deň- RR = 3,1. Do štúdií nebola zahrnutá schéma 200 mg 1x/deň napriek tomu, že 80–90 % pacientov užívajúcich celekoxib sa lieči touto dávkou. V roku 2014 očakávame výsledky zo štúdie PRECISION, do ktorej bola zahrnutá aj táto dávkovacia schéma.

Klinické skúšanie novších koxibov tiež prinieslo nepriaznivé výsledky. Štúdia TARGET (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial) porovnávala lumirakoxib s naproxenom a ibuprofenom. U pacientov bez preventívneho použitia KAS sa objavila KV príhoda častejšie v ramene so selektívnym inhibítorom COX-2, ale rozdiel nebol štatisticky signifikantný (0,26 vs. 0,18 za 100 pacientorokov, RR = 1,22, P = 0,43). Súbor sa skladal z pacientov s osteoartrózou (24). V ďalšej štúdiu, zahrňujúcej

chorých po koronárnom by-passe sa objavila séria príhod postihujúcich srdcovocievny systém, následkom čoho bola použitá látka, parekoxib (prodrug valdekoxibu) odmietnutá zo strany FDA (25). S podobne nepriaznivými výsledkami skončili štúdie so samotným valdekoxibom, podanom po by-passe (RR = 3,08) (26). Zvýšený počet KV príhod v porovnaní s placebom aj s tradičnými NSA zaznamenali aj v prípade etorikoxibu (27).

Po objavení zvýšeného rizika trombotických príhod u inhibítorov COX-2 nasledovala intenzívna snaha vedcov vylúčiť alebo potvrdiť podobný NÚ u neselektívnych NSA. V posledných rokoch sa riešila kardiovaskulárna toxicita NSA vo veľkom počte retrospektívnych a prospektívnych klinických štúdií, metaanalýz.

Trelle, a kol. (28) zaradili do svojej nedávno publikovanej metaanalýzy každú randomizovanú, kontrolovanú štúdiu, v ktorej sa porovnával NSA s placebom alebo s iným NSA a sledovanie trvalo minimálne 100 pacientorokov. Podmienky splnilo 31 štúdií, do ktorých bolo zaradených spolu 116 429 pacientov (viac ako 115 000 pacientorokov sledovania). Primárne sa sledoval výskyt akútneho infarktu myokardu (AIM), sekundárne výskyt náhlej cievnej mozgovej príhody (NCMP), úmrtia z KV príčin a úmrtia z každej príčiny. Výsledky sa štatisticky vyhodnotili v prípade troch neselektívnych NSA (naproxen, ibuprofen, diklofenak) a štyroch koxibov (rofekoxib, celekoxib, lumirakoxib, etorikoxib). Najvyššie riziko AIM v porovnaní s placebom sa zistilo u rofekoxibu (RR = 2,12) a lumirakoxibu (RR = 2,00), z neselektívnych liečiv u ibuprofenu (RR = 1,61). Ibuprofen a diklofenak boli spojené s najvyšším rizikom NCMP (RR = 3,36 a 2,86). Relatívne riziko úmrtia z KV príčin bolo najvyššie v prípade etorikoxibu a diklofenaku (RR = 4,07 a 3,98) (tabuľka 3). Zo štúdií zaradených do tejto metaanalýzy bola najväčšia štúdia MEDAL (Multinational Etoricoxib vs. Diclofenac Arthritis Long-term Study), ktorá porovnávala etorikoxib s diklofenakom. Výsledky potvrdzujú nepriaznivý KV bezpečnostný profil

Tabuľka 3. Prehľad výsledkov metaanalýzy Trelleho, a kol.

