

Gyógyszeres terápia

Drug therapy

A nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásának szempontjai*

Szántó Sándor dr.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen

A nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) a leggyakrabban felírt gyógyszerek közé tartoznak. Fogyasztásuk legmagasabb az idős egyének körében, akik fogékonyabban mellékhatásokra, különösen hosszú távú alkalmazás esetén. A szerző célja a NSAID-ok szedésével kapcsolatos cardiovascularis és gastrointestinalis szövődmények gyakoriságának áttekintése. Ezek a tudományos bizonyítékok hozzásegíthetik az orvosokat a fenti rizikótényezők fontosságának megítéléséhez, amit a NSAID-ok felírásakor figyelembe kell venni.

KULCSSZAVAK: nem szteroid gyulladáscsökkentők, gastrointestinalis mellékhatás, cardiovascularis mellékhatás

Bevezetés

Az orvosi gyakorlatban a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) a leggyakrabban felírt készítmények közé tartoznak. Annak ellenére, hogy elsődleges hatásuk a gyulladást mediátorok (prostaglandinok, leukotriének) szintézisének gátlása, a NSAID-k leggyakrabban fájdalomcsillapítóként kerülnek alkalmazásra. A háziorvosi, reumatológiai és ortopédiai rendeléseken ezeket a gyógyszereket leggyakrabban mozgásszervi fájdalmak esetén alkalmazzák [1], de gyakran javasolják nőgyógyászati praxisban dysmenorrhoeas panaszok kezelésére, méhen belüli eszköz felhelyezését követő fájdalom mérséklésére, sebészeti intézetekben pedig a leggyakoribb indikáció a posztoperatív fájdalomcsillapítás [2]. A NSAID-kat ritkán szükséges hónapokig, évekig szedni; talán az egyetlen kivétel a spondylitis ankylopoetica, ahol a tartós alkalmazás csökkenti a gerinc elcsontosodásának mértékét. Krónikus gyulladást okozó reumatológiai kórképek (pl. köszvény) esetén általában néhány napos vagy hetes kezelés is elegendő a fellángolás tüneteinek kivédésére. Degeneratív vagy túlterheléses eredetű mozgásszervi eltérések, nőgyógyászati vagy sebészeti eredetű panaszok esetén rendszerint csak a

ASPECTS OF THE ADMINISTRATION OF NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are the most frequently prescribed medications. Their consumption is the highest among elderly people, who are more sensitive to side effects, especially in case of long term administration. The aim of the author is to review the frequency of cardiovascular and gastrointestinal complications associated with NSAIDs intake. These evidences can help physicians evaluate the importance of these risk factors, which should be taken into account when prescribing NSAIDs.

KEY WORDS: Non-steroidal Anti-inflammatory drugs, Gastrointestinal side effect, Cardiovascular side effect

szükséges legrövidebb ideig tartó NSAID szedése javasolt.

A fenti ajánlások ellenére mégis gyakran lehet találkozni a betegek körében tartós és nem megfelelően kontrollált NSAID-alkalmazással. Ennek egyik oka, hogy az elmúlt évtizedekben társadalmi szinten megnőtt a fájdalommentes, minőségi élet iránti igény, ezért kisebb fájdalmak esetén is elvárásként merül fel a betegek részéről a hatékony fájdalomcsillapítás. A NSAID-ok fájdalomcsillapítóként kerültek be a köztudatba, így a fájdalom okától függetlenül gyakran akkor is ezeket a szereket alkalmazzák, ha más hatásmechanizmusú gyógyszertől nagyobb terápiás siker lenne várható (pl. fibromyalgia). Ráadásul a szisztémásan alkalmazandó NSAID-ok egy része vény nélkül hozzáférhető (pl. ibuprofen), más vényköteles szerek (pl. diclofenac) pedig kisebb kiszerelésben szintén szabad patikai forgalomban vannak, s utóbbiaknál a bevett tabletták mennyiségével kapcsolatban semmiféle szakmai kontroll nincs.

