

Kérdések és válaszok a nem-szteroid gyulladáscsökkentőkről és a COX-2 gátlókról

Szekanecz Zoltán dr.

DEOEC, III. Belklinika, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

A reumatológiai betegségek, így elsősorban az osteoarthritis (OA), rheumatoid arthritis (RA) kezelésében gyakran alkalmazzuk a nem-szteroid gyulladásgátlókat (NSAID). A klasszikus készítmények mellett az elmúlt években megjelentek a ciklooxygenáz-2 (COX-2) enzimet szelektíven gátló, ezért gastrointesztinális szempontból biztonságosabb, a klasszikus szerekkel ekvivalens hatékonyságú NSAID készítmények. Utóbbiakkal kapcsolatban az elmúlt időszakban számos aktuális kérdés, probléma merült fel, amelyeket a kezelőorvosok és betegek is gyakran feltesznek.

Mikor alkalmazzunk NSAID készítményeket?

Magyarországon az NSAID készítmények a leggyakrabban felírt gyógyszerek közé tartoznak (1). Bár viszonylag kevesebb hazai adat van, az Egyesült Államokban 13 millióan szednek rendszeresen NSAID-t, ami évi 70 millió receptet és 30 milliárd OTC tablettát jelent, miközben a NSAID-indukált gastropathia az összes halálok között a 15. helyet foglalja el és a gastrointesztinális komplikációk kezelésének összköltsége 2 milliárd dollár fölött van (2). Hazánk is a NSAID-szedő nemzetek közé tartozik. Ennek csupán egyik oka, hogy igen nagy a választék, ami a gyógyszergyártók áldásos tevékenységével egyetemben, csábít a bőséges rendelésre: 2000 végén Magyarországon összesen 18 NSAID vegyület, 137 kizerelésben volt elérhető. Az abúzus egyéb okait tekintve mind szakmai, mind financiai problémák felmerülnek. Elmondható, hogy igen gyakran indokolatlan indikációban, feleslegesen hosszú ideig és szükségtelenül magas dózisban rendelünk NSAID készítményeket (1, 2). A legtöbb mozgásszervi kórkép, így az OA és RA kezelésére nemzetközi és hazai irányelveket (pl. Amerikai Reuma Kollégium, Európai Reumatológia, Amerikai Fájdalom Társaság, Magyar Reumatológiai és Fiziotherápiás Szakmai Kollégium, stb.) dolgoztak ki (1. táblázat). Ennek megfelelően a döntően nem-gyulladásos kórképekben (pl. OA, lumbago) elsősorban a nem-gyógyszeres kezelési formáknak (pl. fizioterápia, gyógytorna, életmódi változtatások) és az egyszerű fájdalomcsillapítóknak (pl. paracetamol, Algopyrin) van helye, míg a NSAID készítmények rendelése elsősorban a gyulladásos kórformákban (pl. RA, köszvény, SPA, inflammált OA, stb.), illetve más betegségekben az analgetikumok hatástalansága esetén indokolt (3).

Milyen mellékhatásai lehetnek a NSAID szereknek?

A NSAID-k hatásai és mellékhatásai is javarészt a ciklooxygenáz (COX) gátlásán, ennek következtében a prosztaglandin szintézis visszaszorításán keresztül alakulnak ki. Legismertebbek a gastrointesztinális (GI) mellékhatások, így enyhébb esetben a diszpepszia, reflux, súlyosabb esetekben a fekélybetegség. A legsúlyosabb szövődeményeket (perforáció, obstrukció, vérzés) az angol elnevezésből rövidítve „POB”-nak hívják, amit NSAID szerekkel kapcsolatos klinikai vizsgálatokban a leginkább figyelnek. A klasszikus NSAID szerek mind károsítják a gyomornyálkahártyát, miután mindegyik szer gátolja a prosztaglandin-E₂ termelését, ami a gyomornyálkahártya vérátáramlásának fő szabályozója. A PGE₂ gátlás következtében a vérátáramlás és a protonpumparendszer is károsodik. A GI hatások mellett a vesekárosodás (glomerulus filtrációs ráta csökkenés, tubulopathia), a trombocita-aggregáció-gátlás miatti vérékenység, májkárosodás, esetleg idegrendszeri zavarok emelhetők ki (2, 4, 5).

