



Biztonságos gyulladáscsökkentés

Fókuszban a szív- és érrendszeri rizikók



Szántó Sándor dr.

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet,
Sportorvosi Tanszék és Reumatológiai Tanszék, Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Szántó Sándor, Debreceni Egyetem, Sportorvosi Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyerdei park 12.

E-mail: szanto.sandor@med.unideb.hu

A nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) világszerte a legnagyobb mennyiségben felírt gyógyszerek közé tartoznak, ráadásul az elmúlt években számos készítmény csökkentett dózisú formában vény nélkül is elérhetővé vált. A NSAID-k javallatai között többségben vannak a mozgásszervi kórképek, így a köszvény, az osteoarthritis, a rheumatoid arthritis és a spondylitis ankylopoetica. Utóbbi indikációk közül az osteoarthritis a népesség egyre idősebbé válásával mind gyakoribb, a köszvény pedig a feldolgozott ételek fogyasztásával, és az ehhez társuló elhízással okoz egyre nagyobb problémát és következményesen növekvő gyulladáscsökkentő felhasználást. Bizonyos NSAID-k szedésével társuló kardiovaszkuláris (CV) rizikó a 2000-es évek elején vált nyilvánvalóvá, amely miatt a gyógyszerügyi hatóságok is kötelezték a gyártókat ezen információk gyógyszerdobozban történő feltüntetésére. A randomizált, kontrollált vizsgálatok, a posztmarketing tanulmányok és a metaanalízisek később igazolták, hogy a CV kockázatonövekedésben lényeges különbségek lehetnek az egyes NSAID molekulák között. Ez az összefoglaló a naproxen szempontjából tekinti át az elmúlt évek szakirodalmi adatait.

A nem-szteroid gyulladáscsökkentők hatásmechanizmusa

A NSAID-k a ciklooxygenáz-1 (COX-1) és COX-2 blokkolásával csökkentik az arachidonsav transzformációját prosztaglandin-G-vé. Utóbbi a fiziológiás szervműködésekben és a gyulladásos folyamatokban is kulcsfontosságú szerepet játszó egyéb prosztaglandinok és tromboxánok szintézisének köztes molekulája. Korábban a COX-1-et állandóan, kis mennyiségben jelenlévő enzimnek tartották, amely az élettani folyamatok fenntartását biztosítja, míg a COX-2-t a gyulladásos mediátorok termelődéséért felelős

enzimnek tekintették. Az utóbbi években nyilvánvalóvá vált, hogy a COX-2 folyamatosan termelődik az agyban, a vesében, a csontokban, a reproduktív szervekben, sőt bizonyos daganatokban, így a vastagbél és a prosztatatumorokban is. Ezzel párhuzamosan azt is felismerték, hogy a gyulladásos folyamatokban a COX-1 enzim is lényeges szereppel bír; nagy mennyiségben mutatták ki rheumatoid arthritisben és osteoarthritisben, elsősorban a synoviális membránban. Vagyis az a klasszikus szemlélet, hogy a COX-2 blokkolása gyulladáscsökkentő hatású, és a COX-1 gátlás felelős a NSAID-k mellékhatásáért, egyre inkább megdőlni látszik,

sőt a CV rizikóért inkább a COX-2 gátlás tehető felelőssé.

A NSAID-kat COX-1- és COX-2-gátló hatásuk alapján nonszelektívek és szelektív csoportokra oszthatjuk. A nem-szelektívek – bár különböző mértékben – egyaránt gátolják a COX mindkét formáját, míg a szelektívek döntően COX-2-blokkoló hatással bírnak. A naproxen a tisztán COX-1 gátló aszpirinsav után a legnagyobb COX-1/COX-2-gátló aránnyal bír, az ibuprofen megközelítően egyenlő mértékben csökkenti a két izoenzim aktivitását, a coxibok pedig jelentős, esetenként szelektív COX-2-blokkoló hatással jellemezhetők.

A COX-1- és COX-2-gátló hatás mellett fontos szerepet játszik az egyes NSAID-k hatásmechanizmusában a készítmények aciditása is. Ilyen szempontból a gyógyszercsoport tagjait savas- és nem-savas molekulákra oszthatjuk. A savas hatóanyag nagyobb affinitással kötődik a gyulladáshoz szövetekben felszaporodó fehérjékhez, így ezek a gyógyszerek jobban akkumulálódnak a terápiás szempontból előnyösebb területeken. A naproxen mellett savas molekulának tekinthető pl. az ibuprofen és a ketoprofen, míg a coxibok a nem-savas csoportba tartoznak, amelyek egyenletesebben oszlanak el a szervezetben. A NSAID-k mellékhatásprofilját tehát COX-2 szelektivitásuk mellett a savasságból adódó eloszlás is jelentősen befolyásolja.

