

בטיחות קרדיווסקולרית והשפעה על התיפקוד הכלייתי של מעכבי (COX-2) cyclooxygenase 2

מסמך עמדה של:

האיגוד הקרדיולוגי בישראל
האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם
האיגוד הישראלי לראומטולוגיה



2003



ההסתדרות הרפואית בישראל
המועצה המדעית • האגף להבטחת איכות

25	הבטיחות הקרדיווסקולרית והתפקוד הכלייתי של תרופות נוגדות דלקת מסוג מעכבי COX-2 (cyclooxygenase 2)
26	רקע
26	בטיחות קרדיווסקולרית
28	הטיפול במעכבי COX-2 בחולה הקרדיווסקולרי
28	מעכבי COX-2 והתיפקוד הכלייתי
30	ספרות

שמות חברי הוועדה

האיגוד הקרדיוולוגי בישראל

פרופ' דוד חסדאי – יו"ר (המח' לקרדיוולוגיה, מרכז רפואי רבין)

פרופ' שמואל גוטליב (ביקור חולים)

פרופ' אורי גולדבורט (מרכז רפואי שיבא)

פרופ' חנוך הוד (מרכז רפואי שיבא)

ד"ר עדו קלוסקי (אסף הרופא)

האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם

פרופ' חיימוביץ

האיגוד הישראלי לראומטולוגיה

הבטיחות הקרדיווסקולרית והתפקוד הכלייתי של תרופות נוגדות דלקת

מסוג מעכבי COX-2 (cyclooxygenase 2)

תרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידים (NSAIDs – Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs) יעילות כמשככות כאבים ונמצאות בשימוש נרחב ביותר. ההוריות לטיפול בהן כוללות – דלקות מפרקים שיגרוניות וניווניות, כאב חריף וכאב כרוני. הסיכון העיקרי הינו פגיעה במערכת העיכול הכוללת התכייבות, דימום או פרפורציה, המלווה אף בתמותה.

לאחרונה פותח דור חדש של NSAIDs שהינן מעכבות COX-2 סגוליות, המהוות פריצת דרך בכך שיעילותן זהה לתרופות NSAIDs מהדור הישן עם פרופיל גסטרואינטסטינלי בטוח יחסית. נושא זה הוכח במחקרים רחבי היקף אשר הדגימו הפחתה של עשרות אחוזים בסיכון בהופעת סיבוכים גסטרואינטסטינליים כולל דימומים כיבים ופרפורציות בקרב מטופלים שנטלו תרופות מקבוצת ה-COX-2 בהשוואה לחולים שנטלו NSAIDs בלתי סגוליים.

בעקבות השימוש בתרופות אלה, הועלתה האפשרות שמעכבים סגוליים של האיזואנזים 2 לציקלואוקסיגנז (COX-2, cyclooxygenase), עלולים להחמיר תחלואה ו/או תמותה קרדיווסקולרית, אולי במנגנון של הטיית המאזן ההמוסטטי לכיוון המעודד קרישתיות יתר.

לנוכח זאת מצאו לנכון 3 איגודים רפואיים – האיגוד הקרדיוולוגי בישראל, האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם וכן האיגוד הישראלי לראומטולוגיה, להתייחס לשאלות שהועלו.

מטרות נייר עמדה זה הן:

- לקבוע את הבטיחות הקרדיווסקולרית של מעכבי COX-2 בהסתמך על המידע הקיים.
- לקבוע את אופן השימוש באספירין או תחליפיו בחולה עם מחלה קרדיווסקולרית או בעל סיכון לסיבוכים קרדיווסקולריים הנוקק לטיפול במעכבי COX-2, בהסתמך על המידע הקיים.

