

MEGDŐLNEK A PARADIGMÁK?

Nem szteroid gyulladásgátlók 2016

Gaál János dr.

Debreceni Egyetem,
Belgyógyászati Intézet,
Debrecen



A cikk online változata
megtalálható a

www.olo.hu weboldalon.

Az NSAID-készítmények a háziiorvosi gyakorlatban a leggyakrabban felírt gyógyszerek közé tartoznak. Ennek megfelelően az alkalmazással kapcsolatban fellépő mellékhatások is kiemelkedő fontossággal bírnak. A legnagyobb figyelem a kardiovaszkuláris és gastrointesztinális biztonságosság kérdéseit övezi évek óta. Jelen közlemény áttekinti a témával kapcsolatos, napjainkig megjelent irodalmat, köztük azokat a legfrissebb közleményeket, amelyek eredményei ma már több területen lezárni látszanak bizonyos, gyógyszerbiztonsági kérdésekkel kapcsolatos vitákat, sőt az is elképzelhető, hogy a szakmai ajánlásokban is változtatásokat tesznek szükségessé.

AZ NSAID-OK HATÁSMECHANIZMUSA, COX-GÁTLÁS KÉRDÉSEI

A gyulladásgátló gyógyszerek története időszámításunk előtt 400-ra nyúlik vissza, *Hippokratész* már ekkor alkalmazta a fűzfakéreg kivonatát lázzal és fájdalommal járó állapotok kezelésére. A fűzfakéreg kivonatának hatóanyagát csak 1828-ban azonosították a szalicilsavval, amelyet ipari méretekben kezdtek el aztán gyártani, ami a gyomor-mellékhatások fokozódó gyakoriságával járt együtt. Ez vezetett oda, hogy 1897-ben *Felix Hoffmann* vezetésével előállították az acetilsalicilsavat, amelyet 1900-ban törzskönyvezték *Aspirin* néven és nem sokkal ezt követően az egyik első vény nélkül kapható gyógyszerre vált az USA-ban. 1963-at írtunk, amikor az első nem aszpirin típusú NSAID, az indometacin a pira került, ezt hamarosan több mint 20 NSAID követte. Az NSAID-ok hatásmechanizmusának felfedezése *Sir Jonh Vane* nevéhez fűződik, aki 1971-ben írta le, hogy ezen gyógyszercsoport hatása az úgynevezett ciklooxigenáz (COX) enzim gátlásán alapul (1). A sejtmembrán foszfolipidjeiből részben fiziológiai stimulusok, részben különféle mutagének és proinflammatorikus citokinek által aktivált foszfolipáz-A2 és foszfolipáz-C arachidonsa-

vat hasít le, amelyből a COX-enzim prosztoglandin származékokat képez. Ezek a prosztoglandinok egyrészt olyan fiziológiai funkciókat látnak el, mint a gyomornyálkahártya védelme, a vérlemezké-aggregáció és a vese véráramlásának fenntartása, másrészt gyulladáskeltő hatásúak. Az NSAID-ok első közelítésben a COX-enzim gátlásával a gyulladáskeltő prosztoglandinok bioszintézisét gátolják meg, így vezetnek a láz, a fájdalom és a gyulladás csökkenéséhez.

Az 1990-es évek elején derült fény arra, hogy a COX-enzimnek több hasonló szerkezetű, de funkcionálisan csak részben azonos formája, úgynevezett izoformja létezik, amelyeket COX-1, COX-2 és COX-3 elnevezésekkel illettek (2, 3). A COX-1 enzimet az alapvetően konstitutív, a legtöbb szervünkben állandóan jelenlévő enzimnek tekintették, amelynek működése során kis mennyiségű, fiziológiai funkciók fenntartásához szükséges prosztoglandin termelődik. Ezzel szemben a COX-2 enzimet indukálható formának tartották, amely alapvetően nincs jelen a szövetekben, csak gyulladásozó stimulusok hatására képződik és nagy mennyiségű proinflammatorikus prosztoglandint termel, amelyek a láz, a fájdalom és a gyulladásozó tünetek kialakításában játszanak szerepet. A COX-3 variáns lényegében a COX-1 enzim kereteltolódásos mutációjából

