

COX-2-hemmere og effekt på nyrer og blodtrykk

Sammendrag

Bakgrunn. Selektive cyklooksygenase-2 (COX-2)-hemmere og andre ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID) brukes mye i klinisk praksis. Kunnskap om mulige effekter på nyrene er derfor nødvendig.

Metode. Artikkelen bygger på litteratursøk i Medline

Resultat og fortolkninger. Enzymet COX-2 finnes normalt i små mengder i nyrene og stimuleres ved betennelsesprosesser og ved aktivering av renin-angiotensin-systemet. COX-2-hemmere og andre ikke-steroide antiinflammatoriske midler kan gi salt- og vannretensjon og påvirke glomerulusfiltrasjonen hos særlig disponerte personer. Effekten av blodtrykkssenkende medikamenter kan svekkes ved samtidig bruk av slike midler, og diuretikabehandling motvirkes. COX-2-hemmere og andre ikke-steroide antiinflammatoriske midler bør unngås eller brukes med stor forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, kjent nyresykdom, høy alder, hjertesvikt eller resistent hypertensjon. Dersom slik behandling er nødvendig hos risikopasienter, bør den startes med laveste terapeutiske dose, og pasienten kontrolleres etter behandlingsstart. Effekten på glomerulusfiltrasjon, væskeretensjon og blodtrykk av COX-2-hemmere må oppfattes som en farmakologisk mediert klasseeffekt. Det synes ikke å være klinisk betydningsfulle forskjeller mellom selektive COX-2-hemmere og de ikke-selektive NSAID-medikamentene.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Interessekonflikter, se til slutt i artikkelen.

> Se også side 1315

Ingrid Os

ingrid.os@labmed.uio.no
Institutt for farmakoterapi
Universitetet i Oslo
Postboks 1065 Blindern
0316 Oslo

Cyklooksygenase (COX, prostaglandinsyntase) katalyserer omdanningen av arakidonsyre til prostaglandiner. Det finnes to former av enzymet, COX-1 og COX-2, og disse skiller seg i hovedsak fra hverandre i utbredelse og mengde. COX-1 finnes i varierende mengde i nesten alle organer, og har en viktig rolle i normale fysiologiske prosesser. COX-2 kommer stort sett til uttrykk ved betennelsestilstander, selv om det også normalt kan være til stede i lave konsentrasjoner, særlig i nyrene. Tradisjonelle ikke-steroide antiinflammatoriske medikamenter (NSAID) og de mer selektive COX-2-hemmere (tab 1) gir alle en hemming av COX-2 på 70–90 %, mens hemmingen av COX-1 er svært forskjellig, fra 6 % for rofecoxib til 90 % for naproxen (1). Den betennelsesdempende effekten av både ikke-steroide antiinflammatoriske midler og COX-2-hemmere skyldes effekten på COX-2.

På bakgrunn av den utbredte bruk både av ikke-steroide antiinflammatoriske midler og COX-2-hemmere i klinisk praksis, er det viktig å kjenne virkningen av disse legemidlene på nyrene. Artikkelen bygger på gjennomgang av litteratur etter søk i Medline.

Prostaglandiner og nyrefysiologi

Prostaglandiner syntetiseres flere steder i nyrene: i glomerulus, i nyrekarsengen for øvrig, i nyremargen, i interstitiet og i mindre grad i samlerørene (2–5). Prostaglandiner kan ha både vaskulære og tubulære effekter i nyrene, og reseptorer er påvist flere steder (2–5).

De fleste prostaglandiner er vasodilaterende, men de spiller under normale forhold liten rolle for reguleringen av nyregjennomblødningen. Derimot er prostaglandiner viktige for regional blodgjennomstrømning ved tilstander karakterisert av økt aktivitet av vasokonstriktorer. Prostaglandinsyntesen i glomeruli stimuleres blant annet av angiotensin II, noradrenalin og antidiuretisk hormon (vasopressin), og den vasokonstringerende effekten av disse pressorsystemene vil dermed motvirkes av en økt syntese av prostaglandiner. I en situasjon med økt vasokon-

striktoraktivitet er derfor prostaglandiner viktige for å opprettholde nyregjennomblødningen og glomerulusfiltrasjonen. Dette innebærer at hemming av prostaglandinsyntesen ved tilstander med aktivert renin-angiotensin-system eller økt noradrenalinfrigjøring vil kunne medvirke til redusert glomerulusfiltrasjon (2–5).

