

مصرف مهارکننده‌های

CoX-2

یا دیگر داروهای

NSAID ؟

دکتر ماریا توکلی اردکانی^۱، دکتر سلیمه عمیدی^۲

۱. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی شهید بهشتی
۲. گروه شیمی دارویی دانشکده داروسازی شهید بهشتی

■ مقدمه

داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)^۱ از پرمصرف‌ترین داروهای جهان می‌باشند. هر ساله در آمریکا ۶۰ میلیون نسخه حاوی داروهای NSAID مختلف تجویز می‌شود و در این میان، تعداد نسخه‌هایی که برای سالمندان تجویز می‌گردد ۳/۶ برابر بیشتر از جوانان می‌باشد. این داروها در درمان دردهای حاد و مزمن و التهاب ماهیچه و استخوان به کار می‌روند. حداقل ۲۰ نوع NSAIDs غیرانتخابی^۲ (NS-NSAIDs) و انتخابی موجود می‌باشد که بعضی از آنها بدون نسخه نیز به فروش می‌رسند. به دنبال مصرف گسترده NSAIDs، عوارض

جانبی انواع غیرانتخابی مانند عوارض گوارشی و قلبی - عروقی به میزان زیادی افزایش یافته است که شیوع آن در سالمندان بیشتر می‌باشد. علت بستری شدن ۷ - ۵ درصد افراد در بیمارستان‌ها عوارض جانبی ناشی از داروها می‌باشد که از این میان ۳۰ درصد آن به علت عوارض گوارشی، سیستم عصبی و اثرات آلرژیک و کلیوی آسیب‌رین و دیگر داروهای NSAID غیرانتخابی می‌باشد (۱).
آنزیم COX^۳ دو ایزوزیم شناخته شده معروف به نام‌های COX-1 و COX-2 دارد. COX-1 در بسیاری از سلول‌ها وجود دارد تنها ایزوزیم موجود در پلاکت‌ها می‌باشد. COX-2 توسط سیتوکین‌های التهابی در بسیاری از انواع سلول‌ها بیان می‌شود.

در واقع COX-2 مسؤوّل اثرات سوء پیش‌التهابی پروستاگلوئیدها می‌باشد. مهار COX-2 سبب افزایش جریان آراشیدونات به مسیر لیپوآکسیژناز شده و عوارض ایجاد شده ناشی از آن نقش مهمی در التهاب پلاک‌های آتروماتوز دارند. ۱۲، ۱۵ و ۵ لیپوآکسیژناز در التهاب نقش مهمی دارند.

■ اثر مهارکننده‌های اختصاصی COX-2 بر سیستم‌های مختلف بدن

□ اثر بر سیستم قلبی - عروقی

COX-1 تنها ایزوزیم موجود در پلاکت‌ها می‌باشد در صورتی که COX-1 و COX-2 هر دو در سلول‌های اندوتلیال وجود دارند. بنابراین مهار COX تغییراتی که توسط پروستاگلین و نیتریک اکساید در مکانیسم‌های Vasoreactivity و Thromboresistance ایجاد می‌شود در تجمع پلاکتی موثر می‌باشند.

در رگ سالم تعادلی بین تولید پروستاگلین (PGI_2) و ترومبوکسان (TxA_2) وجود دارد تولید PGI_2 سبب مهار تولید ترومبوز وابسته به پلاکت‌ها می‌شود. در رگ آترواسکلروزی تولید PGI_2 و TxA_2 افزایش می‌یابد و در نهایت سبب تولید TxA_2 و ترومبوز وابسته به پلاکت‌ها می‌شود.

دوزهای کم آسپیرین به‌طور انتخابی تولید TxA_2 وابسته به COX-1 را در پلاکت‌ها مهار می‌کند و سبب اثرات آنتی‌ترومبوتیک می‌شود. کوکسیب‌ها سبب مهار تولید PGI_2 وابسته به COX-2 در سلول‌های اندوتلیال شده که به علت اهمیت بیشتر COX-1 در تولید PGI_2 در شرایط طبیعی اثر کمی در تعادل ترومبوتیک دارد. در آترواسکلروز COX-