származik, amelynek elhanyagolható gyulladáskeltő hatása mellett jelentős szerepe van a fájdalom kialakulásában és a paracetamol elsődleges központi idegrendszeri célpontja (4). Ezek a korai elképzelések vezették szelektíven a COX-2 enzimet gátló szerek kifejlesztésére irányuló törekvéseket, amelyekkel ezen gondolatmenet szerint külön lehetett volna választani a COX-2-gátláson alapuló gyulladáshatást a COX-1-gátláson alapuló mellékhatásoktól. A modern gyógyszeripar egyik sikertörténetének tekinthető a magasan szelektív COX-2-gátlók, az úgynevezett coxibok kifejlesztése, amelynek főbb képviselői a celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib majd pedig évekkel később az etoricoxib voltak. Mindaddig, míg általánosan elfogadott volt az elv, miszerint az NSAID-ok okozta mellékhatásokért a COX-1 enzim gátlása a felelős, a gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatásért viszont a COX-2 enzim bénítása felel, a coxibok klinikai karrierje megállíthatatlanul felfelé ívelő tendenciát mutatott. A szelektív COX-2-gátlókkal kapcsolatos intenzív kutatások azonban a későbbiekben a klasszikus felosztás több ellentmondását is napvilágra hozták. Kiderült, hogy a szervezetben több helyen a COX-1 enzim induktív módon (pl. humán mononukleáris sejtekben), és a COX-2 enzim konstitutív módon expresszálódik (pl. az agy szürkeállományában, a hippocampusban, a gerincvelő dorsalis és ventralis szürkeállományában, az érző ganglionokban, a trachea epithelsejtjeiben, a bronchialis simaizomsejtjeiben, a tüdő vaszkuláris simaizomsejtjeiben, endometriumban, a vesében a juxtaglomeruláris apparátusban, a macula densában, a podocytaiban, a mesangiális sejtekben, a felszálló vastag szegment és gyűjtőcsatornák sejtjeiben, a medulláris interstitialis sejtekben, az arteriolák simaizomsejtjeiben, a corpus cavernosum vaszkuláris simaizomsejtjeiben) (5). Mindezek mellett arra is fény derült, hogy a fájdalom és a gyulladás kiváltásában mindkét COX-izoform szerepet játszik, azaz COX-1 enzimnek is lehet szerepe bizonyos kórfolyamatok kiváltásában (6).

ADATOK A GI BIZTONSÁGOSSÁGRÓL

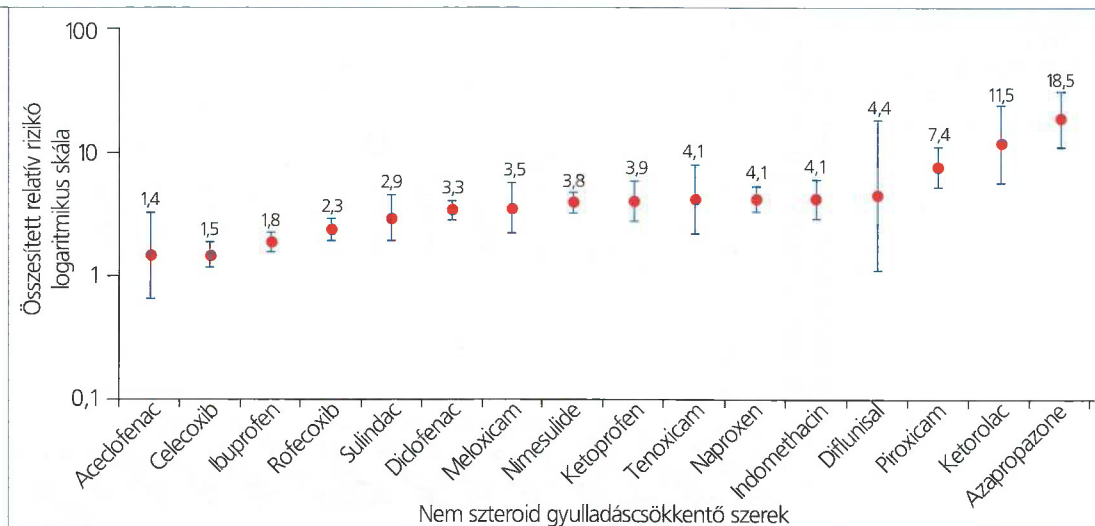
A 2000-ben publikált két leghíresebb, gasztrointesztinális végpontokra tervezett vizsgálat (a CLASS-, majd a VIGOR-study) mindegyi-