עיקר המסקנות

- א. אין הוכחה שהשימוש במעכבי COX-2 מגביר את התחלואה/התמותה הקרדיווסקולרית.
- ב. אין הוכחה שהשימוש במעכבי COX-2 משרה אפקט מגן מפני תחלואה/תמותה קרדיווסקולרית.
- ג. בחולה בעל סיכון מוגבר לסיבוכים קרדיווסקולריים-תרומבוטיים או בעל מחלה קרדיווסקולרית-תרומבוטית מוכחת אשר נוטל אחת התרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידים (NSAIDs) – יש לטפל במעכבי צימות טסיות-דם.
- ד. מעכב צימות הטסיות המומלץ הנו אספירין (במינון 75-325 מ"ג, למעט מקרים חריגים). במידה והחולה מפתח השפעות-לוואי לאספירין, יש לשקול החלפתו בתרופה ממשפחת התיאנופירידין (קלופידוגרל), ובמקרים חריגים (בהיעדר חשש מדמם סמוי או גלוי) באנטיקואגולנטים כגון וורפרין (warfarin).
- ה. המלצות בסעיפים ג. ו-ד. תקפות גם לגבי חולה המטופל במעכב COX-2.
- ו. למעכבי COX-2, בדומה ל-NSAIDs הבלתי-סגוליים, השפעה על המערכת הקרדיווסקולרית והתיפקוד הכליתי, ובייחוד על יעילותן של תרופות לאיזון לחץ דם ואי-סיפיקת לב. על כן יש לעקוב בקפדנות אחר החולה הקרדיווסקולרי הנוטל מעכבי COX-2 או NSAIDs בלתי-סגוליים.
- ז. הוועדה משאירה בידי הרופא המטפל את ההחלטה באם להשתמש במעכב סגולי של COX-2, NSAID בלתי-סגולי, או תרופות אחרות כטיפול בדלקת או כמשכך כאבים, בהתחשב באמור בסעיפים לעיל.

האנזים ציקלואוקסיגנז (cyclooxygenase) מתווך את המעבר של חומצה אראכידונית (arachidonic acid) לפרוסטגלנדינים (prostaglandins) ותרומבוקסן (thromboxane). הפרוסטגלנדינים מסידרה H ו-G מהווים צורות ביניים עד ליצירת PGI₂ ו-thromboxane A₂ (TxA₂). האנדותרל והטסיות מהוות מקור ליצירת TxA₂ (מכווץ כלי דם ומעודד צימות טסיות) ו-PGI₂ (מרחיב כלי דם ומעכב צימות טסיות). ל-cyclooxygenase שני איזואנזימים: האיזואנזים 1 (COX-1) מתבטא באופן קבוע ואחראי ליצירת פרוסטגלנדינים האחראים בעיקר לשמירת רירית הקיבה וצימות טסיות, ואילו האיזואנזים 2 (COX-2) מתווך את יצירת הפרוסטגלנדינים המתווכים בעיקר את התגובה הדלקתית והכאב.

משפחת התרופות נוגדות דלקת שאינן סטירואידים ה-NSAIDs (Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs), (הכוללת אספירין, איבופרופן, דיקלופנק, נבומטון, נאפרוקסן ואינדומתאצין) נמצאת בשימוש נרחב בשל פעילותה האנטי-דלקתית ומשככת הכאבים. ההערכה היא שבארצות הברית בלבד 13 מיליון חולים צורכים את אחד מתכשירי ה-NSAIDs באופן קבוע. מרבית ה-NSAIDs מעכבים את שני האיזואנזימים, COX-1 ו-COX-2. לאחרונה נעשה שימוש גובר והולך בתרופות בעלות פעילות סגולית כנגד COX-2 כדוגמת Celecoxib (Celebra™) ו-Rofecoxib (Vioxx™) בשל השיעור הנמוך יותר של סיבוכים גסטרואינטסטינלים (ההערכה היא שלמעלה מ-100,000 חולים בארצות-הברית מפתחים סיבוכים גסטרואינטסטינלים עקב השימוש ב-NSAIDs עם תמותה המיוחסת לדמם ממערכת העיכול משימוש ב-NSAIDs של 5%-10%).