	Akútny infarkt myokardu (RR)	Náhla cievna mozgová príhoda (RR)	Úmrtie z kardiovaskulárnych príčin (RR)	Úmrtie (RR)
naproxen	0,82 (0,37–1,67)	1,76 (0,91–3,33)	0,98 (0,41–2,37)	1,23 (0,71–2,12)
ibuprofen	1,61 (0,50–5,77)	3,36 (1,00–11,60)	2,39 (0,69–8,64)	1,77 (0,73–4,30)
diklofenak	0,82 (0,29–2,20)	2,86 (1,09–8,36)	3,98 (1,48–12,70)	2,31 (1,00–4,95)
celekoxib	1,35 (0,71–2,72)	1,12 (0,60–2,06)	2,07 (0,98–4,55)	1,50 (0,96–2,54)
etorikoxib	0,75 (0,23–2,39)	2,67 (0,82–8,72)	4,07 (1,23–15,70)	2,29 (0,94–5,71)
rofekoxib	2,12 (1,26–3,56)	1,07 (0,60–1,82)	1,58 (0,88–2,84)	1,56 (1,04–2,23)
lumirakoxib	2,00 (0,71–6,21)	2,81 (1,05–7,48)	1,89 (0,64–7,09)	1,75 (0,78–4,17)

Tabuľka 4. Relatívne riziko kardiovaskulárnej príhody - prehľad výsledkov metaanalýzy McGettigana a Henryho

	Neselektívne NSA						Preferenčné a selektívne inhibítory COX-2				
	naproxen	diklofenak	ibuprofen	indometacín	piroxi-kam	Všetky (iné*) neselektívne NSA	meloxi-kam	celekoxib	rofekoxib ≤ 25 mg/d	rofekoxib 25 mg/d	rofekoxib celkovo
Štúdie prípadov a kontrol	0,96 (0,84–1,10)	1,36 (1,21–1,54)	1,06 (0,95–1,18)	1,30 (1,07–1,60)	1,06 (0,70–1,59)	1,10 (0,98–1,24)	1,25 (1,00–1,55)	1,01 (0,90–1,13)	1,21 (1,08–1,36)	1,89 (1,43–2,51)	1,31 (1,18–1,46)
Kohortové štúdie	0,94 (0,85–1,04)	1,36 (0,51–3,65)	1,12 (0,90–1,38)	–	–	1,10 (0,95–1,29)	–	1,22 (0,69–2,16)	1,51 (0,73–3,13)	2,46 (1,29–4,71)	1,53 (0,68–3,44)
Kohortové štúdie a štúdie prípadov a kontrol spolu	0,97 (0,87–1,07)	1,40 (1,16–1,70)	1,07 (0,97–1,18)	1,30 (1,07–1,60)	1,06 (0,70–1,59)	1,10 (1,00–1,21)	1,25 (1,00–1,55)	1,06 (0,91–1,23)	1,33 (1,00–1,79)	2,19 (1,64–2,91)	1,35 (1,15–1,59)

*v 9 štúdiách sa uviedlo súhrnné RR samostatne neuvedených liečiv na miesto všetkých neselektívnych NSA

diklofenaku. Relatívne riziko trombotickej srdcovocievnej príhody počas podávania COX-2 selektívnej látky v porovnaní s diklofenakom bolo 0,96 (29).

O možnom zvýšení rizika trombotických príhod neselektívnymi NSA a selektívnymi inhibítormi COX-2 svedčia aj výsledky rozsiahlych epidemiologických štúdií. Výsledky 23 kontrolovaných observačných štúdií (6 kohortových a 17 štúdií prípadov a kontrol) sumarizovali vo svojej metaanalýze McGettigan a Henry (30). Štúdie prípadov a kontrol zahŕňali 86 193 pacientov s KV príhodou a 528 000 kontrol, v kohortových sa porovnávalo 75 520 užívateľov koxibov a 375 619 užívateľov neselektívnych NSA s 594 720 pacientmi bez expozície NSA. Výsledné hodnoty RR kardiovaskulárnej príhody sú uvedené v tabuľke 4. Z neselektívnych NSA, najväčšie riziko bolo prítomné v prípade diklofenaku (RR = 1,40), najbezpečnejší bol naproxen (RR = 0,97). U rofekoxibu (RR = 1,35) bolo riziko výrazne ovplyvnené veľkosťou podanej dávky.