Kiknél magas a GI toxicitás rizikója?

Először is, eleve különbség lehet az egyes klasszikus NSAID szerek GI károsító hatásainak erősségében. Több összehasonlító vizsgálat alapján, pl. nagyjából elmondható, hogy a piroxicam, flurbiprofen, ketorolac, indomethacin kezelés rizikója ebből a szempontból nagyobb, mint pl. a diclofenac, ibuprofen, nabumeton kezelésé. Általánosságban az is elmondható, hogy amíg a fiatal, alacsony rizikójú betegek tartósbabban is biztonságosan kezelhetők ezen szerekkel, addig meghatározható egy körülírt betegpopuláció,

1. táblázat: Az OA kezelési protokolljai

Amerikai Reumatológia Kollégium (ACR) irányelve, 2000

1. Nem-gyógyszeres terápia (fogzás, oktatás, fizioterápia)
2. Analgetikumok (pl. paracetamol)
3. COX-2-szelektív NSAID
4. Klasszikus NSAID+GI védelem (PPI vagy misoprostol)
5. Nem-acetilált szalicilát
6. Egyéb analgetikumok (tramadol, opiátok)
7. Lokális szteroid
8. Porcvédők
9. Egyéb

Amerikai Fájdalom Társaság (APS) irányelvek, 2002

1. Nem-gyógyszeres terápia
2. Rnyhe fájdalom, gyulladás nélkül – analgetikumok
3. Pp. súlyos-súlyos fájdalom gyulladással vagy anélkül – szelektív COX-2-gátlók

majd

- COX-2-gátló kombináció analgetikummal, vagy
- Klasszikus NSAID+PPI, vagy
- Porcvédők

akiknél a NSAID kezelés rizikója magas (2. táblázat) (2). Ugyancsak ismerni kell, hogy a gyakorlatban gyakorlatilag nincs összefüggés a súlyos GI mellékhatások (POB) kialakulása és a megelőző tünetek között, vagyis gyakorlatilag bármikor jelentkezhet fekély vagy vérzés. A NSAID okozta fekélyekre, vérzésekre különösen jellemző, hogy gyakran panaszmentes betegen alakulnak ki. A NSAID szedők 56–68%-a esetében előzetes gasztrointesztinális tünetek után jelentkeznek a súlyosabb szövődeményeket, miközben az egyik vizsgálatban a súlyos NSAID okozta komplikációk miatt hospitalizált betegek 81%-ának korábban semmilyen gyomorpanasza nem volt. Az előzetes szubjektív panasz tehát semmiképp sem kórjelző. Ugyanígy fontos, hogy milyen összefüggés van az endoszkópos lelet és a klinikai tünetek előfordulása között. Ha tünetmentes NSAID szedőket tekintettek, a szűrőjellegű endoszkópos vizsgálatot elvégezve, a nyálkahártya-károsodást mutatók 91%-a klinikailag panaszmentes volt. A diszpepsiás betegek felében

2. táblázat: A NSAID kezelés rizikócsoportjai

1. 65 év feletti életkor
2. Ulcus vagy GI vérzés az anamnézisben
3. Kortikoszteroidok vagy antikoagulánsok egyidejű szedése
4. Súlyos, krónikus komorbid állapotok (pl. szív-, máj-, veseelégtelenség, nem kezelt súlyos hipertenzió, súlyos diabétesz, súlyos légzőszervi megbetegedés, stb.)

viszont normális gyomornyálkahártyát találtak. Mindennek a mindennapi praxison kívül a klinikai vizsgálatok tekintetében is jelentősége van: sem a csupán endoszkópia-, sem a tünetvégpontú vizsgálattervezés nem elégséges (2).

Mire kell még általában odafigyelni a NSAID kezelés során?