Gastrointestinalis és cardiovascularis mellékhatások NSAID-szedés kapcsán

A NSAID-szedés, ezen belül is a tartós alkalmazás a mellékhatások veszélyével jár, ezek az egyes

* A közlemény megjelenését a Valeant Pharma Magyarország Kft. támogatta. A közlemény tartalma a szerző eredményeit és önálló szakmai álláspontját tükrözi, és nem tekinthető a Valeant Pharma Magyarország Kft. szakmai vagy egyéb tájékoztatásának vagy állásfoglalásának. A megemlítt termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

gyógyszercsoportok, de gyakran az egyes készítmények esetén is jelentős különbséget mutatnak. Az indikációnak megfelelő dozírozás mellett ezeknek a mellékhatás-profiloknak a pontos ismerete hozzájárul a NSAID-ok sikeres és biztonságos alkalmazásához. Közismert, hogy hagyományos NSAID-ok inkább gastrointestinalis mellékhatás kialakulásával fenyegetnek, ami esetenként súlyos vérzéssel, perforációval járó gyomor- vagy nyombélfekélyként jelenik meg. Bizonyos hajlamosító tényezők a beteg részéről is fokozhatják a gastrointestinalis komplikációk veszélyét: az idősebb, 65 év feletti életkor, az anamnézisben szereplő fekélybetegség, szalicilátok vagy antikoagulánsok együttes alkalmazása esetén fokozott rizikóval kell számolni. Ugyancsak növelheti gyomor-bélrendszeri szövődmények valószínűségét az egyidejűleg szedett másik NSAID, amit gyakran a betegek orvosi javaslat nélkül szereznek be a gyógyszerárakban, vagy kapnak „fájdalomcsillapítóként” ismerőseiktől [3].

Az elmúlt 1-2 évtizedben az is nyilvánvalóvá vált, hogy a gyomor-bélrendszeri mellékhatások szempontjából biztonságosabb ciklooxigenáz-2 enzimgátlók (coxibok) sem tekinthetők ártalmatlannak. Randomizált, kontrollált vizsgálatok során derült fény arra, hogy ezen gyógyszerek szedése során gyakrabban fordulnak elő ún. atherothrombotikus szövődmények, melyek közül a legsúlyosabb a potenciálisan fatális kimenetelű myocardialis infarctus és stroke. Később nem randomizált obszervációs vizsgálatokban a coxibokhoz hasonló vasculáris szövődeményeket tapasztaltak hagyományos gyulladáscsökkentők esetén is. Így kiderült, hogy számos NSAID szedése esetén kell fokozott gyakoriságú cardio- vagy cerebrovasculáris szövődménnyel számolni [4]. Ezek a tapasztalatok vezettek ahhoz a döntéshez, hogy az Egyesült Államokban az FDA („Food and Drug Administration”) valamennyi NSAID esetén előírta a betegtájékoztatóban a cardiovascularis betegségek esetén a figyelmeztetés feltüntetését, míg Európában az EMA („European Medicines Agency”) csak a coxibokat ellenjavallta coronariaszűkület vagy stroke esetén, és javasolt fokozott figyelmet a koszorúsér betegség rizikófaktorai esetén.

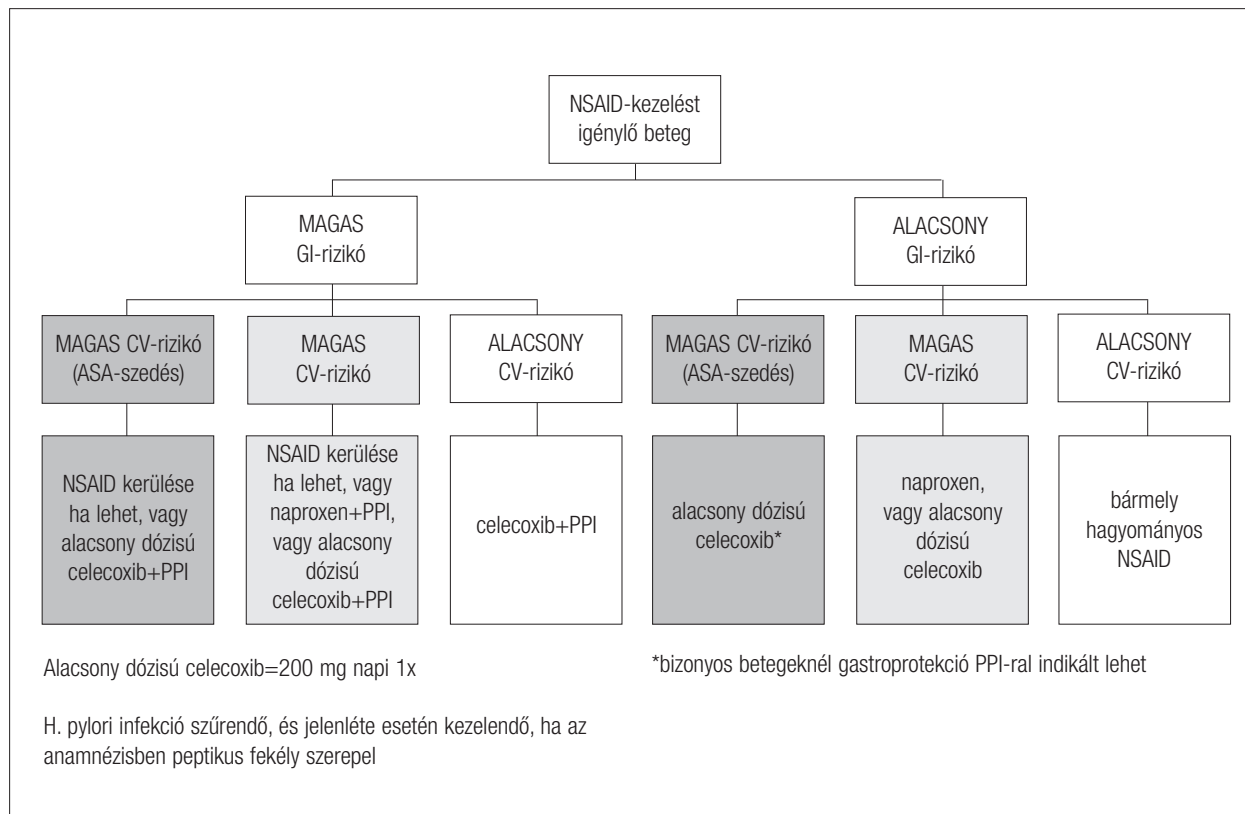
Választási szempontok NSAID-kezelés során