Det er påvist COX-2-aktivitet i macula densa, som er de spesialiserte cellene i Henles sløyfe som regulerer reninfrigjøring og glomerulær gjennomblødning (6–9). COX-2-aktiviteten i macula densa øker med alderen, noe som kan tenkes å øke risikoen for nyrepåvirkning ved bruk av COX-2-hemmere hos eldre pasienter (9).

I nyremargen stimulerer COX-2-utskilling av vann og natrium (2, 4, 5). Prostaglandiner hemmer Na⁺-reabsorpsjon både i Henles sløyfe og i samlerør. Vannutskillingen øker muligens også fordi prostaglandiner har en hemmende effekt på antidiuretisk hormon. Ikke-steroide antiinflammatoriske midler forårsaker derfor saltretensjon (10). COX-2-aktiviteten øker ved høyt salt- og vanninntak (2), og dette bidrar til økt salt- og vannutskilling. Imidlertid oppreguleres COX-2-aktiviteten også ved saltrestriksjon (2, 11). Dette forklares ved at gjennomblødningen i nyrebarken må bevares under slike forhold.

Akutt nyresvikt forårsaket av endringer i hemodynamikk

Ved væsketap og tilstander med nedsatt effektivt blodvolum (som hjertesvikt) er aktiviteten i renin-angiotensin-systemet og det sympatiske nervesystemet økt. Salt og vann reabsorberes. Prostaglandiner motvirker den vasokonstringerende effekten av disse pressorsystemene, og bidrar til å opprettholde nyregjennomblødningen og glomerulusfiltrasjonen. Dette skjer først og fremst ved dilatasjon av den tilførende arteriole, mens angiotensin II i hovedsak virker på den fraførende arteriole. Under slike omstendigheter er opprettholdt nyrefunksjon (glomerulusfiltrasjon) ikke bare angiotensin II-avhengig, men også prostaglandinavhengig (12, 13).

Hemming av prostaglandinsyntesen med ikke-steroide antiinflammatoriske midler eller COX-2-hemmere vil kunne nedsette perfusjonstrykket i glomerulus og gi redusert glomerulusfiltrasjon, særlig hos eldre (13). Hos unge og friske personer vil et eventuelt fall i glomerulusfiltrasjonen være forbigående og uten klinisk betydning (12). Heller ikke hos eldre trenger glomerulusfiltrasjo-

nen å bli påvirket hvis gjennomblødningen ikke er spesielt prostaglandinavhengig (5, 14).

Akutt nyresvikt er beskrevet både ved bruk av celecoxib og av rofecoxib (15–18). Dersom glomerulusfiltrasjonen påvirkes, vil serum-kreatininnivået vanligvis stige i løpet av få dager til 2–3 uker (15–17). Pasienter som bruker medikamenter som hemmer renin-angiotensin-systemet (ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister) vil trolig være særlig utsatt for påvirket nyrefunksjon dersom også prostaglandineffekten hemmes (ramme 1).

Det er blitt hevdet at COX-2-hemmere og andre ikke-steroide antiinflammatoriske midler kunne være forskjellige med hensyn til effekt på nyrene (19). I to sammenliknende undersøkelser med henholdsvis naproksen og celecoxib, og indometacin og rofecoxib, ble det for alle medikamentene påvist saltretensjon (20). Derimot ble det vist redusert glomerulusfiltrasjon av ikke-selektive NSAID-medikamenter, men ikke av COX-2-hemmere (5, 14, 15). Dersom dette er riktig, betyr det at COX-1 er viktig i reguleringen av glomerulusfiltrasjonen hos friske (2). I en undersøkelse av konvensjonell NSAID-behandling (diklofenak og ibuprofen) sammenliknet med celecoxib (21, 22) ble det påvist færre renale bivirkninger med celecoxib sammenliknet med ibuprofen, men ingen forskjell mellom diklofenak og celecoxib. Nyrefunksjonsdata fra en stor studie (VIGOR-studien, 23) som sammenliknet rofecoxib og naproksen med hensyn til gastrointestinal effekt, er ikke tilgjengelig.

Akutt nyresvikt er sjeldent, ca. 2/100 000 pasientår generelt i den kanadiske befolkningen (24). Risikoen er fire ganger høyere hos NSAID-brukere, den er doseavhengig og størst den første måneden av behandlingen (24).

Interstitiell nefritt

Medikamentelt induert akutt interstitiell nefritt er en sjelden tilstand som kan gi akutt nyresvikt. En rekke medikamenter kan utløse dette, blant annet antibiotika, diuretika og ikke-steroide antiinflammatoriske midler. Det er også beskrevet for både rofecoxib og celecoxib (25, 26). Papillnekrose forårsaket av ikke-steroide antiinflammatoriske midler forekommer også meget sjelden, og mekanismene er ikke fullt kartlagt (27). Som regel må det også være andre risikofaktorer til stede. Det kan tenkes at selektive COX-2-hemmere har visse fordeler fremfor ikke-steroide antiinflammatoriske midler med hensyn til risiko for slik nyreskade, men den kliniske betydningen av dette er ikke klarlagt.