Az előzőekben említett mellékhatások a klasszikus NSAID készítmények mindegyikénél megfigyelhető, legfeljebb az egyes szerek esetében más-más dózisoknál alakulnak ki. Ugyancsak tévhit, hogy a nem orálisan bevitt NSAID (pl. kúp, injekció) biztonságosabb lenne, hiszen a GI mellékhatások nem a tableta direkt gyomorkárosító hatása, hanem szisztémás effektus (a gyomorvédő prosztoglandinok termelésének gátlása) révén alakulnak ki. Ismernünk kell továbbá a NSAID-val kezelendő beteg egyéb betegségeit és gyógyszereit is. A legtöbb NSAID készítmény folyadékretenciót, hipertenziót, szívelégtelenséget okozhat főleg idős betegekben. A NSAID szerek szinergizmusban hatnak orális antidiabetikumokkal, szulfonamidokkal. Az orális antikoagulánsokat a NSAID-k leszorítják a fehérjekötésükből, így megnövelik a kumarinok szérumkoncentrációját. Mindezek alapján NSAID kezelés során megnőhet a vérzés, a hypoglykaemia veszélye. Az NSAID-k hatásait antagonizálják egyes diuretikumok, ACE-inhibitorok, béta-blokkolók és a digoxin, amelynek következtében ezen szerek korábban beállított dózisa az NSAID kezelés elindítása után elégtelenné válhat (1, 2).

Milyen lehetőségek adódnak a NSAID terápia rizikóinak csökkentésére?

Egyik lehetőség, hogy a NSAID kezelés mellett gyomorvédelmet biztosítunk. Elvileg antacidumok, prosztoglandin (misoprostol) vagy protonpumpa-gátlók (PPI) adása jöhetne szóba. A misoprostol több vizsgálatban hatékonyan bizonyult, de igen gyakran okoz hasmenést. A kombinált NSAID-misoprostol készítményt (Arthrotec®) hazánkban nem is alkalmazzák. A PPI szerek, így a legtöbb vizsgálatban alkalmazott omeprazol hatékonyabbnak bizonyult a megelőzésben, mint a misoprostol, sucralfat vagy a H₂-blokkoló ranitidin. Sajnálatos, hogy hazánkban NSAID gastropathia megelőzésére a PPI szerek csak fix támogatással adhatók. Ezért a gyakorlatban az orvosok többsége továbbra is H₂-blokkolót adnak profilaktikusan tartósabb NSAID kezelés esetén, holott a H₂-blokkolók NSAID gastropathiát megelőző hatása nem bizonyított (2). A biztonságos NSAID terápia jelenlegi legismertebb eszköze a COX-2-szelektív szerek jelentik. Az 1990-es évek közepén *Sir John Vane munkacsoportja* fedezte fel, hogy a NSAID szerek támadáspontját jelentő, az arachidonsavból prosztanoidokat képző COX enzimnek legalább két izoformája van. Kiderült, hogy a COX-1 elsősorban a homeosztázisban vesz részt, így ez az izoenzim felelős a gyomornyálkahártya védelméért, az intakt he-

mosztázisért és vesefunkcióért. A legtöbb testi sejten konstitutív módon expresszálandó COX-1-gyel szemben a COX-2-izoenzimet főleg gyulladás során a gyulladásos fehérvérsejtek termelik. A COX-2 expresszióját más gyulladásos mediátorok fokozzák így a COX-2 által termelt prosztanoidok felelősek a gyulladást kísérő fájdalom, láz kialakulásáért. Ezek alapján elvileg, a COX-2-izoenzimet szelektíven gátló NSAID-k kifejlesztésével lehetőség nyílik az NSAID gyulladásgátló hatásának megtartása mellett a mellékhatások rizikójának csökkentésére (2, 4, 5). Az utóbbi évek kutatási adataira támaszkodva azt is meg kell jegyezni, hogy nem minden gyulladásgátló hatás és szervkárosító mellékhatás „intézhető el” a COX kérdéssel. Tudnunk kell, hogy a COX-prosztaglandin-rendszer csak egy a számos gyulladásos mechanizmus közül. Ismert a lipooxygenáz (LOX) útvo-nal, amelynek során gyulladásos leukotriének termelődnek. Ismeretes a nitrogén-oxid (NO) gyulladásban betöltött szerepe is. Jelenleg folyik olyan LOX gátló (pl. lipofelon), illetve NO-donor NSAID szerek kifejlesztése és kipróbálása, amelyek ugyancsak meg-növekedett biztonságossággal mellett gátolják a fájdal-mat és a gyulladást.

