
Hypertensjon og hjertesvikt forårsaket av NSAID-preparater

LEGEMIDLER I PRAKSIS

LARS SLØRDAL

Email: lars.slordal@medisin.ntnu.no
Institutt for laboratoriemedisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
7489 Trondheim
og
Avdeling for legemidler

OLAV SPIGSET

Avdeling for legemidler
Regionsykehuset i Trondheim
7006 Trondheim
og
Institutt for laboratoriemedisin

Epidemiologiske og kliniske data viser at ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID-preparater) som indometacin, naproksen og piroksikam kan forårsake en betydelig økning i blodtrykket. Blodtrykksøkningen og en mulig økt risiko for hjertesvikt er et resultat av NSAID-indusert hemming av prostaglandinsyntesen, som igjen har effekter på nyrene og på hjerte- og karsystemet. I denne artikkelen presenteres dokumenterte og mistenkte predisponerende faktorer, og det diskuteres hvilke forholdsregler som kan tas for å unngå disse bivirkningene.

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID-preparater) virker gjennom en ikke-selektiv hemming av enzymet cyklooksygenase (COX), som omdanner arakidonsyre til en serie prostaglandiner. Epidemiologisk forskning tyder på at 4 – 9 % av alle medikamentforskrivninger utgjøres av slike preparater (1). Undersøkelser fra Australia antyder at en av fire personer over 60 år bruker ett eller flere slike midler (2). Medikamentgruppen gir velkjente bivirkninger som skade i ventrikkelslimhinnen og

endringer i blodplatefunksjonen. Trass i at bivirkningsfrekvensen i utgangspunktet ikke synes avskrekkende, bidrar legemidlenes store utbredelse til at disse effektene utgjør et betydelig helseproblem.

Hva er dokumentert?

Epidemiologiske data tyder på at muligheten for å få forskrevet blodtrykksmedisin øker med en faktor på 1,4 – 1,7 hos pasienter som bruker et NSAID-preparat, og at så mye som 10 – 30 % av all nylig initiert hypertensjonsbehandling kan tilskrives samtidig bruk av slike medikamenter (2, 3).

I to metaanalyser, som omfatter henholdsvis 54 og 50 kliniske forsøk (4, 5), er det påvist en assosiasjon mellom bruk av NSAID-preparater og økt blodtrykk. Pope og medarbeidere (4) fant at NSAID-behandling førte til en gjennomsnittlig økning av det midlere blodtrykket på 1,1 mm Hg hos individer med normalt blodtrykk og en økning på 3,3 mm Hg hos hypertonikere. Indometacin og naproksen førte til den største blodtrykksøkningen (4). Johnson og medarbeidere (5) fant at NSAID-preparater økte det midlere blodtrykket med gjennomsnittlig 5 mm Hg og at økningen forekom både hos normo- og hypertensive individer. I denne analysen økte piroksikam blodtrykket mest. Resultatene tydet dessuten på at NSAID-preparater kan motvirke den antihypertensive effekten av betablokkere, vasodilatatorer (hovedsakelig ACE-hemmere) og diuretika. Sammenhengen var sikrest for betablokkere (5). Til tross for disse funnene er det ingen studier som direkte har kunnet vise at bruk av NSAID-preparater fører til økt kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. Det finnes heller ikke data som sier noe om hvor stor andel av NSAID-behandlede pasienter som kan få blodtrykksøkning over gitte nivåer.

I motsetning til effektene på blodtrykket, er svært lite dokumentert når det gjelder NSAID-behandling og risiko for hjertesvikt (6). Et fåtall kasuistikker beskriver at bruk av NSAID-preparater kan utløse hjertesvikt. Dokumentasjonen er noe større når det gjelder negative effekter av NSAID-behandling hos pasienter som allerede har en manifest svikt, og en epidemiologisk studie har vist at bruk av NSAID-preparater hos diuretikabehandlede pasienter fordoblet risikoen for å bli hospitalisert med hjertesvikt (6).

Det er trolig at bruk av høye doser er verre enn lavdosebehandling og at kronisk NSAID-behandling er mer risikabelt enn korttidsterapi når det gjelder disse bivirkningene, som i prinsippet må antas å være reversible ved seponering. Det foreligger imidlertid ikke konklusive data om dette.

Hva er virkningsmekanismen?

NSAID-preparater har en rekke renale og kardiovaskulære effekter som kan indusere og/eller forverre blodtrykks sykdom og hjertesvikt. De antatte utløsende mekanismene er skissert i figur 1. Siden den lokale kontrollen av den renale gjennomblødningen utøves av blant annet prostaglandiner, vil en NSAID-indusert hemming av prostaglandinsyntesen kunne føre til nyrefunksjonsforstyrrelser. Affeksjon av

nyrefunksjonen arter seg som regel som natriumretensjon med ødemtendens og eventuelt hyperkalemi, men kan føre til akutt nyresvikt, nefrotisk syndrom og/eller papillenekrose (7).