V ďalšej kohortovej štúdii sa stanovovalo riziko AIM a úmrtia z koronárnych príčin u pacientov po predchádzajúcej hospitalizácii pre akútny koronárny syndróm, ktorí užívali NSA. Kohorta zahŕňala 48 566 pacientov, z nich 19 253 užívalo NSA. Pacienti sa sledovali vyše 111 000 pacientorokov. Výsledky naznačujú relatívne vysoké riziko hlavne v prvých 90 dňoch užívania NSA- RR AIM a úmrtia z koronárnych príčin pri analgetickej terapii trvajúcej menej ako 90 dní: naproxen- 0,88, ibuprofen- 1,67, diklofenak- 1,86, celekoxib- 1,37, rofekoxib- 1,46 (31).

Otázku KV bezpečnosti NSA v závislosti od dĺžky podávania skúmala kohortová štúdia Schjerning – Olsena, a kol. (32). V štúdií sa dlhodobo sledovalo 83 677 pacientov po prekonanom akútnom infarkte myokardu, z ktorých 42,3 % užívalo NSA. Stanovovalo sa relatívne riziko úmrtia a ďalšieho infarktu myokardu v priebehu jednotlivých týždňov terapie ne-

steroidovým antiflogistikom. Výsledky poukazujú na to, že riziko úmrtia a AIM je zvýšené počas celej dĺžky podávania NSA (tabuľka 5). Čo sa týka rizika v jednotlivých týždňoch terapie, konkrétne liečivá sa vyznačujú viacerými špecifikami. V prípade rofekoxibu sa relatívne riziko významne zvýšilo v druhom (RR = 2,27), v prípade celekoxibu v treťom (RR = 1,90) týždni podávania. Diklofenak bol spojený s vysokým rizikom už v prvom týždni liečby (RR = 3,26). Zo skúmaných NSA jedine naproxen nebol asociovaný so štatisticky významným relatívnym rizikom úmrtia a infarktu myokardu.

Možné dôvody zvýšeného rizika trombotických príhod

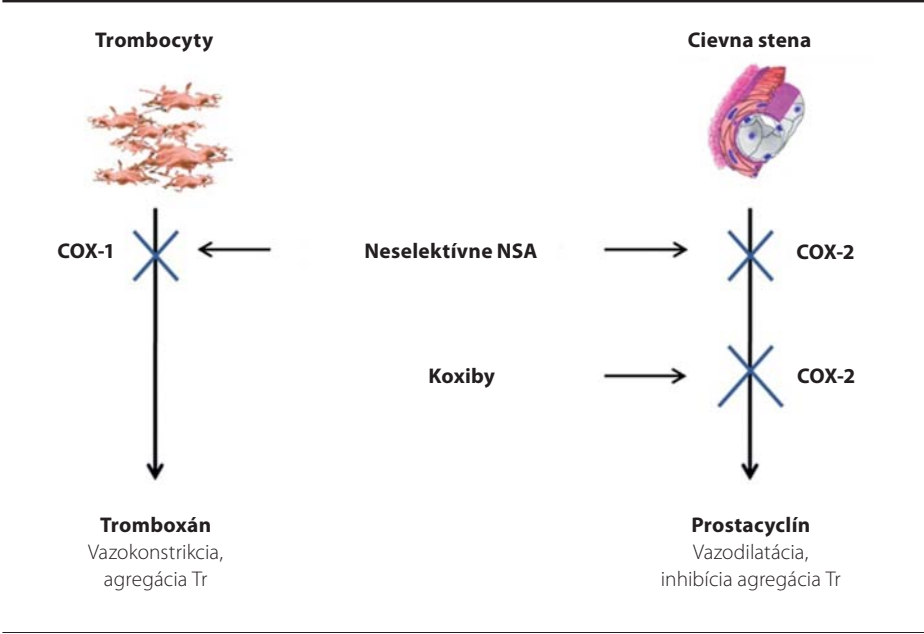
Prvé možné vysvetlenie rizika trombotických príhod pri užívaní selektívnych inhibítorov COX-2 vychádzalo z predpokladu, že cyklooxygenáza-2 v cievnej stene (hlavne v endoteli) je dôležitým zdrojom prostacyklínu, kým COX-1 je zodpovedná za tvorbu tromboxánu v trombocytoch.