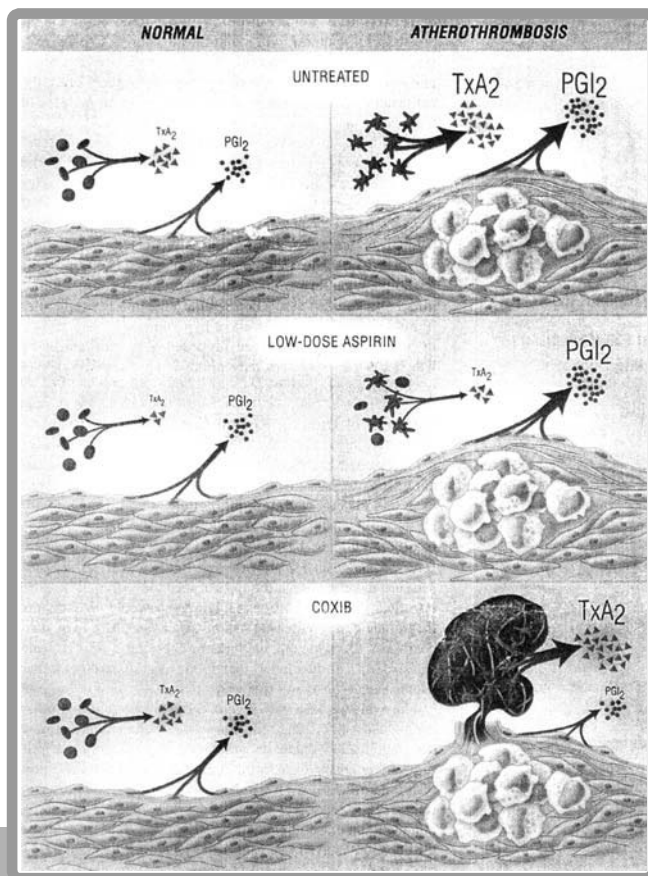
2 نقش مهم‌تری را به‌عنوان منبع PGI_2 و تولید بیش از حد TxA_2 دارد. بنابراین مهار COX-2 اثرات مهم‌تری در تعادل پروستاگلوئید و اثر مهاری بر تولید TxA_2 و ترومبوز وابسته به پلاکت‌ها دارد (شکل ۱ و ۲).

□ اثر بر سیستم گوارشی

شایع‌ترین عارضه جانبی NSAIDها عوارض گوارشی آن می‌باشد. البته حضور هلیکوباکتریلوری و تفاوت‌های موجود در NSAIDها و دوزهای مختلف در میزان شیوع آن بی‌تأثیر نمی‌باشند.

خطر گاستروپاتی در بیماران مسن با سابقه اولسریپتیک و یا افرادی که هم‌زمان کورتیکواستروئیدها و داروهای ضدانعقاد را مصرف می‌کنند افزایش می‌یابد. NSAIDها سبب مهار آنزیم‌های تولیدکننده پروستاگلاندین (PG) می‌شوند. PGها مشتقات اسیدهای چرب هستند که در همه جای بدن حضور داشته و در انعقاد خون، عملکرد کبد، تمایز سلول‌های ایمنی، متابولیسم استخوان و شروع زایمان نقش دارند و از نقش‌های مهم آن‌ها حفاظت سیستم گوارشی از محیط اسیدی معده می‌باشد. PGI_2 و PGE_2 سبب افزایش تولید مخاط و مهار ترشح اسید معده می‌شوند. پپتیک اولسر به وسیله سنتز PGهای وابسته به COX-2 بهبود می‌یابد. بنابراین، مهار سنتز PG به وسیله داروهای NSAID احتمال ایجاد زخم معده ایجاد شده توسط NSAIDs را افزایش می‌دهد. مهار بیوسنتز COX-1 توسط NSAID در معده علت اصلی زخم گوارشی می‌باشد.

مصرف مهارکننده‌های اختصاصی COX-2 در مقایسه با مصرف NSAIDs در بیماران با سابقه



شکل ۱ - سلول‌های اندوتلیال به‌عنوان منبع پروستاگلین (PGI₂) و پلاکت‌ها به‌عنوان منبع ترومبوکسان (TxA₂) در شرایطی که درمان صورت نگرفته (ردیف اول) تحت درمان با دوز کم آسپیرین (ردیف وسط) و کوکسیب (ردیف آخر) در شرایط نرمال (سمت چپ) و هنگام آترواسکلروز (سمت راست) نشان داده شده‌اند.