ke azt igazolta, hogy a celecoxib, illetve a rofecoxib adása mellett kedvezőbb a gasztrointesztinális mellékhatásbeli rizikó, ez mind osteoarthritis mind rheumatoid arthritis betegekben kimutatható volt (7, 8). Ezen és ezekhez hasonló vizsgálatok eredményei indították az Amerikai Reumatológusok Kollégiumát (ACR) arra, hogy 2000-es ajánlásában a degeneratív eredetű fájdalmak kezelésére a specifikus COX-2-gátlókat ajánlja a második helyen a paracetamol után (9). A coxibok gasztrointesztinális megbízhatóságára vonatkozóan azóta több zavarba ejtő eredmény is született. Különösen nagy jelentőségű ezek közül az Európai Közösség SOS programja (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs), amely egy átfogó metaanalízist végzett az összes, 1980. január 1. és 2011. május 31. között megjelent tanulmány adatait áttekintve. Az európai piacon forgalomban lévő NSAID-ok gasztrointesztinális, illetve kardiovaszkuláris biztonságosságát vizsgálva azt találta, hogy az NSAID-ok (beleértve a coxibokat is) sorba rendezhetők a gasztrointesztinális események emelkedő rizikója szerint. Ennek a listának az alján, mint legbiztonságosabb szer az aceclofenac szerepel, majd a növekvő rizikó szerint a többi hatóanyag következik a celecoxib, ibuprofen, rofecoxib, sulindac, diclofenac, meloxicam, nimesulid, ketoprofen, tenoxicam, naproxen, indometacin, diflunisal, piroxicam, ketorolac, végül pedig azapropazon sorrendben (10) (1. ábra).

Ezen vizsgálatnak alapvetően az a jelentősége, hogy valós körülmények („real life settings”) között egészen más eredmények születhetnek az NSAID-ok gyomor és bélrendszere hatásait tekintve, mint amit a tudományos igényű tervezett és válogatott beteganyagokon végzett study-k eredményei mutatnak.

Egy lépéssel továbbmenve, a coxibok egyértelműnek tűnő előnye a major gasztrointesztinális események megítélésében is kissé más megvilágításba került a 2000-es évek közepén. Kiderült ugyanis, hogy a magas kardiovaszkuláris rizikójú betegek esetén acetilszalicilsav prevencióra van szükség, aminek alkalmazása esetén már elvesz a COX-2-szelektív szerek előnye a konvencionális NSAID-okkal szemben (7). Mindezeket túlmenően a való életben a szelektív COX-2-inhibitoroknak számos nem várt mellékhatását is megtapasztaltuk. Váratlan tény volt, hogy a COX-2-szelektív NSAID-szereket szedő betegek jelentős részénél a dyspepsiás panaszok fennmaradtak

1. ábra:
A metaanalízis
gastrointesztinális
eseményekre vonat-
kozó eredményei



(ezt COX-gátlás miatt fokozott 5-lipoxigenáz szintézissel magyarázzák) (11, 12); a hepatotoxicitás aránya COX-2-szedőknél csak valamivel volt kisebb, mint a hagyományos NSAID-ok mellett (13); a COX-2-szelektív szerek renalis mellékhatásai pedig a nem szelívekkel azonos gyakoriságúak és súlyosságúak voltak (14).