Účinkom selektívnej inhibície COX-2 dochádza k supresii tvorby vazodilatačného a antitrombotického PGI₂, ale tvorba vazokonstrikčného a protrombotického TXA₂ ostáva zachovaná. Vzniknutá nerovnováha medzi protrombotickými a antitrombotickými faktormi by mohla viesť k trombózam (33) (obrázok 1).

Väčšie riziko trombotických príhod u vysoko selektívnych COX-2 inhibítorov v porovnaní s neselektívnymi NSA nie je podľa všetkého možné vysvetliť len inhibíciou funkcie trombocytov neselektívnymi liečivami. Ku klinicky významnému potlačeniu agregability trombocytov je potrebná trvalá, viac ako 95percentná inhibícia aktivity COX-1. K tomu dochádza jedine v prípade podávania KAS, a u niektorých pacientov po podávaní naproxenu vo vysokej dávke (34).

Zdá sa, že z hľadiska zvýšenia rizika trombotických príhod nie je rozhodujúca selektivita liečiv voči izoformám COX, ale absolútny stupeň inhibície COX-2 (34). Výsledky početných experimentov dokladujú dôležitú úlohu COX-2

Obrázok 1. Možné narušenie rovnováhy medzi PGI₂ a TXA₂ koxibmi



Tabuľka 5. Relatívne riziko úmrtia, alebo infarktu myokardu u pacientov po prekonanom infarkte myokardu (podľa Schjerning – Olsena, a kol.)

	NSA celkovo (RR)	naproxen (RR)	ibuprofen (RR)	diklofenak (RR)	celekoxib (RR)	rofekoxib (RR)
0–7 dní	1,45 (1,29-1,62)	1,76 (1,04-2,98)	1,04 (0,83-1,30)	3,26 (2,75-3,86)	1,27 (0,87-1,85)	1,37 (0,98-1,93)
7–14 dní	1,68 (1,50-1,88)	1,21 (0,63-2,32)	1,50 (1,24-1,82)	2,12 (1,68-2,67)	1,38 (0,93-2,06)	2,27 (1,69-3,04)
14–30 dní	1,45 (1,33-1,59)	1,20 (0,74-1,93)	1,33 (1,15-1,53)	1,67 (1,38-2,02)	1,90 (1,46-2,48)	1,97 (1,53-2,53)
30–90 dní	1,65 (1,55-1,75)	1,15 (0,80-1,65)	1,70 (1,55-1,87)	2,15 (1,86-2,48)	1,62 (1,33-1,97)	1,60 (1,30-1,96)
90 dní	1,55 (1,46-1,64)	1,50 (0,10-2,05)	1,53 (1,40-1,69)	1,92 (1,66-2,22)	1,65 (1,42-1,92)	1,72 (1,45-2,04)

v tvorbe prostacyklínu v cievnom riečisku (35, 36). Znížená produkcia prostacyklínu môže viesť k nárastu tonusu steny artérií, k hypertenzii s následným zvýšením dlhodobej KV mortality, k protrombotickému stavu a možno aj k atero-genéze. Cyklooxygenáza-2 a ňou produkovaný PGI₂ sú potrebné aj k zvýšeniu odolnosti myokardu voči ischemicko-reperfúznemu poškodeniu navodeným ischemickým preconditioningom (zvýšenie odolnosti myokardu opakovanými atakmi krátkej ischemie) alebo farmakologickou cestou (37, 38, 39).