A kardiovaszkuláris kockázat növekedésének lehetséges okai nemszteroid gyulladáscsökkentő kezelés során

A COX-1 és COX-2 enzimek egyaránt szerepet játszanak a CV homeosztázis fenntartásában, vagyis akár szelektív vagy nem-szelektív gátlásuk befolyásolja a szív- és érrendszeri betegségek kialakulását, amely hajlamosító és védő hatás is lehet. A CV kórképek létrejöttében a trombociták és az endothelsejtek is kulcsfontosságú szereppel bírnak. A NSAID-k szempontjából az trombociták jelentőségének meghatározása tűnik egyszerűbbnek, hiszen csak COX-1 enzimet tartalmaznak. A COX-1 thromboxán-A₂ termelődését indukálja, mely a vérlemezkék aggregációját, a vazokonstriktort és a vaszkuláris remodellinget mediálja. Így érthető, hogy gátlása kedvező hatású mind az érrendszeri károsodások, mind a thrombusképződés szempontjából, más szóval a COX-1-gátlás a trombocyták szintjén egyértelműen véd a CV betegségek ellen. Bonyolultabb a helyzet az endothelsejtek esetén, amelyek COX-1-et és COX-2-t is tartalmaznak. A COX-2 a prosztaglandin-I₂ termelődéséért felelős, amely mediátor értágító hatású, gátolja a trombociták aggregációját és a sej-adhéziót. Vagyis a COX-2 gátlás a prostaglandin-I₂ koncentrációjának csökkentése révén kedvezőtlen a CV betegségek szempontjából. A helyzet ugyanakkor nem egyszerűsíthető le a COX-1/COX-2 gátlás arányára. A valódi

CV rizikót növelő mechanizmusok között nem lehet figyelmen kívül hagyni az egyes gyógyszerek féléletidejét, ebből származóan az alkalmazás gyakoriságát, az endothelialis funkcióra és a veseműködésre kifejtett hatását sem.

A szív- és érrendszeri szövődmények gyakorisága különböző nemszteroid gyulladáscsökkentő kezelés során

A 2000-es évek elején a COX-2-gátlók közé tartozó rofecoxib nagy dózisban, tartósan történő alkalmazása mellett a szív- és érrendszeri betegségek, ezen belül is a myocardialis infarktusok gyakoribbá válását figyelték meg randomizált kontrollált vizsgálatokban. Ennek alapján a gyártó a készítmény piacról való kivonása mellett döntött, és a NSAID-k CV rizikó szempontjából történő elemzése, az egyes hatóanyagok összehasonlítása egyre inkább felkeltette az orvosok érdeklődését. Ugyanakkor a naproxen, mint inkább COX-1 gátló NSAID készítmény kedvező CV mellékhatásprofilja a hatásmechanizmusa alapján feltételezhető volt, amit az egyes randomizált, kontrollált vizsgálatok, a posztmarketing biztonságossági elemzések, illetve az ezek felhasználásával készült metaanalízisek is alátámasztottak.

A coxibok szedéséhez nagyobb gyakorisággal társuló CV eseményre az első bizonyítékot az APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) vizsgálat szolgáltatta. A későbbiekben számos randomizált kontrollált tanulmány igazolta, hogy kisebb-nagyobb CV rizikóemelkedés egyéb coxibokhoz, sőt a hagyományos NSAID-k nagy részének alkalmazásához is társul. Mivel a klinikai- és obszervációs vizsgálatok esetenként ellentmondó eredményeket mutattak, a CNT (Coxib and traditional NSAID Trialists') kollaborációs csoport, illetve McGettigan és munkatársai által készített metaanalízisek szintetizálták a korábbi megfigyeléseket. Ezek szerint alacsony dózisu naproxen kezelés mellett nem nőtt (sőt inkább csökkent) a CV rizikó, és minimális emelkedést tapasztaltak még a magas dózisu terápia esetén is. Ezzel szemben mind a diclofenac, mind pedig a rofecoxib nagy dózisa esetén a relatív rizikó legalább kétszeres volt. Nagy különbség volt ezen