Prostaglandiner kan også ha en rekke direkte kardiovaskulære effekter, som blant annet inkluderer en moderering av vasokonstriktoreffektene som induseres av renin-angiotensin-systemet (1). Indometacin er vist å kunne indusere økt produksjon av endotelin-1, som er en vasopressor (1). Noen prostaglandiner kan også motvirke effektene av antidiuretisk hormon (vasopressin) via mekanismer som ikke er fullt ut klarlagt (6, 7). Det er ikke avklart hvilke av disse mekanismene som er dominerende. Forholdet kompliseres blant annet av at prostaglandiner både kan ha vasokonstringerende og vasodilaterende effekter.

Hvilke konsekvenser har dette?

Data fra de refererte metaanalysene (4, 5) viser at indometacin, naproksen og piroksikam øker blodtrykket signifikant (1, 4, 5), og disse preparatene bør følges unngås hos risikopasienter (tab 1). Man kan imidlertid ikke ut fra de foreliggende studiene si noe sikkert om hvorvidt andre NSAID-preparater (med mulige unntak for acetylsalisylsyre og sulindak) er sikrere enn indometacin, naproksen og piroksikam. Paracetamol og acetylsalisylsyre kan være gode alternativer i tilfeller hvor medikamentell terapi er nødvendig.

Spørsmålet om hvorvidt selektive hemmere av COX-2, den induserbare isoformen av cyklooksygenase, induserer renale og kardiovaskulære effekter i samme omfang som klassiske NSAID-preparater, er ikke endelig avklart. Foreløpige data tyder på at kardiovaskulære bivirkninger også sees ved bruk av de nye selektive COX-2-hemmerne celecoxib og rofecoxib. Det ser derfor ut til at det ikke er noe å vinne på å bruke disse nye medikamentene ved NSAID-utløste kardiovaskulære bivirkninger.

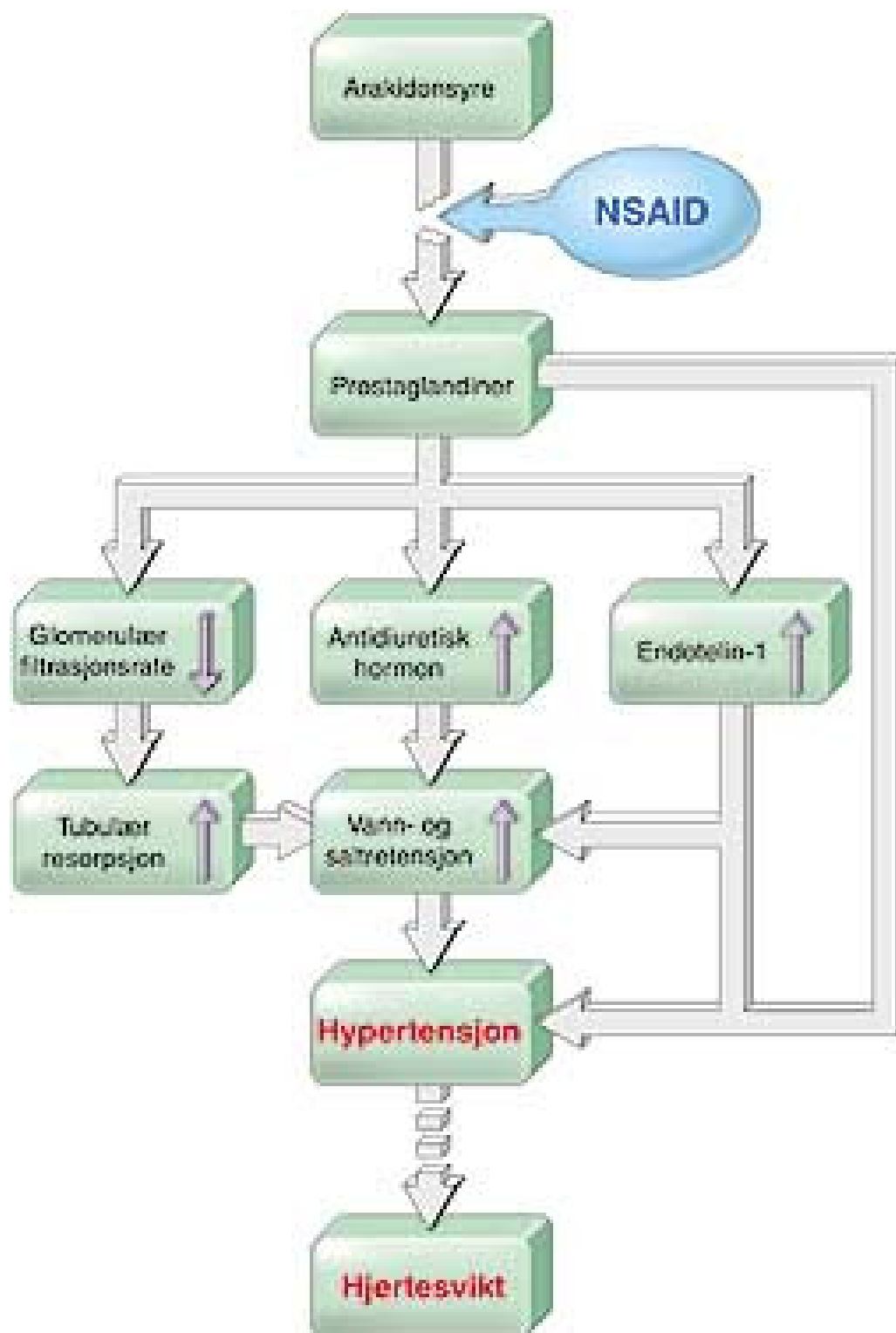
Effekten av betablokkere (5) og muligens også av andre legemidler mot hypertensjon og hjertesvikt (8) kan motvirkes av NSAID-behandling. Kombinasjonsterapi med et NSAID-preparat og en ACE-hemmer kan være uheldig både med tanke på nyrefunksjon og blodtrykkskontroll, mens slyngediuretika og muligens også tiazider er mindre effektive ved samtidig NSAID-behandling (6). Foreliggende data danner ikke grunnlag for å kunne gi klare råd om hvorvidt visse typer antihypertensive legemidler bør foretrekkes fremfor andre hos risikopasienter. Enkelte observasjoner kan tyde på at antihypertensiv effekt i nærvær av NSAID-preparater lettere opprettholdes med kalsiumantagonister og angiotensin II-reseptorblokkere (7).