Pri zvýšenom riziku koronárnych príhod môže hrať úlohu aj zníženie kardioprotekcie navo-denej pleiotrofnými (od hypolipidemického účinku nezávislými) účinkami statínov. Aplikácia statínov pred ischemiou vedie na animálnom modele ischemicko-reperfúzneho poškodenia k zníženiu veľkosti nekrózou postihnutého myo-kardu. Podávanie selektívnych inhibítorov COX-2 vedie k signifikantnému zníženiu až vymiznutiu statínmi navodenej kardioprotekcie počas ische-micko-reperfúznej záťaže (39, 40, 41). Vo svojej štúdii Birnbaum, a kol. (42) dokázali, že neselek-tívny inhibítor COX, kyselina acetylsalicylová vo vyššom dávkovaní navodí dostatočne silnú blokádu COX-2, ktorá znižuje statínom navodenú protekciu. V štúdii na zdravých dobrovoľníkoch sa ukázalo, že podanie rosuvastatínu pred isché-miou predlaktia vedie k zníženiu endotelovej dysfunkcie navodenej ischemiou a reperfúziou a tento priaznivý efekt statínov mizne pri súčas-nej aplikácii celekoxibu (43).

Súčasne platné odporúčania pre manaž-ment jednotlivých foriem ischemickej choroby srdca doporučujú podávanie statínov aj nor-mocholesterolemickým pacientom vo vys-o-kom riziku koronárnej príhody a po prekonanej kardiovaskulárnej príhode (44, 45). Za benefit docielený statínovou terapiou v tejto situá-cii môžu zodpovedať ich pleiotropné účinky. Pacienti s ischemickou chorobou srdca sú väč-

šinou vyššieho veku, často trpia ochoreniami pohybového ústrojenstva s potrebou užíva-nia nesteroidových antiflogistík. K objasneniu dopadu interakcie NSA a statínov v klinických podmienkach sú potrebné experimentálne a ďalšie klinické štúdie.

Zvýšenie artériového tlaku krvi

Nesteroidové antiflogistiká môžu spôsobiť retenciu sodíka a vody, v cievnej stene znižujú tvorbu vazodilatačného prostacyklínu. Riziko zvýšenia krvného tlaku počas terapie NSA je pomerne dávno známe. Tento nežiaduci úči-nok môže byť v rôznom rozsahu vyjadrený pri užívaní každého nesteroidového antiflogistika okrem KAS v nízkej dávke (46). Podľa metaana-lýzy Johsona, a kol. (47), NSA spôsobili zvýše-nie stredného artériového tlaku o 5 mm Hg. Zvýšenie TK po NSA bol naznačený v prípade každej podskupiny pacientov, ale úroveň šta-tistickej signifikantnosti bola dosiahnutá len v skupine s medikamentózne kontrolovanou hypertenziou.

Zvýšenie TK hrozí aj v priebehu podávania selektívnych inhibítorov COX-2. Podľa metaana-lýzy Chana, a kol. (48) počas terapie koxibmi je prítomné väčšie riziko zvýšenia TK ako počas podávania neselektívnych NSA (RR zvýšenia TK: koxiby vs. placebo – 1,49; koxiby vs. neselektív-ne NSA – 1,12). Práca vyzdvihuje veľké rozdiely medzi jednotlivými koxibmi. Významné zvýšenie tlaku krvi sa zistilo hlavne pri rofekoxibe a etori-koxibe, efekt celekoxibu na TK bol minimálny.

Zvýšenie TK po NSA u pacientov s medika-mentózne kontrolovanou hypertenziou závisí aj od použitého antihypertenzíva. Najvyššie riziko hrozí u pacientov užívajúcich beta-blokátory, ACE inhibítory a blokátory receptora AT1 (47, 49). Možné vysvetlenie spočíva v trvalej inhibícii renín- angiotenzín- aldosterónového systému (RAAS) uvedenými antihypertenzívami. NSA spôsobujú zníženie vylučovania renínu jednak

ako kompenzačný mechanizmus pri retencii so-díka a vody a aj dôsledkom priameho zníženia vylučovania renínu inhibíciou COX-2. Zníženie vylučovania renínu čiastočne antagonizuje zvý-šenie TK po NSA. V prípade trvalej inhibície RAAS sa tento kompenzačný mechanizmus nemôže prejaviť (50).