Hypertensjon og COX-2-hemmere

Ved bruk av uselektive NSAID-medikamenter kan blodtrykket øke, særlig hos pasienter som har forhøyet blodtrykk i utgangspunktet (28–31). Tilsvarende blodtrykksøkning sees også ved bruk av selektive COX-2-hemmere

Tabell 1 Vanlige ikke-steroide antiinflammatoriske medikamenter (NSAID)

Ikke-selektive	Selektive COX-2-hemmere
Indometacin	Celecoxib
Sulindak	Rofecoxib
Diklofenak	Parecoxib
Ketorolak	
Aceclofenak	
Piroksikam	
Meloxicam	
Ibuprofen	
Naproxen	
Ketoprofen	
Tolfenamsyre	

(31). Økningen i blodtrykket kan skyldes bortfall av prostaglandinindusert vasodilasjon, men det vesentlige er trolig salt- og vannretensjon. Det har vært diskutert om de forskjellige COX-2-hemmere har ulik effekt på blodtrykket eller om det er forskjell mellom ikke-steroide antiinflammatoriske midler og selektive COX-2-hemmere (5, 20–22, 32, 33). Siden vann- og saltutskilling dels bestemmes av COX-2-aktivitet, er det mest nærliggende at en eventuell påvirkning på blodtrykket er en klasseeffekt også for selektive COX-2-hemmere. Det bør utføres flere og lengre studier for endelig å klargjøre dette.

Interaksjon med blodtrykks-senkende medikamenter

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler kan redusere den blodtrykks-senkende effekten av de fleste antihypertensiver (28, 29, 34–36), kanskje med unntak av kalsiumblokkere (34, 37, 38). Dette er klinisk viktig. COX-2-hemmere vil sannsynligvis på sam-

me måte som ikke-steroide antiinflammatoriske midler kunne oppheve eller redusere effekten av blodtrykks-senkende legemidler. Det finnes imidlertid lite og til dels ufullstendige data for COX-2-hemmerne (33, 39, 40). I en undersøkelse ble det ikke funnet at celecoxib påvirket ambulatorisk blodtrykk hos pasienter som ble behandlet med ACE-hemmere (40).

Forverring av hjertesvikt

Pasienter med hjertesvikt har økt aktivitet i pressorsystemer, som for eksempel renin-angiotensin-systemet, og de har nedsatt vann- og saltutskilling. Hos slike pasienter kan bruk av ikke-steroide antiinflammatoriske midler forverre tilstanden (41–43). Bortfall av prostaglandineffekt vil redusere effekten av hjertesviktmedikamentene på samme måte som beskrevet ved hypertensjon (41, 42, 44, 45). Siden COX-2 er viktig i reguleringen av salt- og vannutskillingen, vil man forvente de samme uheldige effektene av COX-2-hemmere som av uselektive NSAID-preparater.

Hyperkalemi

Både NSAID og COX-2-hemmere kan gi hyperkalemi, men dette forekommer sjelden (46). Det skyldes sannsynligvis redusert reninfrigjøring på grunn av bortfall av prostaglandinestimulering. Dette medfører nedsatt aldosteronsyntese og mindre utskilling av kalium i distale tubuli.

Kan COX-2-hemmere også ha nyrebeskyttende effekt?

COX-2 indueres ved betennelsestilstander. Prostaglandiner antas å kunne ha patogene- tisk betydning for utviklingen av glomerulonefritter og interstitielle nefritter. COX-2 er sannsynligvis viktig for utviklingen av enkelte progredierende nyresykdommer (47), og i eksperimentelle modeller er COX-2-hemming vist å være nyrebeskyttende (48, 49). COX-2 er økt i macula densa ved diabetisk nyresykdom og ulike nefritter (2), men dette kan være en kompensatorisk mekanisme og ikke nødvendigvis et uttrykk for en underliggende sykdom. Om COX-2-hemmere også kan ha nyrebeskyttende effekt hos mennesker vet vi foreløpig ikke.