چسبندگی لکوسیت‌ها به دیواره اندوتلیوم در گردش خون میکرومعهده همراه با کاهش جریان خون معده می‌باشد (۴).

□ اثر بر روی کلیه

عوارض کلیوی مصرف داروهای NSAID شامل نارسایی حاد کلیوی، هیپرکالمی، احتباس آب و

استئوآرتریت و روماتوئید آرتریت موجب زخم گوارشی کمتری می‌شود که این امر تاییدکننده مطلب ذکر شده می‌باشد. به علاوه شواهد موجود نشان می‌دهد که مهار هر دو ایزوفریم تا حدی می‌تواند سبب زخم‌های گوارشی شود. مکانیسم پیشنهادی ایجاد زخم گوارشی توسط NSAIDs

اختصاصی COX-2 از نظر حوادث قلبی - عروقی ارزیابی شوند. نکته جالب این است که هر دو داروی روفکوکسیب و سلکوکسیب می‌توانند سبب نارسایی حاد کلیوی شوند.

□ اثر بر سیستم تنفسی

آسپیرین و داروهای NSAID در ۱۰ درصد افراد مبتلا به آسم سبب برونکواسپاسم می‌شوند و تقریباً در ۰/۳ درصد بیماران سبب بهبودی می‌شوند. مهارکننده‌های COX متابولیت‌های آراشیدونیک اسید را به مسیر لیپواکسیژناز وارد می‌کند که با کاهش سنتز PGE₂ و افزایش لکوترین‌ها همراه خواهد بود.

در بیماران مبتلا به آسم القا شده توسط آسپیرین (AIA) به علت فعالیت بیش از حد آنزیم‌های لیپواکسیژناز در اثر مهار COX، میزان زیادی لکوترین تولید خواهد شد. شواهد بسیار زیادی نشان می‌دهد که AIA به علت اثرات مهار COX-1 ایجاد خواهد شد و مهارکننده‌های اختصاصی COX-2 نسبت به آن‌ها کم خطرتر می‌باشند.

□ اثرات ضددردی

پیشگیری از درد نزد متخصصان بیهوشی بسیار بااهمیت می‌باشد و در این میان داروهای NSAID نقش مهمی دارند. مطالعات نشان داده‌اند که فعال شدن رسپتورهای AMPA^۴ و NMDA^۵ سبب ایجاد COX-2 می‌شوند علاوه بر این ایجاد COX-2 پس از جراحی به مدت طولانی ادامه خواهد داشت و همین امر نشان می‌دهد که بیان COX-2 می‌تواند عامل مهمی در اتیولوژی دردهای مزمن بعد از جراحی باشد. بنابراین با مهار COX، می‌توان از فعالیت رسپتورهای AMPA و NMDA جلوگیری

سندرم نفروتیک و نفریت بینابینی می‌باشد. از آنجا که COX-2 در کلیه نیز وجود دارد نقش پروستاگلاندین‌ها در هموستاز کلیه بسیار پیچیده می‌شود. PGI₂ و PGE₂ مدیاتورهای مهم کلیه می‌باشند که به ترتیب در گلومرول و مدولای لوله‌های جمع‌کننده و گلومرول و کورتکس کلیه وجود دارند. هنگام کاهش تونوسیتة مدولا و اعمال اثر هورمون آنتی‌دیورتیک و تحریک ترشح رنین، سبب گشادی آرتریول‌ها و افزایش پرفیوژن کلیه و دفع سدیم می‌شوند.

نشان داده شده است که پروستاگلاندین‌های آندوژن همودینامیک کلیه را به علت تماس طولانی مدت با اثرات آنژیوتانسین II نمی‌توانند تغییر دهند اما هنگام صدمه کلیوی و یا درمان درازمدت با مهارکننده‌های اختصاصی COX-2 می‌توانند پروتئینوری و دیگر آسیب‌های کلیوی را کاهش دهد. در بیماران با نارسایی مزمن کلیوی، عملکرد کلیه وابسته به پروستاگلاندین‌ها می‌باشد و در این مقطع مصرف داروهای NSAID می‌تواند به کلیه صدمه وارد کند. مطالعات انجام شده نشان‌دهنده عدم کاهش GFR در بیماران با نارسایی مزمن کلیوی و مصرف‌کننده سلکوکسیب و ناپروکسن می‌باشد و در مطالعه‌ای دیگر تفاوتی در کاهش GFR در بیماران دریافت‌کننده روفکوکسیب و یا ایندومتاسین دیده نشده است.