A NSAID-ok csoportszintű (hagyományos NSAID vs. coxib) gastrointestinalis és cardiovascularis mellékhatásprofiljai közismertek, ezért a megfigyeléses és postmarketing vizsgálatok nem nyújtanak megfelelő információt az egyes készítmények jellegzetességeiről. A randomizált, kontrollált vizsgálatokban a fenti szempontok nem szerepeltek szelekciós tényezőként, így a nagyszámú vizsgálat meta-analízise szolgált hitelesebb képet az egyes NSAID-ok gastrointestinalis és atherothrombotikus szövődményeiről.

A legnagyobb ilyen jellegű meta-analízis 2013-ban került közlésre. Ebben 639 randomizált, kontrollált vizsgálat adatait elemezték, melyek közül 184 vizsgálat volt alkalmas a coxibok és a placebo összehasonlítására, 113 tanulmány a coxibok és a hagyományos NSAID-ok közötti különbség jellemzésére, míg a diclofenac, ibuprofen, naproxen és egyéb hagyományos NSAID-ok ilyen szempontból történő vizsgálata sorrendben 33, 22, 48 és 14 tanulmány meta-analízise alapján történt. Általánosságban elmondható, hogy az említett vizsgálatok többségében az egyes NSAID-ok az ajánlott teljes dózisban kerültek alkalmazásra (pl. diclofenac napi 150 mg, naproxen napi 1000 mg); a vizsgált betegpopuláció kb. 80%-a reumatológiai kórképben (arthrosis vagy rheumatoid arthritis) szenvedett, de kisebb arányban egyéb kórképek (pl. colorectalis adenoma) is terápiás célpontként szerepeltek az elemzett tanulmányokban [5].

Vascularis rizikójú betegek NSAID-kezelése

A placebokezeléssel összehasonlítva a coxibok mintegy harmadával növelték a szignifikáns vasculáris események előfordulását (évente 1,15% a coxibok, 0,82% a placebo esetén, előfordulási arány (relatív rizikó, RR): 1,37, $p=0,0009$). Az RR a placebohoz viszonyítva diclofenac esetén 1,41 volt ($p=0,0036$). Mind a coxibok, mind a diclofenac esetén a növekedés legfőbb komponensét a jelentős coronaria-események jelentették (a placebóval összevetve RR a coxiboknál: 1,76, $p=0,0001$, a diclofenacnál: 1,7, $p=0,0032$). Az ibuprofen szintén szignifikánsan emelte a jelentős koszorúér-események gyakoriságát (RR: 2,22, $p=0,0253$), ugyanakkor nem volt szignifikáns a növekedés a jelentős vasculáris események vonatkozásában (RR: 1,44, $p=0,14$). Szemben az egyéb vizsgált NSAID-kal, a teljes dózisú naproxen nem növelte sem a jelentős vasculáris (RR: 0,93), sem a jelentős coronaria-események (RR: 0,84) arányát. Ugyanakkor egyik NSAID sem növelte számottevően a stroke előfordulását. Megvizsgálták a szívelégtelenség miatt szükségessé vált kórházi felvételek gyakoriságát az egyes NSAID-ok szedése során. A vizsgálatok meta-analízise azt mutatta, hogy valamennyi vizsgált készítmény megduplázta a fenti esemény gyakoriságát; a placebokezeléshez viszonyított RR-k a coxibok, diclofenac, ibuprofen és naproxen esetén sorrendben 2,28, 1,85, 2,49 és 1,87 voltak. A vasculáris okokból bekövetkezett halálozások a placebo karokkal összehasonlítva a coxibok és a diclofenac esetén bizonyultak szignifikánsan emelkedettnek (RR sorrendben 1,58, $p=0,0103$ és RR: 1,65, $p=0,0187$). Ugyancsak emelkedett, de nem szignifikáns értéket találtak ibuprofen esetén is (RR: 1,90, $p=0,17$), a naproxen ugyanakkor nem emelte a vasculáris eredetű halálozás előfordulását (RR: 1,03, $p=0,88$) [5].