Praktiske konsekvenser

Selv om redusert nyrefunksjon er en sjelden bivirkning ved bruk av ikke-steroide antiinflammatoriske midler eller selektive COX-2-hemmere, kan dette sees særlig hos disponerte personer. Det bør utvises forsiktighet ved bruk av disse medikamentene hos eldre pasienter eller pasienter med kjent nyresykdom eller nedsatt nyrefunksjon. Videre bør verken COX-2-hemmere eller tradisjonelle NSAID-preparater brukes hos pasienter som har hjertesvikt. Ved behandlingsresistens hos blodtrykks-pasienter, bør både ikke-steroide antiinflammatoriske midler og COX-2-hemmere vurderes seponert. Dersom anti-



Ramme 1

- Tilstander med økt risiko for akutt nyresvikt ved bruk av ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID) og COX-2-hemmere
- Nedsatt nyrefunksjon¹
- Høy alder¹
- Diabetes mellitus
- Hypertensjon, ubehandlet og behandlet
 - Bruk av blodtrykks-senkende medikamenter (unntak kalsiumblokkere)
- Kjent nyresykdom¹
- Hjertesvikt¹
- Hypovolemiske tilstander¹
- Levercirrhose¹

¹ Spesielt viktige tilstander som tilsier særlig oppfølging dersom medikamentet må brukes

inflammatorisk behandling må gis, bør dosene være så lave som mulig.

Konklusjon

Effekten av COX-2-hemmere på nyrefunksjonen må oppfattes som en klasseeffekt, og det synes ikke å være klinisk betydningsfulle forskjeller i effekt på nyrene mellom selektive COX-2-hemmere og ikke-selektive NSAID-medikamenter. Muligens kan det være en viss forskjell i effekt på glomerulusfiltrasjonen siden glomerulusfiltrasjonen i større grad er avhengig av COX-1, mens salt- og vannbalansen i hovedsak reguleres av COX-2.

Interessekonflikt

Forfatteren har i løpet av de siste fem år mottatt enten reisebidrag til kongresser, deltatt i studier, eller mottatt honorar fra foredrag i følgende firmaer: AstraZeneca, Aventis Pharma, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Novartis, NovoNordisk, Pfizer, Pharmacia, Roche, Sanofi-Synthelabo, Schwarz Pharma og Wyeth Lederle.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

- van Hecken AW, Schwartz JI, Depre M, de Lepeleire ID, Dallop A, Tanaka W et al. Comparative inhibitory effects of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 1109–20.
- Khan KNM, Paulson SK, Verburg KM, Lefkowitz JB, Maziasz TJ. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibition in the kidney. *Kidney Int* 2002; 61: 1210–9.
- Komers R, Anderson S, Epstein M. Renal and cardiovascular effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1145–57.
- Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW, Kapoor S, Kujubu D, Antes L et al. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Toxicol* 1999; 289: 735–41.
- Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 588–98.
- Rossat J, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 76–84.
- Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ et al. Effect of cyclooxygenase-2-inhibition on renal function in elderly patients receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 1–9.
- Perazella MA, Tray K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2001; 111: 64–6.
- Ahmad SR, Kortepeter C, Brinker A, Chen M, Beitz J. Renal failure associated with the use of celecoxib and rofecoxib. *Drug Safety* 2002; 25: 537–44.
- Perez-Gutthann S, Garcia LA, Raiford DS, Duque AO, Ris RJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalisation for acute renal failure. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2433–9.
- Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS. The renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Summary and recommendations. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (suppl): 56–62.
- Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477–84.
- Johnsen AG, Nguyen TV, Day RO. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289–300.
- Ferri C, Bellini C, Piccoli A, Carlomagno A, Bonavita MS, Santucci A. Enhanced blood pressure response to cyclooxygenase inhibition in salt-sensitive human hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 875–81.
- Fogari R, Zoppi A, Carretta R, Veglio F, Salvetti A. Effects of indomethacin on the antihypertensive efficacy on valsartan and lisinopril: a multicentre study. *J Hypertension* 2002; 20: 1007–14.
- Morgan TO, Anderson A, Bertram D. Effect of indomethacin on blood pressure in elderly patients with essential hypertension well controlled on amlodipine or enalapril. *Am J Hypertens* 2000; 13: 1161–7.
- White WB, Kent J, Taylor A, Verburg KM, Lefkowitz JB, Whelton A. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension* 2002; 39: 929–34.
- Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of non-steroidal antiinflammatory drugs with occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 265–70.
- 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: 777–84.
- Laiwah ACY, Mactier RA. Antagonistic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on furosemide-induced diuresis in cardiac failures. *BMJ* 1981; 283: 714.
- Zatz R, Fujihira K. Cyclooxygenase-2-inhibitors: will they help us prevent diabetic nephropathies? *Kidney Int* 2002; 62: 1091–2.