مطالعات اخیر نشان‌دهنده این است که سلکوکسیب سبب ادم و ناپایداری فشار خون کمتری نسبت به روفکوکسیب در بیماران هیپرتانسیو می‌شود و پیشنهاد می‌شود که این بیماران در صورت مصرف مهارکننده‌های

در بیماران دریافت‌کننده مهارکننده‌های COX-2، کاهش ۲۱ درصدی مصرف اپیوئیدها بعد از عمل جراحی دیده شد (۵).

■ مقایسه عوارض داروهای مهارکننده اختصاصی و غیراختصاصی COX

کوکسیب‌ها برای اولین بار به‌عنوان داروهای ضد درد جایگزین داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی معرفی شدند. در سال ۱۹۹۹ داروهای celecoxib (Vioxx) و Rofecoxib (Vioxx)، توسط اداره نظارت دارو و غذا آمریکا (FDA) تایید گردید و وارد بازار شدند. از آنجا که کوکسیب‌ها برای ایزوفرم COX-2 آنزیم سیکلواکسیژناز اختصاصی می‌باشند به نظر می‌آید که این داروها عوارض جانبی کمتری نسبت به داروهای NSAID غیراختصاصی داشته باشند.

به دنبال انجام مطالعات گسترده در انگلستان بر روی افراد بالای ۶۵ سال دریافت‌کننده کوکسیب با خطر عوارض گوارشی، تایید گردید که عوارض گوارشی کمتر کوکسیب‌ها نسبت به داروهای NSAID غیراختصاصی کمتر می‌باشد. پیش از تایید رفکوکسیب توسط FDA، در کارآزمایی کوتاه مدت انجام شده بر ۵۴۳۵ بیمار دریافت‌کننده این دارو عوارض ترومبوتیک ۰/۶۷ درصد بیشتر از افرادی که پلاسبو (دارونما) دریافت می‌کردند دیده شد. اما این یافته مانع از تایید دارو توسط FDA نشد.

جهت مطالعه عوارض گوارشی Vioxx Gastro-intestinal Outcomes Reserch (VIGOR)]، کارآزمایی بالینی وسیعی بر بیماران آرتریت روماتوئیدی که به‌طور تصادفی تحت درمان

نمود که این اقدام باید پیش از جراحی و طی دوره اولیه بعد از عمل صورت گیرد.

شواهد زیادی نشان‌دهنده این است که عملکرد ضد درد داروهای NSAID در سطح نخاع می‌باشد. بنابراین تجویز داروهای NSAID جهت مهار COX باید پیش از جراحی صورت گیرد که جهت دستیابی سریع به میزان پلاسمایی مورد نظر فرمولاسیون‌های IV آن توصیه می‌شود. زیرا عوامل فارماکوکینتیک کاهنده اثرات دارویی در این مسیر کمترین دخالت را دارند.

□ اثر بر تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی

مطالعات نشان می‌دهد که پروستاگلاندین‌ها در فعال کردن مرکز تهوع مدولا نقش دارند و تهوع ناشی از لیپوپلی‌ساکاریدها با مصرف دو مهارکننده COX (ملوکسیکام و ایندومتاسین) پیش از مصرف لیپوپلی‌ساکاریدها از بین رفته است.

در مطالعه‌ای، ۲۷۶ بیمار را که تحت عمل جراحی خاصی قرار گرفته بودند را به‌طور تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده (parecoxib 40 mg IV) و پلاسبو ۴۰ دقیقه پیش از بیهوشی تقسیم‌بندی کردند.

گروه دریافت‌کننده parecoxib، تک دوز valdecoxib را به‌صورت خوراکی ۶ تا ۱۲ ساعت بعد از دوز IV، ۴۰ میلی‌گرم روزانه در روزهای اول تا چهارم بعد از عمل جراحی و در روزهای پنجم تا هفتم هنگام درد مصرف می‌کردند. نتایج این مطالعات نشان داده که در بیماران دریافت‌کننده parecoxib/valdecoxib کاهش تهوع و درد، بهبودی الگوی خواب دیده شده و این گروه رضایت بیشتری از عمل جراحی ابراز داشتند. علاوه بر این

۶ میلیون کالیفرنایی تحت درمان با NSAID از اول ژانویه ۱۹۹۹ تا ۳۱ دسامبر ۲۰۰۱، ۸۱۴۳ مورد بیماری قلبی دیده شد.