האספירין נמצא בשימוש נרחב בחולים עם מחלה קרדיווסקולרית בעיקר בשל הפעילות נוגדת COX-1 שלו. עיכוב COX-1 מפחית צימות הטסיות, תהליך מרכזי בהתהוות סיבוכים קרדיווסקולרים בחולים עם מחלה טרשתית (Atherosclerosis). השימוש באספירין מפחית בצורה משמעותית את התמותה הקרדיווסקולרית והארעות של אוטם שריר הלב או שבץ מוחי בחולים בסיכון גבוה לסיבוכים קרדיווסקולריים. אספירין מעכב את ה-COX-1 בצורה בלתי-הפיכה, ולכן אחרי מנה בודדת של אספירין, פעילות הטסיות עשויה להיפגע לפחות למשך 48 שעות. שאר ה-NSAIDs מעכבים את COX-1 בצורה הפיכה ונבדלים זה מזה במידת עיכוב COX-1, ולכן השוני בהשפעתן על צימות טסיות. תכשירי NSAIDs, המעכבים את ה-COX-1 בצורה משמעותית וממושכת, בדומה לאספירין, עשויים להשרות אפקט חיובי על התחלואה והתמותה הקרדיווסקולרית בדומה לאפקט המושרה על-ידי אספירין, למרות שיש המטילים ספק ביעילותם של תכשירי NSAIDs שאינם אספירין, כולל אלה המעכבים את ה-COX-1 באופן משמעותי (5).

בטיחות קרדיווסקולרית

- עד כה לא נערך מחקר מבוקר שנועד לבדוק את בטיחות מעכבי COX-2 בחולים עם מחלות קרדיווסקולריות.
- מרבית המידע נצטבר מניתוח רטרוספקטיבי של מחקרים שנועדו לבחון את הבטיחות הגסטרואינטסטינלית של מעכבי COX-2 בחולים עם מחלות מיפרקיות או מחלת אלצהיימר.
- באותם המחקרים, הארעות תופעות לוואי הקרדיווסקולריות היוותה יעד משני בלבד.
- בחלק מהמחקרים לא נכללו חולים עם מחלות קרדיווסקולריות הנוטלים אספירין או שנאסר עליהם ליטול אספירין למשך תקופת המחקר.
- במטה-אנליזה שנערכה (3) הושוותה הארעות תופעות לוואי קרדיווסקולריות (מוות קרדיווסקולרי או אוטם שריר הלב או שבץ מוחי לא קטלני) במחקרים של מעכבי COX-2 עם התוצאות של קבוצות אינבו במחקרים שהישו אספירין מול אינבו:
- החוקרים דיווחו על סיכון יתר בחולים שקיבלו מעכב COX-2 לעומת אינבו (הארעות של אוטם שריר הלב ב-0.52% מקבוצת האינבו לעומת 0.74% בקבוצת ה-Rofecoxib ו-0.8% בקבוצת ה-Celecoxib).