Omfanget av de kardiovaskulære effektene som forårsakes av NSAID-preparater, kan reduseres ved å begrense unødig bruk av disse medikamentene, velge NSAID-preparater som i mindre grad induserer ugunstige effekter, bruke antihypertensive legemidler hvis effekter ikke motvirkes av NSAID-preparater når kombinasjonsterapi er indisert og gjennomføre en intensivt overvåking av risikopasienter (tab 1). Risikopasientene bør følges nøye med tanke på blodtrykksøkning og tegn på hjertesvikt, spesielt i de tidlige fasene av behandlingen. Siden renal dysfunksjon kan utløse de kardiovaskulære bivirkningene, bør kreatininkonsentrasjonen i serum

undersøkes. Hvis det påvises hypertensjon eller begynnende svikttegn hos en pasient som bruker et NSAID-preparat, bør medikamentet seponeres og tilstanden kontrolleres nøye med tanke på symptomregresjon før blodtrykks- eller sviktbehandling igangsettes.

Tabell 1

Risikofaktorer for kardiovaskulære bivirkninger ved behandling med NSAID-preparater Høy alder Hypertensjon Manifest eller latent hjertesvikt Nedsatt nyrefunksjon Diabetes mellitus



Konklusjon

Det oppfordres til generell aktsomhet overfor muligheten for at NSAID-preparater kan indusere ugunstige kardiovaskulære effekter. Eldre pasienter med hypertensjon og/eller hjertesvikt er spesielt utsatt for disse bivirkningene. Med unntak for acetylsalisylsyre synes det som om effektene i større eller mindre grad kan utløses av alle preparater som tilhører NSAID-gruppen, inklusive COX-2-hemmere. Paracetamol induserer ikke slike bivirkninger, og kan derfor være et velegnet alternativ til NSAID-preparater.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge

Hovedbudskap

NSAID-preparater som indometacin, naproksen og piroksikam kan gi økt blodtrykk og eventuelt hjertesvikt

Acetylsalisylsyre har neppe denne effekten

Eldre pasienter med hjertesykdom er spesielt utsatt

LITTERATUR

1. Johnson AG. NSAIDs and blood pressure. Clinical importance for older patients. *Drugs Ageing* 1998; 1: 17 – 27.
2. Johnson AG, Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community-based cross-sectional study. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 455 – 9.
3. Gurwitz JH, Avorn J, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H et al. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *JAMA* 1994; 272: 781 – 6.
4. 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.
5. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289 – 300.
6. Feenstra J, Grobbee DE, Mosterd A, Stricker BHC. Adverse cardiovascular effects of NSAIDs in patients with congestive heart failure. *Drug Saf* 1997; 3: 166 – 80.

7. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. Am J Med 1999; 106 (5B): 13S – 24S.
 8. de Leeuw PW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. The risk in perspective. Drugs 1996; 2: 179 – 87.
-

Publisert: 10. oktober 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 5. september 2026.