به دنبال مطالعه انجام شده توسط Juni و همکاران اعلام شد که تا پایان سال ۲۰۰۱ افرادی که رفکوکسیب مصرف می‌کردند ریسک عوارض قلبی معادل ۲/۲۴ برابر در مقایسه با گروه کنترل داشتند و چنانچه داروی مصرفی گروه کنترل به دارونما، ناپروکسن و یا NSAID دیگری تغییر پیدا کند میزان ریسک تغییری نخواهد کرد.

در مطالعه بالینی بررسی جلوگیری از پولیپ آدنوما توسط Adenomatous Polyp Prevention (Vioxx [APPROVe] on Vioxx)، اثرات رفکوکسیب بر شیوع آدنوم خوش‌خیم کولون اسپورادیک مورد آزمایش قرار گرفت.

به علت وجود خطر ۴ برابر بیشتر عوارض ترومبوآمبولیک Vioxx نسبت به دارونما، کارخانه تولیدکننده رفکوکسیب مجبور به جمع‌آوری آن از بازار شد.

Vioxx در سال ۲۰۰۱، بیشترین رشد فروش جهانی را داشته و تخمین زده می‌شود که تا زمان جمع‌آوری از بازار توسط ۸۰ میلیون نفر در سراسر جهان مصرف شده باشد. شرکت Merck به علت توزیع گسترده این دارو در بازار جهانی علی‌رغم هشدارهای اولیه خطرات آن، تحت پیگرد قانونی قرار گرفت.

نتایج مطالعه گذشته‌نگر انجام شده توسط Hudson و همکارانش بر روی بیش از ۲۰۰۰ بیمار بالای ۶۵ سال که تحت درمان با سلوکسیب، رفکوکسیب و یا NSAID غیراختصاصی بودند، نشان

رفکوکسیب با دوز ۵۰mg/day و ناپروکسن با دوز ۱۰۰mg/day بودند، صورت گرفت. عوارض گوارشی در گروه دریافت‌کننده رفکوکسیب دو برابر کمتر ولی انفارکتوس حاد میوکارد ۵ برابر بیشتر از گروه دریافت‌کننده ناپروکسن دیده شد. هنوز مشخص نمی‌باشد که آیا عوارض گوارشی ایجاد شده به دنبال مصرف کوکسیب‌ها کمتر از عوارض گوارشی ایجاد شده به دنبال مصرف هم‌زمان NSAID و مهارکننده پمپ می‌باشد یا خیر و آیا واقعاً اثرات ضد‌دردی کوکسیب‌ها نسبت به داروهای NSAID بیشتر است؟ از آنجا که مطالعه VIGOR فاقد گروه دارونما می‌باشد نمی‌توان با اطمینان گفت که رفکوکسیب سبب عوارض قلبی می‌شود و یا ناپروکسن اثرات ناشناخته محافظت‌کننده قلبی دارد.

کوکسیب‌ها سبب اثر سو بر نسبت پروستاگلین (آنتی‌ترومبوتیک) و ترومبوکسان (پروترومبوتیک) دیواره رگ می‌شوند. آن‌ها تولید پروستاگلین را مهار کرده و از آنجا که پلاکت‌ها فاقد گیرنده COX-2 می‌باشند بر روند تولید ترومبوکسان بی‌تأثیر می‌باشد بنابراین تجمع پلاکتی ایجاد می‌شود. به علاوه مهار پروستاگلین در کلیه سبب احتباس آب و نمک و ایجاد هیپرتانسیون می‌شود و همه این عوامل بیولوژی ریسک عوارض قلبی - عروقی مانند انفارکتوس میوکارد و سکته را بالا می‌برند. مکانیسم پیشنهادی اثرات حفاظت‌کننده قلب توسط ناپروکسن مهار ترومبوکسان و تجمع پلاکتی می‌باشد.