Mely szerek nevezhetők szelektív COX-2-gátlóknak?

Minden NSAID COX-1 és COX-2 gátlóképessége meghatározható az ún. „teljes vér” assay-ben, amely kizárólag COX-1-t termelő trombocitákat és csupán COX-2-t termelő monocytákat tartalmaz. A COX-2/COX-1 hányados minden NSAID-re külön-külön jellemző érték, amely meghatározza, hogy az adott szer ugyanazon mennyisége mekkora mértékben gátolja a COX-1, illetve COX-2-enzimet. Ezek alapján az 1 körüli COX-2/COX-1 hányadossal rendelkező NSAID-k (pl. diclofenac) adott mennyisége nagyjából azonos mértékben gátolja mindkét izoenzimet. Ha ez az arányszám <1, akkor a szer szelektív COX-2-gátló-nak, ha az arány >1, akkor szelektív COX-1-gátló-nak tekinthető. Korábban gondot jelentett, hogy a különböző NSAID-eket más-más laborban, eltérő mód-szerrel tesztelték, így az egyes arányszámokat nem lehetett összehasonlítani. Egy nevezetes tanulmányban Warner és mtsai. a „teljes vér” módszerrel egyidőben tesztelték az ismert NSAID-eket, így a COX-2/COX-1 arány alapján egy kontinuus skálát hoztak létre. Mindezek alapján a rofecoxib, celecoxib, nimesulid, meloxicam és etodolac ezen in vitro teszt alapján szelektív COX-2-gátlóknak, a flurbiprofen, aszpirin, ke-toprofen, naproxen, indomethacin, stb. pedig szelek-tív COX-1-gátlóknak tekinthetők.

Az in vitro tesztek mellett in vivo is fontos igazolni, hogy a szelektív COX-2-gátlók, a többi NSAID-val összevethető hatékonyság mellett, valóban biztonságosabbak. Számos tanulmány igazolta a coxibok, a nimesulid és meloxicam kedvezőbb GI profilját. Vé-gül a „szelektív COX-2-gátlók” csoportjába való be-sorolás szempontjából az sem lényegtelen, hogy mely szereket mely országokban forgalmazzák. Az emlí-tett COX-2-gátlók közül az USA-ban csak a coxibok

(és egyre újabb variánsaik) kaphatók, így nem vélet-len, hogy az 1. táblázatban bemutatott ACR irányel-vekben a szelektív COX-2-gátlást a tengerentúlon a coxibok adása jelenti. A brit, számos vizsgálat meta-analízisen alapuló NICE felmérésben viszont az ott forgalmazott coxibokat, meloxicamot és etodolacot nevezik szelektív COX-2-gátlóknak. A nimesulid sem az USA-ban, sem az Egyesült Királyságban nem for-galmazott NSAID, kedvező COX-2/COX-1 aránya és GI biztonságossága alapján azonban mindenképpen szelektív COX-2-gátlóknak tekintendő.

Mi mondható el általánosságban a COX-2-gátlókról?

A szelektív COX-2-gátlók hatékonyságát, tolerálható-ságát és biztonságosságát számos nagy klinikai tanul-mányban vizsgálták. Összességében elmondható, hogy ezen szerek több klasszikus NSAID-del szembeállítva (pl. diclofenac, naproxen, ibuprofen) azokkal egyenlő hatékonyságúnak bizonyultak OA-ben és RA-ben is. Biztonságossági szempontból mindegyik szer eseté-ben igazolható a jó GI tolerálhatóság és a GI rizikó (POB) csökkenése. Néhány tanulmány foglalkozik más jellegű mellékhatásokkal (pl. hipertenzió, folya-dékretenció, vesekárosodás, szívelégtelenség kialaku-lása, stb.) is, de az eredmények sokfélesége alapján ezen mellékhatások tekintetében semmilyen egyértel-mű különbség nem igazolható az egyes szerek között. A nagy NICE-tanulmány is leszögezi, hogy a szelektív COX-2-gátlók esetében egyedül a jobb GI profil bizo-nyított, egyéb szervrendszeri-hatások tekintetében to-vábbi vizsgálatok szükségesek (2, 4, 5).