- דיווח זה לוקה כיוון:
- קבוצת האינבו נלקחה ממחקרים אחרים בהם האינבו לא הושווה עם מעכב COX-2 או NSAIDs (תרמו לקבוצת האינבו בעיקר מחקרים במניעה ראשונית ברופאים אמריקאיים ובריטיים שבאופן כללי היו בריאים).
- לעומת זאת, הארעות אוטם שריר הלב בחולים עם מחלת מפרקים צפויה להיות גבוהה מהרגיל, על-פי תוצאות של מחקרים אפידמיולוגיים.
- במטה-אנליזה של כל המחקרים המבוקרים שנערכו עד כה (שלב II עד V) בהשוואת Rofecoxib לאינבו ו/או NSAIDs (Konstam MA et al. Circulation, 2001; 104: 15-23) נמצא ש:
 - בהשוואה לאינבו, השימוש ב-Rofecoxib לא העלה את הסיכון להארעות מוות קרדיוסקולרי או אוטם שריר הלב או שבץ מוחי לא קטלניים: סיכון יחסי של 0.84 (95% confidence interval 0.51-1.38).
 - בהשוואה לתכשירי NSAIDs, פרט לנפרוקסן, השימוש ב-Rofecoxib לא העלה את הסיכון לארעות מוות קרדיוסקולרי או אוטם שריר הלב או שבץ מוחי לא קטלניים: סיכון יחסי של 0.79 (95% confidence interval 0.40-1.55).
 - בהשוואה לתכשיר נפרוקסן, אשר מעכב פעילות טסיות ביעילות הדומה לזו של אספירין, השימוש ב-Rofecoxib העלה את הסיכון לארעות מוות קרדיוסקולרי או אוטם שריר הלב או שבץ מוחי לא קטלניים: סיכון יחסי של 1.69 (95% confidence interval 1.07-2.69).
- המחקר שהכליל את המספר הרב ביותר של חולים באותה מטה-אנליזה הנו ה-VIGOR (1) אשר הדגים שב-8,076 חולי Rheumatoid Arthritis השימוש ב-Rofecoxib (50 מ"ג) הפחית את הסיבוכים הגסטרואינטסטינליים ב-54% לעומת הנפרוקסן (500 מ"גx2), אך היה כרוך בשכיחות יתר של פי 2.4 גבוהה יותר לסיבוכים קרדיוסקולריים (הארעות של אוטם שריר הלב ב-0.1% לעומת 0.4%):
- 4% אחוזים מהחולים נזקקו לטיפול מונע באספירין למניעה קרדיוסקולרית משנית אך לא טופלו. חולים אלו היוו 38% מהחולים שעברו אוטם שריר הלב. בעיבוד הנתונים ללא תת-קבוצה קטנה זו, לא נמצא הבדל בין שתי הזרועות (הארעות של אוטם שריר הלב ב-0.1% מקבוצת הנפרוקסן לעומת 0.2% מקבוצת Rofecoxib).
- בהשוואת Celecoxib (עד 800 מ"ג ליום) לתרופות אחרות ממשפחת ה-NSAIDs (דיקלופנאק 150 מ"ג ליום ואיבופרופן במינון 2,400 מ"ג ליום) במחקר CLASS לא נמצאה שכיחות-יתר משמעותית של סיבוכים קרדיוסקולריים (ארעות של אוטם שריר הלב ב-0.7% מהחולים שקיבלו Rofecoxib לעומת 0.4% שקיבלו בתכשיר NSAIDs אחר).
- בחלוקת אוכלוסיית המחקר לאלו שנזדקקו לטיפול באספירין (1,759) לאלו שלא נזדקקו לאספירין (6,229) נמצא שהראשונים פיתחו יותר endpoints קרדיוסקולריים.
- הארעות השנתית של אוטם שריר הלב בחולים הנוטלים Rofecoxib דומה לזו של חולים הנוטלים Celecoxib (0.7%-0.8% לשנה).