در مطالعه دیگری که توسط Graham و همکاران، انجام شد در داده‌های به دست آمده از

است. اکثر کوکسیب‌های جدید بر روی بیماران روماتوئیدی مورد آزمایش‌های Class و Target قرار گرفتند. خود این بیماران به علت داشتن غلظت‌های بالا و تماس مزمن با سیتوکین‌ها مانند پروتئین فعال C در خون و دیگر عوامل التهابی آتروژنیک فعال‌کننده لکوسیت‌ها در معرض ابتلا به بیماری‌های قلبی بودند. همچنین عوامل ذکر شده سبب حالات التهابی مزمن دیگری می‌شود که باعث مصرف درازمدت داروهای ضد درد می‌شود. علاوه بر این اکثر این بیماران مسن بوده و خطر عوارض دارویی در آن‌ها با جوانان قابل مقایسه نمی‌باشد. بدین ترتیب جدول (۱) خلاصه مطالعات انجام شده بر کوکسیب‌ها را نشان می‌دهد.

■ نتیجه‌گیری

مهارکننده‌های COX-2 ریسک ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی را افزایش می‌دهد که این عامل وابسته به دوز می‌باشد. ارتباط میان ریسک اختلالات قلبی - عروقی و مدت زمان دارو درمانی، به‌عنوان یکی از عوامل مهم هنوز در حال بررسی می‌باشد. چندین فاکتور در مکانیسم ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی دخیل می‌باشند و به محل آنزیم COX-2 سنتتاز و میزان آن در رگ و عدم تعادل میان پروستاگلندین و ترومبوکسان A2 مرتبط می‌باشد. همه این عوامل سبب تجمع پلاکتی، هیپرتانسیون، اختلالات سلول‌های اندوتلیال، اختلالات آنژیوژنز و پایدار شدن ماتریس پلاک‌های آترواسکلروز و در نهایت فراهم ساختن محیط مناسب جهت تشکیل ترومبوز می‌شود. با توجه به بیولوژی عروق و داده‌های بالینی به

داد که ریسک مرگ و میر و نارسایی احتقانی قلب در بیماران تحت درمان با رفکوکسیب یا NSAID بیش از بیماران مصرف‌کننده سلکوکسیب می‌باشد. در مطالعه درازمدت بی‌خطری مصرف سلکوکسیب در درمان آرتریت [The Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study (CLASS)] با ایبوپروفن و یا دیکلوفناک در بیماران استئوآرتریتی و یا آرتریت روماتوئیدی مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد که اثر اختصاصی سلکوکسیب بر COX-2 نسبت به رفکوکسیب کمتر می‌باشد. در سنجش سلولی نیز اختصاصیت سلکوکسیب را برای COX-2 ده برابر کمتر از رفکوکسیب نشان داده شده است.

هنگامی که رفکوکسیب از بازار جمع‌آوری شد کوکسیب‌های نسل دوم متعددی با اختصاصیت بالا برای COX-2 مانند Lumiracoxib، Valdecoxib، Etoricoxib و Parecoxib وارد بازار شده بودند. در مطالعه بالینی عوارض گوارش و اثرات درمانی در آرتریت [The Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET)] ریسک بالای انفارکتوس میوکارد در بیماران تحت درمان با Lumiracoxib در مقایسه با ناپروکسن دیده شد.

مطالعات دیگری اثرات ضدردی Valdecoxib و پیش‌داروی وریدی آن Parecoxib با گروه پلاسبو در بیمارانی که تحت عمل جراحی Bypass عروق کرونری قرار گرفتند مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به دست آمده نشان داد که ریسک انفارکتوس میوکارد و بروز عوارض عروق مغزی ۳۰ روز پس از مصرف ده روزه Valdecoxib افزایش یافته