NSAID-OK ÉS KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ

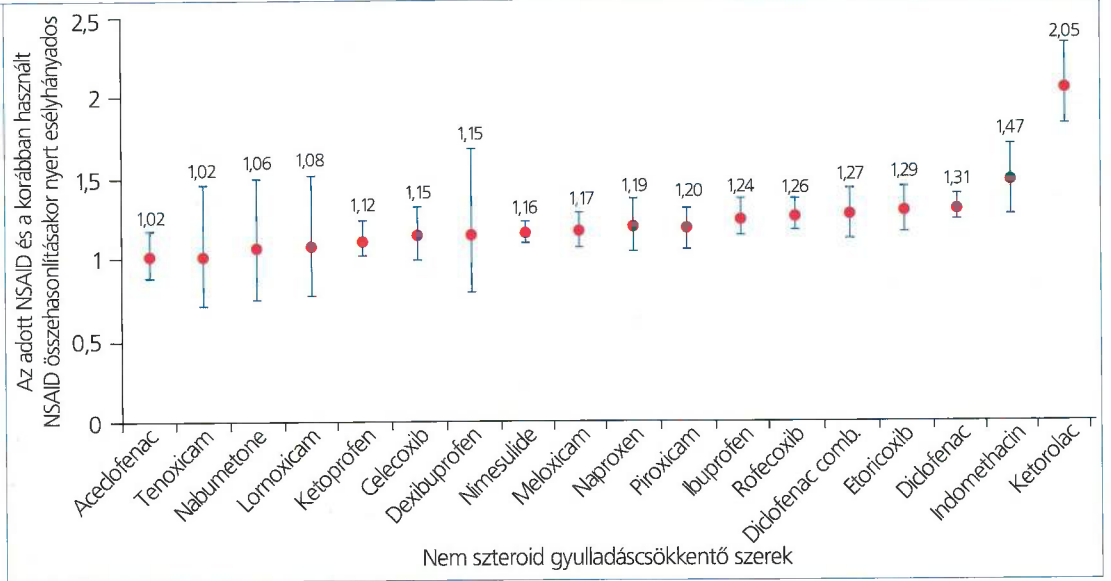
A szelektív COX-2-gátlók szedésének elterjedésével egyre gyakrabban észleltek vérnyomás-emelkedést, amelyre több tanulmány is felhívta a figyelmet. Ezek közül különösen nagy jelentőségű volt a SUCCESS-VI és SUCCESS-VII study, amelyek mind a rofecoxibot mind pedig a celecoxibot szedő betegekben gyakrabban találtak szignifikáns vérnyomás-emelkedést és alsóvégtagi ödémát, ezek a hatások a rofecoxib esetén kifejezettebbek voltak (15, 16). Egy másik, nagy beteganyagban végzett tanulmány arra hívta fel a figyelmet, hogy mindkét coxib szedése fokozza a kardiovaszkuláris események (angina, miokardiális infarktus, szívhalál) gyakoriságát (17). A fent említett hatásért alapvetően a COX-2-gátlás kapcsán a vazodilatatív és vazokonstriktív impulzusok egyensúlyának megváltozását teszik felelőssé, ami a gyakorlatban a prosztaciklin/tromboxán arány csökkenésében nyilvánul meg. 2004 végén *Solomon és társai* kimutatták, hogy 30 napos rofecoxib szedés után megemelkedik az akut miokardiális infarktus (AMI) és a frissen kialakult hipertónia gyakorisága (18). 2005 márciusában publikálták az APPROVE-study előzetes

eredményeit, ami a COX-2-gátlók megítélését alapjaiban változtatta meg. Ezen (egyébként a COX-2-gátlók colorectalis karcinómák megelőzésében játszott szerepét vizsgáló) tanulmányban 18 hónapos szedést követően emelkedni kezdett a kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris események gyakorisága a COX-2-gátlókat szedő csoportban a placebóval kezeltékhez képest. 36 hónap elteltével a kardiális események gyakorisága 2,4%-ra, a cerebrovaszkuláris események gyakorisága pedig 1,2%-ra emelkedett a placebóval kezeltékben észlelt 0,9% és 0,5% gyakorisággal szemben (19). Már az előzetes adatok alapján a Merck gyógyszergyár 2004. szeptember 30. dátummal önkéntesen kivonta a piacról a rofecoxibot. Hasonló eredményeket hozott a szintén a colorectalis daganatok prevenciójára tervezett APC-vizsgálat is a celecoxib vonatkozásában (20). Részben ezen eredményeknek köszönhetően az amerikai Food and Drug Administration (FDA) a celecoxib, rofecoxib és valdecoxib szedésével hozta kapcsolatba a coxibokat alkalmazó betegekben kialakult vérnyomás-emelkedést és trombotikus eseményeket (21). 2005 áprilisában az FDA indítványozta a valdecoxib kivonását is, valamint a celecoxib esetén a gyógyszer tájékoztatóján a kardio- és cerebrovaszkuláris rizikó feltüntetését (22).

A nagy, COX-2-szelektív szerekkel folytatott vizsgálatok adatai mellett egyre szaporodtak azok a megfigyelések is, amelyet a konvencionális NSAID-ok kedvezőtlen kardiovaszkuláris mellékhatásait támasztottak alá. Nagy elemszámú megfigyeléses vizsgálatok és metaanalízisek adatai szerint habár a GI-komplikációk gyakoribbak voltak hagyományos NSAID szedése mellett, mint a coxibok mellett, a kar-