Väčšina pacientov s vážnou formou reu-matoidnej artritídy a osteoartrózy je vyššieho veku, často sa jedná o pacientov s artériovou hypertenziou užívajúcich antihypertenzíva. V tejto situácii predstavuje terapia bolesti a zápalu klinický problém (51). V našej pilotnej štúdii zo 112 pacientov užívajúcich NSA počas hospitalizácie na internom oddelení okresnej nemocnice na Slovensku, 57% užívalo súčas-ne antihypertenzíva, najčastejšie lieky tlmiace aktivitu RAAS (52).

Novú možnosť analgetickej terapie u paci-entov s nárastom TK po NSA môže v budúcnosti predstavovať skupina CINOD (cyclooxygenase inhibiting nitric oxide donator). Jedná sa o tra-dičné NSA s naviazanou molekulou slúžiacou ako zdroj NO. Prvé klinické štúdie porovná-vajúce naproxcinod (naproxen + donor NO) s naproxenom priniesli sľubné výsledky. Zdá sa, že naproxcinod nemá potenciál zvýšiť TK (53). Záverom treba dodať, že v roku 2010 FDA odmietol registráciu naproxcinodu na liečbu pacientov s osteoartrózou. Podľa rozhodnu-tia sú k registrácii potrebné ďalšie, dlhodobé štúdie preukázajúce účinnosť a bezpečnosť liečiva (54).

Zlyhávanie srdca

Inhibícia tvorby prostanoidov v obličke mô-že znížiť glomerulárnu filtráciu a vylučovanie sodíka a vody. Podávanie NSA je preto spojené s rizikom vývoja hypervolémie a vzniku/zhor-šenia srdcového zlyhávania. Riziko sa zvyšuje u pacientov s poškodenou renálnou či kardiál-nou funkciou a pri ochoreniach sprevádzaných retenciou sodíka. Najvyššie riziko je prítomné u pacientov s preexistujúcim chronickým zly-hávaním srdca (CHZS), hlavne pri súčasnom podávaní diuretík (55, 56).

V štúdii Heerdinka, a kol. (55) bolo po po-daní nesteroidového antiflogistika pacientom liečeným na CHZS diuretikami relatívne riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie 1,8. Medzi jednotlivými liečivami nezistili autori rozdiel, čo poukazuje na skupinový efekt. Najvyššie riziko zhoršenia srdcového zlyhávania bolo prítomné v prvých dňoch po začatí podávania NSA, po-tom postupne klesalo a približne po mesiaci dosiahlo úroveň placeba.

Riziko hospitalizácie z dôvodu zlyhávania srdca počas terapie NSA sa určovalo aj v štúdií Pagea a Henryho (56). RR v porovnaní s kontrolou bolo 2,1 pre celý súbor a 10,5 u chorých, trpiacich kardiovaskulárnym ochorením. Podľa odhadov autorov sa NSA spolupodieľajú na vzniku až 19% novodiagnostikovaných kongestívnych zlyhávanií srdca.

Mamdani, a kol. (57) vo svojej kohortovej štúdii porovnávali riziko hospitalizácie pre kongestívne zlyhávania srdca u pacientov liečených koxibmi, neselektívnymi NSA a kontrolami. Najvyššie riziko bolo dokumentované u pacientov užívajúcich rofekoxib (RR = 1,8). Relatívne riziko u užívateľov neselektívnych látok bolo 1,4. Podávanie celekoxibu nebolo spojené so zvýšeným rizikom.

Záver

Výsledky intervenčných aj observačných štúdií nasvedčujú tomu, že zvýšenie rizika koronárnych príhod je skupinovým efektom nesteroidových antiflogistík. Riziko vykazuje veľkú variabilitu medzi jednotlivými liečivami, výrazne ho ovplyvňuje základné kardiovaskulárne riziko pacientov. Na základe výsledkov štúdií sa zdá, že za zvýšenú incidenciu kardiovaskulárnych príhod nie je zodpovedná COX-2 selektivita liečiv, ale absolútny stupeň inhibície COX-2. Úlohu môžu zohrávať aj odlišnosti vo farmakokinetike jednotlivých NSA.