Milyen egyéb elnevezések terjedtek el a köztudatban?

Néhány szelektív COX-2-gátló, elsősorban a coxibok esetében bizonyos körökben elterjedt a „specifikus COX-2-gátló” elnevezés. Mivel nincs olyan szer, amely 100%-ban csak a COX-2-t gátolná, a „specifi-kus” terminológia értelmetlen. A „preferenciális gát-ló” elnevezés sem mond többet annál, hogy az adott NSAID a COX-2-t jobban gátolja, mint a COX-1-t. Ezért maga Sir John Vane is csak a „szelektív COX-2-gátló” elnevezést javasolja ezen készítményekre.

Milyen kétségek merülhetnek fel a COX-2-szelektivitás kérdéskörében?

A COX-2-vel kapcsolatos elméleti megfontolások alapján sokan olyan formában leegyszerűsítik a kér-dést, hogy a COX-2-szelektivitás növelésével egyre jobb és jobb szereket lehetne kifejleszteni. Ez a leegy-szerűsítés több ponton sántít. Mindenekelőtt, ahogy a biológiában semmi sem fekete vagy fehér, mind a COX-1-nek, mind a COX-2-nek fontos élettani funk-ciói vannak, így az egyik vagy másik izoenzim túlzott gátlása során problémák merülhetnek fel. Így például kiderült, hogy a gyulladásos leukociták funkciójában a COX-1 is igen fontos szerepet játszik, így jó gyulla-dásgátlás csak a COX-2 és COX-1 egyidejű gátlásával

érhető el. A COX-2 élettani szerepet tölt be az ovulációban, a vesében konstitutív módon expresszálódva részt vesz a tubuláris funkciók fenntartásában, bizonyos esetekben szerepet játszik az agyi erek és a koronáriák endothelfunkcióiban. Patológias körülmények között, bár a COX-2-gátló NSAID-k esetében valóban kisebb a fekélyek kialakulásának valószínűsége, a már kialakult fekély gyógyulásában a COX-2 jelentős szerepet játszik. Ezek alapján már meglévő fekélybetegség, colitis ulcerosa, béldiverticulumok esetében a szelektív COX-2-gátlók akár perforációt is okozhatnak, amit kísérletes állatmodellekben igazoltak is. Mindezek alapján nem lehet végső cél egy csaknem maximális COX-2-szelektivitást mutató NSAID kifejlesztése, hanem az élettani funkciók fenntartása érdekében törekedni kell egy optimális COX-2/COX-1 arány fenntartására.

Külön említést érdemel a COX-2-gátlók és a kardiovaszkuláris (CV) rendszer kérdése. Itt két lényegi problémakör merül fel. Először, a rofecoxibbal végzett VIGOR vizsgálatba olyan magas CV rizikójú betegek is bekerültek, akiknek szakmailag kisdózisú aszpirin adására lett volna szükségük, de a vizsgálati protokoll szerint aszpirint nem szedhettek. Ezen betegcsoportban szignifikánsan megnövekedett az akut koronáriaesemények, elsősorban a miokardiális infarktus aránya a naproxent szedő kontrollcsoporthoz képest. A rofecoxib a ma hazánkban elérhető legnagyobb COX-2-szelektivitást mutató NSAID, amelynek trombocita-aggregációt-gátló hatása minimális. Az utóvizsgálatok, csoportanalízisek azonban kiderítették, hogy nem a rofecoxib trombogén szerepéről van szó, hanem egyrészt a naproxen trombocita-aggregációt csökkentő, így koronáriavédő hatása igen magas, másrészt elmaradt az egyébként indikált aszpirin adása (4). Egy másik komoly kérdés, hogy a kisdózisú aszpirin, amely önmagában potens COX-1-gátló, miként befolyásolja a szelektív COX-2-gátlók előnyös hatásait. A celecoxibbal végzett CLASS vizsgálatban ugyanis, 6 hónapos kezelést követően csak azon celecoxibot szedő betegekben mutatkozott szignifikánsan kedvezőbb GI mellékhatásprofil, akik nem szedtek aszpirint (5). Újabb adatok azonban arra utalnak, hogy a klasszikus NSAID-k (pl. ibuprofen) interakció révén csökkenthetik az aszpirin CV prevenció hatását. Ibuprofen és aszpirin együttes adása mellett megnövekedett CV mortalitást észleltek a csak aszpirint vagy aszpirint+coxibot szedőkhöz képest (6). Mindkét kérdéskörrel kapcsolatban egyelőre csak egy-egy nagy vizsgálat (VIGOR, illetve CLASS) eredményei állnak rendelkezésre, így végleges magyarázatot csak további kiterjedt vizsgálatok adhatnak.