1. ábra. A hosszú távú nem szteroid gyulladáscsökkentő terápia algoritmus a beteg GI és CV rizikófaktora alapján

Gastrointestinalis rizikójú betegek NSAID-kezelése

Az egyes NSAID-ok alkalmazása mellett bekövetkező felső gastrointestinalis szövődmények (leggyakrabban vérzés) vonatkozásában a placebóval összehasonlítva valamennyi készítmény – beleértve a coxibokat is – esetén emelkedett gyakoriságot tapasztaltak. A RR a coxibok, diclofenac, ibuprofen és naproxen alkalmazásakor sorrendben 1,81 ($p=0,0070$), 1,89 ($p=0,0106$), 3,97 ($p<0,0001$) és 4,22 ($p<0,0001$) voltak. Meg kell azonban említeni, hogy a felső gastrointestinalis szövődmények mindössze 2%-a bizonyult fatálisnak. A gastrointestinalis szövődmények a randomizált kontrollált vizsgálatokban inkább a kezelés első 6 hónapjában jelentkeztek, s ez a jelenség eltérő relatív rizikóval, de valamennyi vizsgált NSAID esetén megfigyelhető volt (RR a coxibok, diclofenac, ibuprofen és naproxen esetén sorrendben 2,55, 3,93, 5,73 és 6,31) [5].

NSAID-választás kombinált rizikótényezők és acetilsalicilsav-szedés esetén

Mivel a NSAID-ok alkalmazására legtöbbször mozgásszervi kórképek – ezen belül is a degeneratív betegségek – esetén kerül sor, így gyakran felmerülő kérdés, hogy a legtöbbször idős, gastrointestinalis és cardiovascularis rizikóval egyaránt rendelkező, gyakran acetilsalicilsavat (ASA-at) is szedő betegeknél milyen algoritmus szerint válasszunk készit-

ményt. Néhány hónappal ezelőtt közzétették egy nemzetközi szakértői csoport tanulmányát, amely a fenti kérdésekkel kapcsolatos konszenzusos ajánlásokat tett közzé [6]. Mivel a különböző NSAID-ok (hagyományos és COX-2 specifikus) hatásereőségében, fájdalomra kifejtett kedvező hatásában korábbi vizsgálatok alapján nincs lényeges különbség sem arthrosisban, sem pedig rheumatoid arthritisben [7, 8], a fenti ajánlás alapján a gyógyszerválasztásban ennek a szempontnak nem lehet lényeges szerepe. A gastrointestinalis mellékhatások vonatkozásában felhívták a figyelmet arra, hogy az egyes NSAID-ok alkalmazásánál nemcsak a felső, hanem az alsó gastrointestinalis tractusban jelentkező szövődményekkel is számolni kell, bár ezek gyakorisága és súlyossága kisebb, mint a felső szakaszon tapasztaltak [9]. A coxibok kedvezőbb gastrointestinalis mellékhatásprofilja ezen ajánlás szerint sem kérdéses, ugyanakkor az alsó szakasz esetén a rendelkezésre álló adatok alapján a celecoxib biztonságosabbnak tekinthető az etoricoxibnál [10, 11]. Amennyiben a beteg kis dózisú ASA-at szed, akkor lehetőség szerint COX-2-specifikus NSAID-ot célszerű alkalmazni a hagyományos NSAID helyett [6].