Nesteroidové antiflogistiká majú potenciál spôsobiť zvýšenie artériového tlaku krvi, hlavne u pacientov s artériovou hypertenziou kontrolovanou liečivami tlmiacimi aktivitu RAAS. Riziko zvýšenia TK vykazuje veľkú variabilitu medzi jednotlivými NSA. Pacienti s chronickým zlyháváním srdca sú počas užívania NSA vystavení riziku zhoršenia ochorenia až vývoja akútneho zlyhania srdca. Riziko je najvyššie u pacientov užívajúcich diuretiká, hlavne v prvých týždňoch podávania NSA.

Záverom treba zdôrazniť, že kandidátni na dlhodobé podávanie NSA sú najčastejšie pacienti vo vyššom veku, ktorí často trpia na artériovú hypertenziu a rôzne formy ischemickej choroby srdca. Pacienti dlhodobo užívajúci NSA sú preto často vystavení zvýšenému riziku kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov. Starostlivý monitoring možných príznakov uvedených NÚ a adekvátne poučenie pacienta o rizikách liečby musia preto tvoriť základ terapeutického manažmentu pacientov liečených nesteroidovými antiflogistikami.

Práca bola podporená grantmi GUK 364/2010 GUK 408/2011, VEGA 1/0135/09.

Literatúra

- Douthwaite AH. Recent advances in medical diagnosis and treatment. *Brit Med J* 1938; 1: 1143–1146.
- Walshe JJ, Venuto RC. Acute oliguric renal failure induced by indomethacin: possible mechanism. *Ann Intern Med* 1979; 91: 47–49.
- Saessen J, Fagard R, Lijnen P, Moerman E, De Schaepestryer A, Amery A. Effects of prostaglandin synthesis inhibition on blood pressure and humoral factors in exercising, sodium-deplete normal man. *J Hypertens* 1983; 1: 123–130.
- Cannon PJ. Prostaglandins in congestive heart failure and the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1986; 81: 123–132.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2000; 343(21): 1520–1528.
- Simmons LD, Botting MR, Hla T. Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition. *Pharmacol Rev* 2004; 56(3): 387–437.
- Garcia-Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769–772.
- MacDonald TM, Morant SV, Robinson GC, et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ* 1997; 315: 1333–1337.
- Palmer R, Weiss R, Zusman RM, Haig A, Flavin S, MacDonald B. Effects of nabumetone, celecoxib, and ibuprofen on blood pressure control in hypertensive patients on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 2003; 16(2): 135–139.
- Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of cox-inhibiting therapies (Select) trial in osteoarthritis. *Brit J Rheumatol* 1998; 37(9): 946–951.
- Schwartz JJ, Vandormael K, Malice MP, et al. Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal salt diet. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 50–61.
- Murray MD, Brater DC, Tierney WM. Ibuprofen-associated renal impairment in a large general internal medicine practice. *Am J Med Sci* 1990; 299(4): 222–229.
- Mukherjee D. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and potential risk of cardiovascular events. *Biochem Pharmacol* 2002; 63(5): 817–821.
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *New Engl J Med* 2005; 352(11): 1092–1102.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284(10): 1247–1255.
- De Maria M. Relative risk of CV events in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Card* 2002; 89S: 33D–38D.
- Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1111–1115.
- Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avron J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099–1104.
- 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: 1105–1110.
- Howes LG. Selective COX-2 inhibitors, NSAIDs and cardiovascular events- is celecoxib the safest choice? *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3(5): 831–845.
- Solomon SD, Wittes J, Finn PV. Cardiovascular risk of celecoxib in six randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation* 2008; 117(16): 2104–2113.
- Pairet M, Van Ryn J, eds. COX-2 Inhibitors. Basel-Boston-Berlin; Birkhäuser, 2004: 249.
- Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005; 165(5): 490–496.
- Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 665–674.
- FitzGerald GA. COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2(11): 879–890.
- Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(6): 1481–1492.
- Vonkeman HE, Brouwers JR, van de Laar MA. Understanding the NSAID related risk of vascular events. *Brit Med J* 2006; 332(15): 895–898.
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Brit Med J* 2011; 342: c7086 doi: 10.1136/bmj.c7086
- Combe B, Swergold G, McLaughlin J, et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology* 2009; 48(4): 425–432.
- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase-2: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296: 1633–1644.
- Ray WA, Varas-Lorenzo C, Chung CP, et al. Cardiovascular risk of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 155–163.
- Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardtsen 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. *Circulation* 2011; 123: 2226–2235.
- Belton O, Byrne D, Kearney D, Leahy A, Fitzgerald DJ. Cyclooxygenase-1 and -2-dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102(8): 840–845.
- Hinz B, Renner B, Brune K. Drug insight: cyclo-oxygenase-2 inhibitors—a critical appraisal. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3(10): 552–560.
- Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MA Jr. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *P Natl Acad Sci USA* 1996; 93(19): 10417–10422.
- McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *P Natl Acad Sci USA* 1999; 96(1): 272–277.
- Shinmura K, Tang XL, Wang Y, Xuan YT, Liu SQ, Takano H, Bhatnagar A, Bolli R. Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effects of the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. *P Natl Acad Sci USA* 2000; 97(18): 10197–10202.
- Shinmura K, Nagai M, Tamaki K, Tani M, Bolli R. COX-2-derived prostacyclin mediates opioid-induced late phase of preconditioning in isolated rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H2534–H2543.