2. ábra:
Az összesített hatások értékelése az akut miokardiális infarktusra

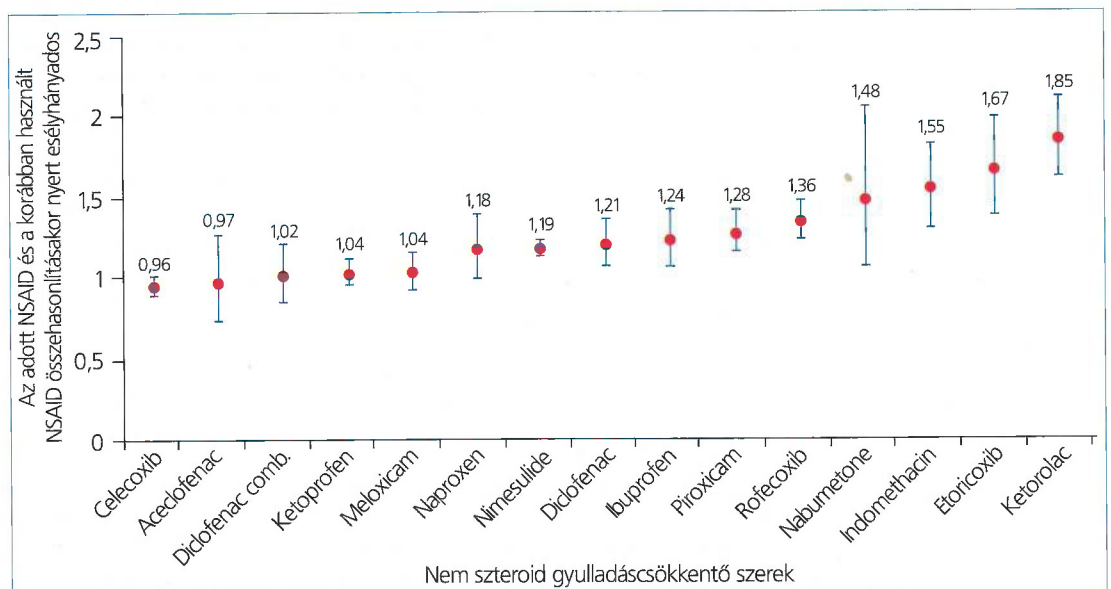


diovaszkuláris események egyforma gyakorisággal fordultak elő (23, 24). Egy több mint 20 évvel ezelőtti, *Pope és munkatársai* által végzett metaanalízisben több, gyakran használt NSAID hipertóniát provokáló hatását hasonlították össze (indometacin, sulindac, naproxen, piroxicam, aszpirin) és azt találták, hogy az indometacin és a naproxen rendelkezik a legkifejezettebb vérnyomásemelő hatással (25). A sokat emlegetett a VIGOR-study a rofecoxib esetében ugyan szignifikánsan magasabb AMI-rizikót mutatott ki a naproxennel szemben, ez azonban nem jelenti azt, hogy a naproxennek (vagy bármely más NSAID-nak) kardioprotektív hatása lenne (8). Ezt támasztja alá egy 2013-ban publikált, a francia farmakovigilancia adatbázist feldolgozó tanulmány, amely a leggyakrabban használt NSAID-okkal (aceclofenac, diclofenac, ketoprofen, meloxi-

cam, naproxen, nimesulid, piroxicam, tenoxicam) kapcsolatban 2002–2006 között tett mellékhatás-bejelentéseket elemezte. Azt találta, hogy a kardiovaszkuláris szempontból leginkább megbízhatónak az aceclofenac, meloxicam, nimesulid, piroxicam és tenoxicam bizonyult (nem volt kardiovaszkuláris mellékhatás-bejelentés), míg a ketoprofen, a diclofenac és a naproxen esetében észleltek kardiovaszkuláris mellékhatásokat (26).

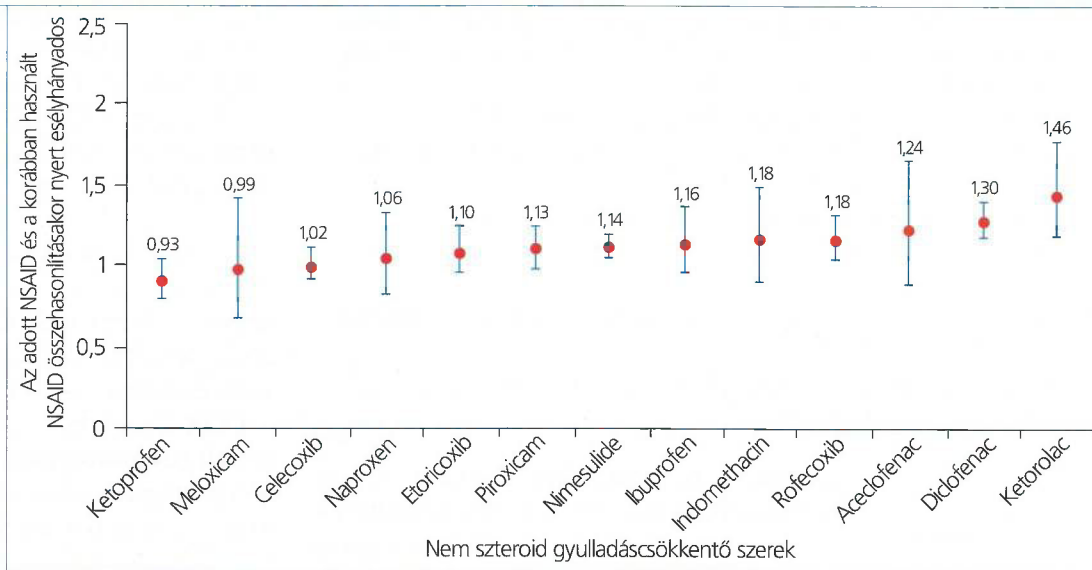
Gislason és társai 2010-ben publikált adatai szerint a nem vérzéses stroke rizikója is emelkedik NSAID-szedés mellett, a legjelentősebben az ibuprofen szedése fokozza a rizikót (RR: 3,36), ezt követte sorrendben a diclofenac (RR: 2,86), a lumiracoxib (RR: 2,81) az etoricoxib (RR: 2,67) és a naproxen hatása (RR: 1,76) (27). 2014-ben az FDA tanácsadó testülete összeült, ahol az összes, eddig a