Mi a helyzet a nimesulid és a hepatotoxicitás az utóbbi időben nagy nyilvánosságot nyert kérdéskörében?

Valóban az utóbbi időben került napvilágra több adat elsősorban a nimesulid hepatikus mellékhatásaival kapcsolatban, elsősorban finnországi tapasztalatok

alján. Miután a nimesulid néhány betegben kifejezetten hepatotoxikusnak bizonyult, az a felületes nézet alakult ki, hogy a nimesulid egyértelműen májkárosító hatású, ami átmenetileg megrendítette a gyógyszerbe vetett bizalmat mind a betegek, mind a kezelőorvosok körében. A részletes elemzés során azonban kiderült, hogy figyelembe véve a már meglévő májbetegségeket, az alkoholfogyasztást, más hepatotoxikus szer egyidejű szedését, a nimesulidnak tulajdonított esetek jelentős részében kimutatható volt az együtt adott paracetamol, a fennálló alkoholfogyasztás, valamint a statinok és egyéb potenciálisan májkárosító szerek szedése. Hazánkban ezt követően az OGYI javaslatára, a Sanofi-Synthelabo felkérésére 61 centrumban vizsgálták a nimesulid és más szedett NSAID készítmények szedése során tapasztalt nemkívánatos eseményeket. A vizsgálatba 1830 beteget vontak be, akik közül 35% szedett nimesulidot, 30% diclofenacot, 25% meloxicamot, 9% coxibot és 1% más NSAID-t. A vizsgálat alapján készített jelentés megállapította, hogy nem volt különbség a nimesulid, meloxicam, rofecoxib és celecoxib csoportokban tapasztalt mellékhatások között. Megállapították, hogy a nimesulid a többi szelektív COX-2-gátlóhoz hasonlóan kedvező mellékhatás-profillal rendelkezik, és a diclofenachoz képest ritkábban okozott GI eseményt. Ez az eseménysor, miután más NSAID-kal kapcsolatban is megfigyeltek hepatotoxicitást, a nimesulidtól függetlenül arra hívják fel a figyelmet, hogy MINDEN NSAID készítmény adásakor célszerű rendszeres laborkontrollt végezni, a hepatotoxicitás rizikója esetén a NSAID adását meg kell fontolni, és a NSAID szereket nem célszerű más hepatotoxikus szerrel (pl. paracetammal, statinnal) tartósan együtt adni (7).

Befejezésül, milyen konkrét gyakorlati útmutatás adható a szelektív COX-2-gátlókkal kapcsolatban?

Annak eldöntéséhez, hogy betegünknek egyáltalán rendeljünk-e NSAID-t, és ha igen, akkor klasszikus vagy COX-2-szelektív készítményt, a betegséget, a beteg korát, valamint a társuló betegségeket és a szedett gyógyszereket kell figyelembe venni. NSAID-t csak a terápiás irányelveknek megfelelő indikációkban rendeljünk (1. táblázat). Adott esetben preferálni kell a nem-gyógyszeres kezelési formákat, illetve az analgetikumokat (1–3).

Amennyiben az NSAID terápia indikációja fennáll, meg kell határozni a betegünkönél jelen levő rizikófaktorokat (2. táblázat). Fiatal, rizikómentes betegnél akár tartósan is alkalmazhatunk klasszikus NSAID készítményt. Idős, kumarint vagy szteroidot szedő, társbetegségekkel rendelkező betegeknek feltehetően indokolt a szelektív COX-2-gátlók adása. Az újabb irányelvek esetén magas GI rizikó esetén ez utóbbiak mellé is PPI gátlót érdemes adni (2, 3).