جدول ۱ - مطالعات مهم کوکسیب‌ها و مرگ و میر ناشی از عوارض قلبی - عروقی

| مطالعه | تعداد بیماران مورد بررسی | مورد مصرف | نوع مطالعه | عوارض قلبی - عروقی |
|-----------------------------------|---|---|---|--|
| VIGOR (2000) | ۸۰۷۶ | آرتريت روماتويد | دوسوکور RCT (مقایسه رفکوکسیب با ناپروکسن) | خطر نسبی برای انفارکتوس میوکارد در گروه دریافت‌کننده ناپروکسن ۰/۲ بیشتر نسبت به رفکوکسیب بوده و میزان مرگ و میر ناشی از عوارض قلبی - عروقی بین دو گروه مشابه گزارش شده است. |
| Graham et al | اطلاعات به دست آمده از پایگاه داده مربوط به ۶ میلیون بیمار ۱۸ - ۸۴ ساله تحت درمان با NSAID طی ۶ سال | متنوع مورد خاصی مد نظر نبوده است | مطالعه کنترل موردی Nested - عوامل قلبی - عروقی | خطر نسبی ۱/۵۹ MI ^۶ سلکوکیب در مقایسه با رفکوکسیب |
| Juni et al (2004) | ۲۱۴۳۲ | بیبلیوگرافی موجود در پایگاه اطلاعاتی و پرونده‌های FDA که در آن رفکوکسیب با ناپروکسن و یا دارونما مقایسه شده بودند و کارآزمایی‌های مربوط به خطر بیماری‌های قلبی و ناپروکسن | متاآنالیز 18 RCT و ۱۱ مطالعه توصیفی | خطر نسبی ۲/۲۴ برای MI با رفکوکسیب در مقایسه با دارونما، ناپروکسن و دیگر NSAIDها |
| Hippisley-Cox and Coupland (2005) | ۹۲۱۸ مورد و ۸۶۳۴۹ Matched controls | بیمارانی که کوکسیب و NSAIDs طی ۵ سال دریافت کردند. | مطالعه کنترل موردی nested با استفاده از پایگاه داده QSEARCH | OR تنظیم شده در مقایسه با عدم مصرف NSAID در سه ساله گذشته برای رفکوکسیب ۱/۳۲، برای دیکلوفناک ۱/۵۵ و برای ایبوپروفن ۱/۲۴. خطر افزایش یافته برای دیگر کوکسیب‌ها و NSAIDها مهم نبوده است. |

ادامه جدول ۱ - مطالعات مهم کوکسیب‌ها و مرگ و میر ناشی از عوارض قلبی - عروقی

| مطالعه | تعداد بیماران مورد بررسی | مورد مصرف | نوع مطالعه | عوارض قلبی - عروقی |
|----------------------------------|--------------------------|---|--|--|
| Silverstein et al (2000) (CLASS) | ۸۰۵۹ | بیماران بالای ۱۸ سال با استئوآرتریت یا روماتوئید آرتریت | RCT دوسوکور سلکو کسپید در مقایسه با ایبوپروفن و دیکلوفناک | عدم تفاوت در میزان وقوع حوادث قلبی - عروقی بین مصرف NSAIDs و سلکو کسپید |
| Farkouh et al (2004) (TARGET) | ۱۸۳۲۵ | بیماران بالای ۵۰ سال با استئوآرتریت | RCT دوسوکور در Lumivacoxib در مقایسه با ناپروکسن یا ایبوپروفن | نسبت MI برای Lumivacoxib در مقایسه با ناپروکسن ۱/۷۷ (معنی دار نمی‌باشد) و برای Lumivacoxib در مقایسه با ایبوپروفن ۰/۷۵ (معنی دار نمی‌باشد) |
| Nussmeier et al (2005) | ۱۶۷۱ | بیماران با درد بعد از جراحی بعد از CABG ^۱ | RCT دوسوکور همراه Parecoxib در مقایسه با valdexocib در مقایسه با دارونما و valdexocib | خطر نسبی ۳/۷ برای وقایع قلبی - عروقی MI، CVA، CCF ^۲ و ایست قلبی برای Parecoxib همراه با Valdexocib در مقایسه با دارونما |
| Soloman et al (2005) (APC) | ۲۰۳۵ | سابقه آدنوم کلورکتال | مطالعه RCT دوسوکور به مدت سه سال (سلکو کسپید با دوز کم در مقایسه با سلکو کسپید با دوز بالا در مقایسه با دارونما) | خطر ۲/۳ برای مرگ و میر ناشی از عوارض قلبی - عروقی MI، CVA و CCF در مقایسه با دارونما با دوز کم سلکو کسپید (۲۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز)، ۴/۳ برای دوز بالای سلکو کسپید (۴۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) |

سوم درمان برای مدت کوتاهی استفاده شود (۶). جهت کاهش ریسک ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی به دنبال مصرف داروهای NSAID موارد زیر توصیه می‌شود:

داروهای NSAID باید در افرادی که کمترین ریسک ترومبوتیک را دارند یعنی سابقه بیماری قلبی ایسکمیک یا سکتو و بیماری قلبی ندارند با حداقل دوز موثر و برای مدت کوتاهی مصرف

دست آمده مهارکننده‌های COX-2 سبب ریسک ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی می‌شوند که میزان ریسک میان داروهای مهارکننده COX-2 متفاوت و وابسته به دوز و مدت زمان مصرف می‌باشد. هیچ مدرکی مبنی بر کاهش ریسک بیماری قلبی - عروقی در صورت مصرف همراه با آسپیرین موجود نمی‌باشد. مصرف این داروها باید محدود شده و از آن‌ها به‌عنوان داروهای خط دوم و

جدول ۲ - جمع‌بندی در مورد مصرف مهارکننده‌های COX-2

- ✓ مهارکننده‌های COX-2 سبب افزایش ریسک حوادث قلبی و عروقی می‌شوند.
- ✓ میزان ریسک قلبی - عروقی ایجاد شونده میان انواع مهارکننده‌های COX-2 متفاوت می‌باشد.
- ✓ ریسک عوارض قلبی - عروقی ایجاد شده به دوز و مدت زمان مصرف دارو مرتبط می‌باشد.
- ✓ هیچ شواهدی مبنی بر کاهش ریسک عوارض قلبی - عروقی در صورت مصرف هم‌زمان این داروها با آسپیرین وجود ندارد.
- ✓ مصرف مهارکننده‌های COX-2 باید محدود شده و به‌عنوان خط دوم و سوم درمان استفاده شوند.

این داروها مصرف آسپیرین ۸۰ میلی‌گرمی و یک مهارکننده پمپ نیز توصیه می‌شود (البته آسپیرین کاملاً مانع از اختلالات قلبی - عروقی ایجاد شده توسط داروهای NSAID نمی‌شود). در دوران درمان بیمار باید از نظر فشار خون، ادم، اختلالات کلیوی و خونریزی گوارشی تحت نظر قرار گیرد (۳).

شوند. در ابتدا باید داروهایی که کمترین ریسک ترومبوتیک دارند مانند آسپیرین و استامینوفن برایشان تجویز شود و اگر بهبودی ظاهر نشد با توجه به برآورد مزایا و معایب از داروهای مهارکننده اختصاصی COX-2 استفاده نمایند. چنانچه بیمارانی که ریسک ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی دارند مجبور به استفاده داروهای NSAID می‌باشند همراه

زیرنویس‌ها

- | | |
|---|---------------------------------|
| 1. Non Steroidal Anti-inflammatory drugs | 5. N-METHYL- d - aspartate |
| 2. Non Selective Non Steroidal Anti-inflammatory drugs | 6. Myocardial Infraction |
| 3. Cyclooxygenase | 7. Cerebro Vascular Accident |
| 4. [alpha] - amino - 3hydroxy 5methyl isoxazol-propionic acid | 8. Congestive Cardiac Failure |
| | 9. Coronary Artery Bypass Graft |

منابع

- | | |
|---|---|
| 1. Simon, Lee S. The cox-2 inhibitors: a reasoned review of the data. SWISS MED WKLY 2005; 135: 419-424. | for Postoperative Analgesia. Anesth Analg: 2002; 95(1): 169-176. |
| 2. Antman Elliott M. DeMets D. Loscalo J. Cyclooxygenase Inhibition and Cardiovascular Risk. Circulation 2005; 759-770. | 5. Gan, Tong J. Joshi, Girish P. Viscusi, Eugene. et al. Preoperative parenteral Parecoxib and Follow-Up Oral Valdecoxib Reduce Length of Stay and Improve Quality of Patient Recovery After Laparoscopic Cholecystectomy Surgery. Anesth Analg, 2004; 98: 1665-1673. |
| 3. Sooriakumaran P. COX-2 inhibitors and the heart: are all coxibs the same? 2006; BMJ, 242-244. | 6. Becker RC, COX-2 Inhibitors, Texas Heart Ins J, 2005; 32(3): 380-382. |
| 4. McCorry F. Sten GE. Cyclooxygenase Inhibition | |