3. ábra:
Az összesített hatások értékelése a szívelégtelenség miatti hospitalizációra



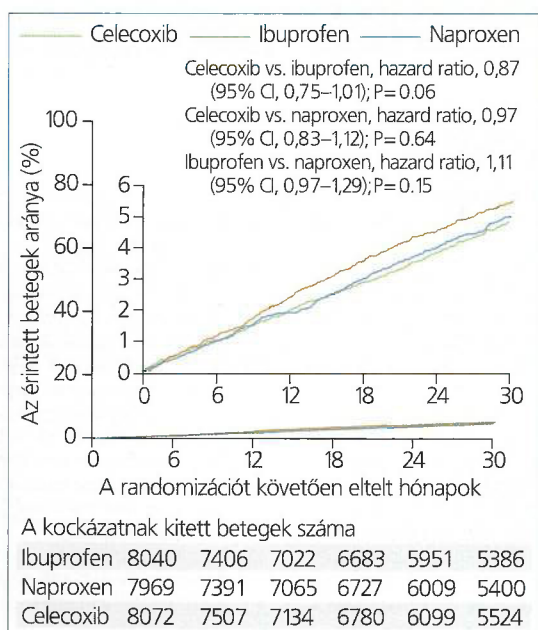


4. ábra:
Az összesített hatások értékelése az iszkémiás stroke-ra



NSAID-ok kardiovaszkuláris mellékhatásairól rendelkezésre álló adatot áttekintették. Ennek alapján arra a következtetésre jutottak, hogy az akkori adataink alapján a tromboembóliás szövődmények rizikója szempontjából nincs különbség az NSAID-ok között, ez alól a naproxen sem kivétel (28). 2015-ben az FDA újabb állásfoglalást tett közzé, amelyben az időközben megjelent újabb adatokra hivatkozva az AMI és a stroke kialakulása szempontjából leginkább rizikósnak a naproxen és az ibuprofen szedését ítélte (29). A legújabb adatok 2016-ban láttak napvilágot a már említett SOS-program (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs) case control ágából, amely csaknem tízmillió beteg adatai alapján a friss kezdetű szívelégtelenség miatti hospitalizáció arányát az NSAID-sze-

dők között 24%-kal találta magasabbnak. A legnagyobb rizikót a hazánkban forgalomban lévő NSAID-ok közül az etoricoxib (RR: 1,67) és az indometacin (RR: 1,55) jelentette, az igen gyakran alkalmazott diclofenac (RR: 1,21) és naproxen (RR: 1,18) szintén emelte a kockázatot, míg a legbiztonságosabbnak a celecoxib (RR: 0,96) és az aceclofenac (RR: 0,97) bizonyult. A program eredményei szerint az iszkémiás stroke kockázatát két hatóanyag emelte a hazánkban elérhetőek közül: a nimesulid (RR: 1,14) és a diclofenac (RR: 1,30), a több hatóanyag esetében nem volt észlelhető szignifikáns kockázatemelés (30) (1. táblázat). A legnagyobb jelentőségű vizsgálatok közé tartozik a néhány héttel ezelőtt publikált PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen) study, amely a celecoxibot CV szempontból és GI szempontból is biztonságosabbnak találta a naproxennél és az ibuprofennél (31). Ezzel az eddigi vizsgálatokkal összehasonlítva a legerősebb bizonyítékot szolgáltatott arra nézve, hogy a COX-2-gátlás önmagában nem hordoz nagyobb CV-rizikót mint a nem szelektív szerek adása, illetve a naproxen CV biztonságosságának hamis mítoszát is eltörölte (2–5. ábrák).