39. Birnbaum Y, Ye Y, Rosanio S, et al. Prostaglandins mediate the cardioprotective effects of atorvastatin against ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2005; 65(2): 345–355.
40. Atar S, Ye Y, Lin Y, et al. Atorvastatin-induced cardioprotection is mediated by increasing inducible nitric oxide synthase and consequent S-nitrosylation of cyclooxygenase-2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H1960–H1968.
41. Ye Y, Martinez JD, Perez-Polo RJ, Lin Y, Uretsky BF, Birnbaum Y. The role of eNOS, iNOS, and NFkB in upregulation and activation of cyclooxygenase-2 and infarct size reduction by atorvastatin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: H343–H351.
42. Birnbaum Y, Lin Y, Ye Y, et al. Aspirin before reperfusion blunts the infarct size limiting effect of atorvastatin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H2891–H2897.
43. Liuni A, Luca MC, Gori T, Parker JD. Rosuvastatin prevents conduit artery endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion by a cyclooxygenase-2-dependent mechanism. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(10): 1002–6.
44. Van De Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *EHJ* 2008; 29: 2909–45.
45. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *EHJ* 2007; 28: 1598–660.
46. Beilin LJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensive drug therapy. *J Hypertens* 2002; 20 (5): 849–850.
47. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121(4): 289–300.
48. Chan CC, Reid CM, Aw TJ, Liew D, Haas SJ, Krum H. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27(12): 2332–2341.
49. Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients over 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002; 90(9): 959–963.
50. Morgan TO, Anderson A, Bertram D. Effect of indomethacin on blood pressure in elderly people with essential hypertension well controlled on amlodipine or enalapril. *Am J Hypertens* 2000; 13(11): 1161–1167.
51. White WB. Defining the problem of treating the patient with hypertension and arthritis pain. *Am J Med* 2009; 122: S3–S9.
52. Varga Z, Kriška M, Kristová V, Hudec R. Prescription of NSAIDs and risk of cardiovascular adverse effects in hospitalized patients. *Rheumatologia* 2010; 24(3): 87–90.
53. White WB, Schnitzer TJ, Fleming R, et al. Effects of the cyclooxygenase inhibiting nitric oxide donor naproxen versus naproxen on systemic blood pressure in patients with osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2009; 104: 840–845.
54. Lowry F. FDA panel nixes naproxen for osteoarthritis. *Medscape*; 2010; <http://www.medscape.com/viewarticle/721737>.
55. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RMC. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998; 158 (10): 1108–1112.
56. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000; 160(6): 777–784.
57. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004; 363: 1751–1756.

MUDr. Zoltán Varga

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie
 Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave
 Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
zoltan.varga@fmed.uniba.sk