A cardiovascularis mellékhatások vonatkozásában ez az ajánlás is leírja, hogy a celecoxibok és a hagyományos NSAID-ok többsége hasonló rizikóval bír a coronariabetegségek szempontjából, ugyanakkor a rendelkezésre álló adatok alapján a naproxen

jóval biztonságosabbnak tekinthető [6]. Az egyes NSAID-ok (ezen belül a celecoxib, ibuprofen és naproxen) pontos cardiovascularis rizikójának megállapítására tervezett randomizált, kontrollált vizsgálat (PRECISION) jelenleg is zajlik. Eredményei 2016-ban várhatóak, ennek ismeretében pontosabb képet kaphatunk ebben a vonatkozásban [12].

A napi terápiás gyakorlatban gyakran felmerülő kérdés, hogy befolyásolják-e az egyes NSAID-ok az ASA thrombocytá aggregáció gátló hatását, más szóval növekszik-e a cardiovascularis rizikó tartósan ASA-at szedő betegek NSAID-kezelésénél. Ilyen szempontból kevés adat áll rendelkezésre, de a hagyományos NSAID-ok esetén úgy tűnik, hogy az aspirin nem képes teljesen kivédeni a cardiovascularis rizikó fokozódását. Mivel a coxibok nem befolyásolják az ASA thrombocytá-aggregáció gátló hatását sem egészséges önkéntesekben, sem pedig coronaria betegségben szenvedőkben, az említett ajánlás szerint a coxibokat célszerű alkalmazni tartós kis dózisú aspirin szedése esetén [13].

Fentiek alapján fontos hangsúlyozni, hogy az idős, gyakran cardiovascularis és gastrointestinalis rizikófaktorokkal egyaránt bíró egyéneknél a NSAID-kat lehetőség szerint rövid ideig, és nem feltétlenül az ajánlott teljes dózisban javasolt alkalmazni. Amennyiben mégis hosszú távú alkalmazásra van szükség, akkor célszerű figyelembe venni a fent említett szakértői ajánlásokon alapuló terápiás protokollt (1. ábra), melynek használatával csökkenthető az esetenként fatális szövődmények valószínűsége [6]. A súlyos mellékhatások veszélyének csökkentése érdekében a betegek figyelmét emellett fel kell hívni a gyógyszeresedés közben jelentkező figyelemzavaró tünetekre, és a többszörös vagy elhúzódó NSAID alkalmazásának veszélyeire is.

Irodalom

- [1] Crofford, L. J.: Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013, 15, Suppl 3, S2.
- [2] Pogatzki-Zahn, E., Chandrasena, C., Schug, S. A.: Nonopioid analgesics for postoperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014, 27, 513–519.
- [3] Wallace, J. L.: Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol* 2013, 19, 1861–1876.
- [4] Patrono, C., Baigent, C.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart. *Circulation* 2014, 129, 907–916.
- [5] Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala, N., Emberson, J., Merhi, A., et al.: Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013, 382, 769–779.
- [6] Scarpignato, C., Lanus, A., Blandizzi, C., Lems, W. F., Hermann, M., Hunt, R. H., International NSAID Consensus Group: Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis—an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med* 2015, 13, 55.
- [7] Hochberg, M. C., Fort, J. G., Svensson, O., Hwang, C., Sostek, M.: Fixed-dose combination of enteric-coated naproxen and immediate-release esomeprazole has comparable efficacy to celecoxib for knee osteoarthritis: two randomized trials. *Curr Med Res Opin* 2011, 27, 1243–1253.
- [8] Simon, L. S., Weaver, A. L., Graham, D. Y., Kivitz, A. J., Lipsky, P. E., Hubbard, R. C., et al.: Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999, 282, 1921–1928.
- [9] Fujimori, S., Gudis, K., Takahashi, Y., Seo, T., Yamada, Y., Ehara, A., et al.: Distribution of small intestinal mucosal injuries as a result of NSAID administration. *Eur J Clin Invest* 2010, 40, 504–510.
- [10] Chan, F. K., Lanus, A., Scheiman, J., Berger, M. F., Nguyen, H., Goldstein, J. L.: Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010, 376, 173–179.
- [11] Laine, L., Curtis, S. P., Langman, M., Jensen, D. M., Cryer, B., Kaur, A., et al.: Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology* 2008, 135, 1517–1525.
- [12] Clinical Trials gov. Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00346216>
- [13] Renda, G., Tacconelli, S., Capone, M. L., Sacchetta, D., Santarelli, F., Sciulli, M. G., et al.: Celecoxib, ibuprofen, and the antiplatelet effect of aspirin in patients with osteoarthritis and ischemic heart disease. *Clin Pharmacol Ther* 2006, 80, 264–274.

Levelezés: Szántó Sándor dr., Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék 4032 Debrecen, Nagyterdei krt 98., e-mail: szanto.sandor@med.unideb.hu