5. ábra:
Súlyos kardiovaszkuláris mellékhatások

GYAKORLATI SZEMPONTOK A MAGAS RIZIKÓJÚ BETEGEK KEZELÉSÉBEN

Ismerve az SOS-projekt adatait, elképzelhető, hogy a szakmai ajánlások módosulni fognak a közeljövőben.



1. A diclofenac, mint leggyakrabban alkalmazott NSAID, szignifikánsan emeli a relatív kockázatát mind az AMI, a szívelégtelenség, a stroke, mind pedig a GI szövődményeknek is.
2. A naproxen – ami ugyancsak gyakran alkalmazott NSAID – szintén emeli mind az AMI, a szívelégtelenség, mind a GI szövődmények kialakulását.
3. A coxibokról korábban kialakult feltételezés, miszerint egyértelműen emelik a CV és csökkentik a GI-mellékhatások kialakulását, nem igazolódott minden hatóanyagánál.
4. Az aceclofenac nem emeli sem a vizsgált CV, sem a GI-szövődmények kialakulását szignifikánsan.
5. Nem lehet egyértelmű összefüggést találni a COX-szelektivitás és a CV-mellékhatásprofil között.

1. táblázat:

Az SOS-projekt és a Precision-vizsgálat következtetései a házánkban gyakran alkalmazott hatóanyagokra vonatkozóan

A napi gyakorlatot érintő dilemma a gasztrointesztinális és kardiovaszkuláris mellékhatások közötti egyensúlyozás, illetve a mindkét szempontból legkedvezőbb mellékhatásprofilú gyógyszer megtalálása. Ismert, hogy a NSAID-ok szedésével kapcsolatos leggyakoribb mellékhatás a GI-rendszerben jelentkezik, a hospitalizációk túlnyomó többsége is ezzel hozható összefüggésbe, a GI-toxicitással kapcsolatos költségek pedig nagyságrendekkel gyakoribbak a kardiovaszkuláris mellékhatások költségeinél. *Sostres és mtsai* adatai a tartósan NSAID-ot szedő betegek 30-50%-ánál láthatók endoszkópos léziók (eróziók, fekélyek, nyálkahártya-bevérzések), a 3 hónapot meghaladó NSAID-szedés melletti fekélygyakorosság elérheti akár a 30%-ot is, de rövidebb tartamú szedés mellett sem kisebb a GI-mellékhatások összesített incidenciája (32, 33). Ezzel szemben a kardiovaszkuláris rizikó emelkedése még tartós szedés mellett is csupán néhány százalékban mérhető, ami ugyan nem elhanyagolható, de a gyakorlatban meg sem közelíti a GI-mellékhatások jelentőségét. A klinikumban leggyakoribb helyzet,

hogy a GI és CV szempontból egyaránt veszélyeztetett populációk között jelentős átfedés van. Fontos tehát fokozott óvatossággal kezelnünk a magas GI (időskor, szteroidszedés, vérzékenység, fekély, perforáció vagy vérzés az anamnézisben, gyulladásoos rendszerbetegség), illetve CV (infarktusz, kezeletlen magas vérnyomás, hyperlipidaemia, cukorbetegség, dohányzás, cerebrovaszkuláris esemény az anamnézisben) rizikójú betegeket. Jelenleg érvényben levő szakmai ajánlás szerint az előzőek esetében – azaz magas GI-rizikó esetén – COX-2-szelektív szer vagy hagyományos NSAID és protonpumpa-gátló (PPI) vagy H₂-receptor-gátló javasolt. Az utóbbiak – azaz magas CV-rizikó esetén – kis dóziszú acetilsalicilsav (ASA) együttes adása javasolt. Amennyiben mind a CV- mind a GI-kockázat magas, akkor adhatunk COX-2-szelektív szert ASA védelemben, vagy hagyományos NSAID-ot ASA+savcsökkentő védelem mellett (34). Minden esetben fontos alapelv az elővigyázatosság, mindkét típusú gyulladáscsökkentő a lehető legrövidebb ideig és a legkisebb hatásos dózisban alkalmazzuk. Savcsökkentés céljára jelenleg a legszélesebb körben elfogadott vélemény szerint a protonpumpa-gátlókat ajánlják, de ezen szerek sem veszélytelenek, hiszen ismert a csípőtáji törési rizikót, illetve a felső GI-traktuszban bakteriális túlnövekedést fokozó hatásuk, emellett leállításuk problémás lehet a savtermelés rebound fokozódása miatt. Ez a gyakorlat szempontjából azt jelenti, hogy amennyiben NSAID-kezelés mellett előreláthatólag tartós hagyományos savcsökkentésre lesz szükség akkor a PPI, ha várhatóan rövid időtartamú savcsökkentés szükséges, akkor a H₂-receptor-blokkoló adása javasolt.