הטיפול במעכבי COX-2 בחולה הקרדיוסקולרי

- חולים עם מחלות קרדיוסקולריות המטופלים ב-NSAIDs עלולים לפתח החמרה ביתר לחץ דם או באי-ספיקת לב.
- תכשירים ממשפחת ה-NSAIDs יכולים להשפיע על פעילות תרופות קרדיוסקולריות כגון מעכבי ACE ומשתנים.
- מעכבי COX-2 סגוליים מפחיתים את הסיבוכים והשפעות הלוואי הגסטרואינטסטינליים לעומת ה-NSAIDs הבלתי-סגוליים, אך אינם מפחיתים את ההשפעה על המערכת הקרדיוסקולרית או על האינטראקציה עם תרופות אחרות.
- אספירין מפחית סיבוכים קרדיוסקולריים באוכלוסייה בסיכון מוגבר למחלות קרדיוסקולריות (מניעה ראשונית) ויתר על כן בחולים לאחר אירוע קרדיוסקולרי-תרומבוטי (מניעה שניונית).
- משום שפעילותם של ה-NSAIDs על צימות טסיות פחותה מזו של האספירין, הרי שיש לטפל ב-NSAIDs במקביל לאספירין בחולה הקרדיוסקולרי או חולה בעל סיכון מוגבר לפתח סיבוכי קרדיוסקולרי-תרומבוטי, הזקוק לטיפול נוגד פעילות טסיות.
- בדומה, יש לטפל במעכבי COX-2 במקביל לאספירין בחולה הקרדיוסקולרי או חולה בעל סיכון מוגבר לפתח סיבוכי קרדיוסקולרי-תרומבוטי, הזקוק לטיפול נוגד פעילות טסיות.
- השילוב בין אספירין ומעכבי COX-2 עשוי להיות כרוך בסיכון מופחת לסיבוכים גסטרואינטסטינליים לעומת השילוב בין אספירין ו-NSAID בלתי סגולי.
- בניגוד לשילוב בין אספירין ו-NSAID בלתי סגולי, אשר עלול להפחית את פעילות האספירין כנגד טסיות, השילוב בין אספירין ומעכבי COX-2 כנראה אינו משפיע על פעילות זו של האספירין.
- הקלופידוגרל מהווה תחליף אפשרי לאספירין בחולה המקבל NSAIDs או מעכבי COX-2. הצהרה זו מבוססת על מחקר CAPRI שבו הוכח שטיפול ממושך בקלופידוגרל יעיל לפחות כמו האספירין בהפחתת סיבוכים קרדיו-צרב-וסקולריים, ושיעור הסיבוכים הגסטרואינטסטינליים הכרוכים בשימוש בקלופידוגרל נמוך מזה של האספירין.
- במקרים חריגים, בהם לא ניתן לתת מעכבי צימות טסיות, ובהיעדר חשש מדמם סמוי או גלוי, יש לשקול מתן אנטי-קואגולנטים כגון וורפרין (warfarin) בשילוב עם מעכבי NSAIDs או COX-2.

מעכבי COX-2 והתיפקוד הכלייתי

על רקע ספרות ענפה המראה שהשימוש בתרופות NSAIDs עלול לגרום להשפעות לא רצויות על תפקוד הכליות, בוצעה סקירת ספרות הבודקת את ההשפעות השליליות האפשריות של מעכבי COX סלקטיביים ולא סלקטיביים על הכליות.

איקוסנואידים (Eicosanoids) הם נגזרות מחומצנות של חומצה ארכידונית, חומצה שומנית בלתי רוויה, הכוללת 20 אטומי פחמן וארבעה קשרים כפולים (C20:4), המיוצרת בכבד. חילוף החומרים של החומצה הארכידונית (AA) על ידי האנזים cyclooxygenase (COX) גורמת להיווצרות פרוסטגלנדינים ותרומובוקסנים, הידועים מזה זמן רב בתפקיד המרכזי בבקרה על תפקוד האיברים והומיאוסטזיס. בכליה, איקוסנואידים אלה מעורבים בוויסות של כלי הדם הכלייתיים (renal vascular tone) ושל תפקוד הטובולי בתנאים רגילים, והשריית שינויים בתפקוד גלומרולרי בזמן פגיעה כלייתית.

מערכת האנזים cyclooxygenase היא הנתב המרכזי של מטבוליזם של (AA) בכליות. האנזים הוא חלבון של 72 kD המצוי בתאים של המזאנגיום, בתאי אפיתל גלומרולרי, בתאי כליה אינטרסטיציאלים ולאורך רוב המקטעים של הטובולי. שני איזופורמים (isoforms) של COX המקודדים על-ידי גנים עם הומולוגיה של 60% נתגלו ברקמות שונות. האיזופורם COX1 מרוכז במערכת כלי הדם, כמו גם בתאים של הנפרון הדיסטלי. מאוחר יותר נתגלה שה-COX-2 mRNA מצוי בקורטקס של הכליות, הן בכלי-הדם והן בתאים הטובולריים. עד לאחרונה, הטענה המקובלת הייתה שייצור הפרוסטגלנדין בכליות מווסת על-ידי הפעילות של האיזופורם COX-1. יש עניין גובר בקרב החוקרים באפיון פעולת הוויסות של איזופורם COX-2.