A tudományos adatok, elsősorban a NSAID-aszpirin interakciók ismeretében különös gondossággal kell megítélni a GI, illetve CV rizikócsoportokba tartozó betegeket. Egy újabb ajánlás szerint az alacsony GI

3. táblázat: Ajánlott kezelési stratégia vegyes kardiovaszkuláris (CV) és gasztrointesztinális (GI) rizikó esetén (6)

	Alacsony GI rizikó	Közepes GI rizikó	Magas GI rizikó
<i>Alacsony CV rizikó</i>	NSAID vagy COX-2+, aszpirin-	COX-2+ és aszpirin	COX-2+ és aszpirin
<i>Közepes CV rizikó</i>	NSAID+ és aszpirin,	COX-2±aszpirin	COX-2±aszpirin
<i>Magas CV rizikó</i>	COX-2 és aszpirin+	COX-2 és aszpirin+	COX-2 és aszpirin+

és CV rizikójú betegek klasszikus NSAID-val, aszpirin adása nélkül kezelhetők, míg ha a magasabb CV rizikó miatt aszpirint kell rendelnünk, akkor NSAID-ként lehetőleg szelektív COX-2-gátlót választunk (3. táblázat) (6).

Az indikáció felállítása és a NSAID terápia stratégiájának meghatározása után a kezelést a legkisebb hatékony dózis lehető legrövidebb ideig történő alkalmazásával, a folyamatos laboratóriumi monitorozás mellett kell végeznünk (2, 7).

Irodalom: 1. Gömör B. Fájdalomcsillapítás és gyulladáscsökkentés. In: Reumatológia Gömör B, editor. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2001; p 61-7. – 2. Graumlich JF. A nem-steroid gyulladásgátlók (NSAID) okozta gasztrointesztinális szövődmények megelőzése.

OTSZ 2001; 8: 104-116. – 3. American College of Rheumatology Subcommittee on osteoarthritis guidelines: Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. Arthritis Rheum 2000; 43: 1905-15. – 4. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343: 1520-8. – 5. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal antiinflammatory drugs. The CLASS Study: a randomized controlled trial. JAMA 2000; 284: 1247-55. – 6. Baigent C, Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin and cardiovascular disease. Arthritis Rheum 2003; 48: 12-20. – 7. NSAID kezelés nemkívánatos eseményeinek vizsgálata. Atindata Kft; 2003.

A DOHÁNYZÁS LESZOKTATÁS ELMÉLETE ÉS GYAKORLATA

14 kreditpont (vizsgái) a FOK-on és az ÁOK-on végzetteknek, az ETI-nél regisztráltaknak várhatóan 10 pont.

9:30-10:15 A dohányzás népegészségügyi jelentősége
Dr. Balázs Péter
Semmelweis Egyetem EFK,
Egészségpolitikai Tanszék

Egészségpolitikai Tanszék
16:00-16:45 A leszoktatás farmakoterápiája
Dr. Horváth Éva
LHS Consulting Kft

10:15-11:00 Az orvosok és az egészségügyi dolgozók lehetőségei a dohányzás visszaszorításában
Prof. Dr. Simon Tamás
Semmelweis Egyetem ÁOK,
Közegészségtani Intézet

16:45-17:30 Záróvizsga

*A továbbképzést az ősz során 4 városban:
Budapesten, szeptember 26.
(VIII. ker. Szentkirályi u. 14.),
Mosonmagyaróváron, október 10.
(Karolina Kórház Tanácsadóterme, Fő u. 2-4.)
Pécsett, november 15.
(Pécsi Tudományegyetem Konferencia terme,
Ifjúság u. 6.), és
Nyíregyházán, november 28. rendezzük meg.*

13:45-14:30 A dohányzás mint rizikófaktor
Dr. Kovács Éva
Baranya Megyei ÁNTSZ, főorvos

*Szervezés, bővebb információ, jelentkezés:
Semmelweis Egyetem EFK,
Egészségpolitikai Tanszék
1088 Budapest, Szentkirályi u. 14.
Tél: 06-20-9276-925, Fax: 06-96-338-155
Díja: 9500 Ft*

14:30-16:00 A leszoktatás gyakorlati lépései
Dr. Gyenes Monika
Semmelweis Egyetem EFK,