IRODALOM

1. Vane JR. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. *Nature New Biol* 1971; 231: 232–235.
2. Fletcher BS, Kujubu DA, Perrin DM, et al. Structure of the mitogen-inducible TIS10 gene and demonstration that the TIS10-encoded protein is a functional prostaglandin G/H synthase. *J Biol Chem* 1992; 267: 4338–4344.
3. Kraemer SA, Meade EA, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide synthase gene structure: identification of the transcriptional start site and 5'-flanking regulatory sequences. *Arch Biochem Biophys* 1992; 293: 391–400.
4. Botting R, Ayoub SS. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 72(2): 85–87.
5. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004; 18(7): 790–804.
6. Wallace JL, Bak A, McKnight W, et al. Cyclooxygenase 1 contributes to inflammatory responses in rats and mice: Implications for gastrointestinal toxicity. *Gastroenterology* 1998; 115: 101–109.
7. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. (The CLASS study). *JAMA-Express* 2000; 284 (10): 1247–1255.
8. Bombardier C, Laine A, Reicin A, et al. For the VIGOR Study Group: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *NEJM* 2000; 343: 1520–1529.
9. ACR Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and the knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905–1915.
10. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a



- systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012; 35(12): 1127–1146.
11. Lanas A. Clinical experience with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41(Suppl 1): 16–22.
 12. Hawkey CJ, Skelly MM. Gastrointestinal safety of selective COX-2 inhibitors. *Curr Pharm Des* 2002; 8(12): 1077–1089.
 13. Teoh NC, Farrel GC. Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Liver Dis* 2003; 7(2): 401–413.
 14. Eras J, Perazella MA. NSAIDs and the kidney revisited: are selective cyclooxygenase-2 inhibitors safe? *Am J Med Sci* 2001; 321(3): 181–190.
 15. Whelton A, Fort JG, Puma JA, et al. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001; 8(2): 85–95.
 16. Whelton A, White JB, Bello AE, et al. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > or =65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002; 90(9): 959–963.
 17. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954–959.
 18. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004; 109: 2068–2073.
 19. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–1102.
 20. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352(11): 1071–1080.
 21. Merck withdraws Vioxx; FDA issues public health advisory. *FDA Consum* 2004; 38(6): 11.
 22. FDA announces changes affecting the marketing of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *FDA Consum* 2005; 39(3): 7.
 23. Hermann M, Ruschitzka F. Cardiovascular risk of cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Med* 2007; 39(1): 18–27.
 24. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 3(68): 73.
 25. 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: 477–484.
 26. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL. Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006. *Fundam Clin Pharmacol* 2013; 27(2): 223–230.
 27. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: c7086.
 28. Bello AE, Holt RJ. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical implications. *Drug Saf* 2014; 37(11): 897–902.
 29. www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates
 30. Andrea Arfő, Lorenza Scotti, Cristina Varas-Lorenzo, Federica Nicotra, Antonella Zambon, et al. On behalf of the Safety of Non-steroidal, Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;354:i4857 | doi: 10.1136/bmj.i4857
 31. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016.
 32. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 (Suppl 3): S3.
 33. Bjarnason I. Gastrointestinal safety of NSAIDs and over-the-counter analgesics. *Int J Clin Pract Suppl* 2013; (178): 37–42.
 34. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja: Gyógyszeres fájdalomcsillapítás és gyulladásgátlás a reumatológiai betegségekben. Készítette: Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium. *Egészségügyi Közlöny* 2009/21.35. <http://www.eum.hu/egeszsegpolitika/minosegfejlesztesi/reumatologia>.

CR Congress Report

Your conference coverage



International and World Congresses



SABCS 2016
SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM
DECEMBER 6-10, 2016
SAN ANTONIO, TEXAS, USA



ASH 2016
American Society of Hematology
December 3-6, 2016
San Diego, California



AHA 2016
SCIENTIFIC SESSIONS 2016
November 12-16
New Orleans, Louisiana



ueg week 2016
UNITED EUROPEAN GASTROENTEROLOGY
October 15-19, 2016
Vienna, Austria



ESMO 2016
European Society for Medical Oncology Conference
7-11 OCTOBER, 2016
COPENHAGEN, DENMARK



EASD 2016
52nd EASD Annual Meeting
12-16 September, 2016
Munich, Germany

Látogassa meg a congressreport.eu portálunkat!