על בסיס עדויות מחקריות רבות, ניתן לחלק באופן ברור את מוצרי COX למרפי שריר חלק (PGI₂ (smooth muscle relaxants) ו-PGE₂ ולמכווצי שריר חלק (PGF₂, TxA₂, (muscle constrictors). תרומתן של התכונות הואזואקטיביות של תוצרי COX לוויסות של הטונוס של כלי-הדם בכליה היא כנראה מינימלית כאשר נפח הדם האפקטיבי הוא תקין. לעומת זאת, שחרור מרפי כלי הדם, PGE₂ ו-PGI₂, כתגובה למכווצי כלי דם כלייתיים, כגון AII, AVP, נוראפיפרין, platelet activating factor וסרטונין, הינו תגובה ביולוגית רלבנטית ביותר ובעלת השלכות חשובות לשימור הפרפוזיה בכליה.

מחקרים ניסיוניים וקליניים רבים הוכיחו שפעילות הרחבת כלי הדם על-ידי PGs בעורקיק המוביל (afferent artery) מסייעת לשימור תנגודת כלי הדם בכליה בערכים יחסית נמוכים בהשוואה לעיכוב של מערכת כלי הדם הסיסטמית, כאשר ישנן רמות גבוהות של AII ו/או פעילות סימפטואדרנלית מוגברת. הדבר גורם לשימור זרימת הדם וקצב הסינון הגלומרולי (GFR) בעת אי ספיקת לב, והפחתת הנפח התוך כלי דם, או במהלך מתן אקסוגני של AII-AVP.

ההשפעות של תרופות NSAID על זרימת הדם בכליה מסבירות את אחד הסיכונים הגדולים ביותר של תכשירים אלו לכליות: התפתחות אי-ספיקת כליות חריפה והפיכה במנגנון ההמודינמי. אי-ספיקת כליות חריפה עקב שימוש בתרופות NSAID נצפות בשתי קבוצות עיקריות: (1) חולים עם הפחתת נפח בתוך כלי הדם ופרופוזיה כלייתית פחותה, כגון אי-ספיקת לב, שחמת הכבד, חולים שעברו ניתוח לאחרונה, או טיפול דיורטי; (2) חולים עם מחלת כליות קודמת.

עדויות מחקריות רבות הראו ש-PGE₂ מפחית את ספיגת הנתרן בזרוע העולה של לולאת הנלה, ומהווה את המנגנון האחראי על הגברת ספיגת הנתרן והנטייה לאצירת נתרן אצל חולים המטופלים בתרופות NSAID. ההשפעה האנטי נטרירטית של תרופות עשויה להיות רלבנטית מבחינה קלינית עבור חולים עם נטיה לאצירת נתרן, כגון אי-ספיקת לב או יתר לחץ דם. הפעולה של תרופות NSAID בלולאת הנלה עשויה גם להפחית את השפעת תרופות דיורטיות (loop diuretics) על הפרשת הנתרן בשתן. מספר פרסומים בחנו האם מעכבי ה-COX-2 הסלקטיבים משפיעים על זרימת הדם בכליה, קצב הסינון הגלומרולי ומשק הנתרן בכליות, באופן שונה מה-NSAID הלא סלקטיבים. נמצא כי בחולים על דיאטת עתירת נתרן, השימוש ב-rofecoxib לא שינה את קצב הסינון הגלומרולי באופן משמעותי, בעוד ש-indomethacin גרם לירידה קלה בתפקוד הגלומרולי. ההשפעה של שתי התרופות על הפחתת הפרשת הנתרן בשתן הייתה דומה (Catella-Lawson, et al, J Pharmacol Exp Ther 289: 735, 1999). יתרה מכך, במחקר על חולים בעלי פגיעה קלה בתפקוד הכלייתי, על דיאטת דלת נתרן, rofecoxib גרם לירידה בקצב הסינון הגלומרולי בשיעור דומה לזה של חולים שטופלו ב-indomethacin (Swan et al, Ann Int Med 133: 1, 2000).

ההשפעות על תפקוד הכליה תחת טיפול ב-celecoxib, מעכב COX-2 סלקטיבי נוסף היו דומות להשפעות לאחר טיפול בתכשיר לא סלקטיבי, כפי שתיאר Whelton et al (Arch Int Med 160: 1465, 2000). העובדה שהטיפול ב-celecoxib גרם לירידה בהפרשה הכלייתית של המטבוליט הפרוסטגלנדי keto-PGF_{1α6}, בשיעור דומה לירידה שנצפתה בעת שימוש בתרופות NSAID לא סלקטיביות מסורתיות, תומכת בכך שהאנזים COX-2 הכלייתי הינו גורם חשוב בוויסות תפקוד הכליה. סביר להניח, לפיכך, שהשימוש במעכבי COX-2 עשוי לגרום לאי-ספיקת כליה חריפה והפיכה הפועלת במנגנון המודינמי באותה שכיחות שנמצאה בעקבות טיפול בתרופות NSAID קונבנציונליות לא סלקטיביות. עם זאת, בסקירת הספרות, לא ניתן למצוא מחקר מקיף אודות נושא ספציפי זה.

בנוגע לתופעה של אצירת נתרן המובילה לבצקת (Oedema) היקפית, השכיחות של תופעת לוואי זו לאחר טיפול ב-rofecoxib הייתה דומה לזו שנמצאה תחת טיפול ב-ibuprofen (Arthrit Rheum 42: 143, 1999). עוד תופעת לוואי אפשרית לתרופות NSAID היא העלייה בלחץ הדם. מספר מחקרים שהשוו את תופעת הלוואי הזו אצל חולים שהשתמשו במעכבי COX-2 סלקטיבי וב-NSAID לא סלקטיבי, לא הראו שום הבדל בשכיחות של יתר-לחץ-דם סיסטולי או דיאסטולי.

השימוש בתרופות NSAID עלול לגרום לזיכוי בציר רנין אלדוסטרון, ולהוביל לעלייה בריכוז האשלגן בדם. לא ידוע על מחקרים המשווים את השכיחות של יתר אשלגן בדם אצל חולים שטופלו על-ידי מעכבי COX-2 סלקטיבי או NSAIDs בלתי סלקטיביים.

כיוון שפרוסטגלנדינים מעכבים פעילות של ADH (Antidiuretic hormone), פעילות NSAID המעכבת סינתזה של פרוסטגלנדינים עלולה להגביר את הפעילות התאית של הואזופרסין. למיטב ידיעתנו, לא פורסמו עד כה מחקרים המשווים את השכיחות של תת נתרן בדם בחולים שטופלו במעכבי COX-2 בהשוואה לתרופות NSAIDs סטנדרטיות.

בהתבסס על העדויות לעיל, ניתן להסיק שלמעכבי COX-2 הסלקטיבי ולתכשירי NSAID הקונבנציונלים השפעות דומות על תפקוד הכליה, ומבחינת הכליה אין לראות שום יתרון מיוחד של שיטה רפואית אחת על פני האחרת. לפיכך, יש לנקוט את אותם אמצעי זהירות בעת מתן התכשירים האלה לחולים בעלי נטייה לפתח תופעות לוואי על רקע עיכוב הסינתזה של פרוסטגלנדינים בכליה.

1. Bombardier C. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-28.
2. Konstam MA. et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104: 2280-8.
3. Mukherjee D. et al. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-9.
4. Catella-Lawson F. et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809-17.
5. Ray WA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risks of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002; 359: 118-23.
6. U.S. Prevention Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendations and rationale. *Ann Int Med* 2002; 136: 157-60.