készítmények által okozott jelentős vaszkuláris események számában attól függően is, hogy alacsony vagy magas rizikójú csoportokat elemezték. Major vaszkuláris események közé a nem-fatális miokardiális infarktust, a nem-fatális stroke-ot, a vaszkuláris esemény következtében bekövetkezett halált sorolták. Az alacsony rizikójú csoportba a 10 éven belüli 5% alatti, míg a magas rizikójú csoportba a 10% feletti jelentős vaszkuláris eseményrizikóval bíró egyéneket sorolták. A Lancetben közölt, több, mint 350 000 beteg adatait feldolgozó metaanalízis szerint az alacsony rizikójú betegcsoportokban a coxibok, diclofenac és ibuprofen esetén a fatális és nem-fatális kimenetelű jelentős vaszkuláris események száma összességében egyaránt 2/1000 betegvnek adódott. Ez az érték a magas rizikójú páciensek esetén sorrendben 7, 8 és 9-nek bizonyult, és ezen belül a fatális kimenetelű esetek száma 2, 2 és 3 volt. Ezzel szemben naproxen szedésekor sem az alacsony, sem a magas rizikójú csoportban nem észlelték a jelentős vaszkuláris események számának növekedését. Amennyiben a fenti adatokat relatív rizikóban fejezték ki, akkor a jelentős vaszkuláris események vonatkozásában ez az érték a coxiboknál 1,37-nek, míg a diclofenac esetén 1,41-nek bizonyult. A naproxen nem változtatta meg szignifikánsan a major vaszkuláris események arányát (RR=0,93). Hasonló képet mutatott a vaszkuláris halálozás relatív rizikója is. A kapott értékek a coxibok, diclofenac és naproxen esetében sorrendben 1,58-nak, 1,65-nek és 1,08-nak bizonyultak. Összességében a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a nagy dózisu diclofenac vaszkuláris rizikója hasonlóan magas a coxibokéhoz, míg a naproxen, akár kis-, akár nagy dózisban alkalmazva lényegesen alacsonyabb, a placeboval összevethető vaszkuláris rizikóval bír.

A naproxen jellegzetességei

A naproxent az 1970-es években törzskönyvezték, és a mai napig is széles körben alkalmazzák degeneratív és gyulladáshoz mozgásszervi kórképekben, lágyrészreumatizmusokban. További terápiás szerepe a fájdalomcsillapítás és a duzzanat mérséklése sérülések, illetve orvosi beavatkozások után, de használható a készítmény nőgyógyászati kórképekben (pl. dysmenorrhoea),

illetőleg gyulladás-, fájdalom- és lázcillapításra is fertőző betegségek adjuváns terápiájában. Bár nem szerepel a hivatalos indikációs körben, a készítmény sikerrel alkalmazható migrénkezelésre és megelőzésre is. A naproxen félétideje 12-17 óra, a májban metabolizálódik, míg kiválasztása döntően a vesén keresztül történik. Ajánlott teljes dózisa napi 1100 mg, amely napi 2x550 mg-os per os kiserelés formájában kerül leggyakrabban alkalmazásra.

A nem-szelektív NSAID-k többsége csak átmeneti és enyhe a COX-1 gátlására képes, amely nem elégséges a trombocita aggregáció kivédéséhez. A naproxen ezzel szemben kifejezett COX-1 gátló hatása és hosszú félétideje révén hatékony és – szemben az aszpirinnel – átmeneti COX-1 blokkolást eredményez. A CV betegségek kialakulása és az akut jelenségek létrejötte szempontjából fontos rizikófaktorok tekinthetők a tartós hypertonia, illetve a hirtelen kialakuló tenzióemelkedés, amelyben a vese közreműködése kulcsfontosságú. A naproxen, az egyéb NSAID-k többségével ellentétben nem emeli jelentősen a szisztolés vérnyomásértéket, ami hozzájárulhat a kedvező CV mellékhatásprofilhoz.

A nem-szteroid gyulladáscsökkentők kardiovaszkuláris rizikójával kapcsolatos hatósági szabályozások

A NSAID-k CV rizikójával kapcsolatos tudásunk fejlődését jól követte a hatósági szabályozás is. A rofecoxib piacról törté-

1. táblázat: NSAID-ok választása reumatológiai kórképekben
(adaptálva: Burmester G et al. Ann Rheum Dis. 2011;70:818–22.)

Gastrointestinalis rizikó ¹	Kardiovaszkuláris rizikó ²	
	Alacsony	Magas
Alacsony	Nem-szelektív NSAID ³	Naproxen + PPI
Közepes	C2SI ⁴ Nem-szelektív NSAID + PPI	Naproxen + PPI
Magas	Ibuprofen/diclofenac + PPI	Kerülendő, ha lehetséges Ha szükséges: Diclofenac/naproxen + PPI C2SI + PPI

¹A gastrointestinalis rizikó növekedése a jelenlevő rizikófaktorok számával arányos (korábbi felső gastrointestinalis esemény, életkor ≥ 65 év, tartós NSAID használat és más gyógyszerek párhuzamos szedése (aszpirin/antikoaguláns/kortikoszteroid)

²kardiovaszkuláris rizikó: fatális kardiovaszkuláris esemény 10 éven belüli rizikója: alacsony: $<10\%$, magas: $\geq 10\%$

³ibuprofen/diclofenac/naproxen

⁴celecoxib/etoricoxib

nő visszavonását követően az Amerikai Gyógyszerügyi Hatóság Tanácsadó Testülete arra a következtetésre jutott, hogy a NSAID-k alkalmazása növeli a miokardiális infarctus veszélyét a jelentős rizikóval bírók esetén, s 2005-ben valamennyi vényköteles és vény nélkül hozzáférhető NSAID esetén előírta a figyelmeztetés megjelenítését a gyógyszer ismertetőjében. Ugyanezen tanácsadó testület 2014-ben kiemelte a naproxen potenciálisan alacsony CV rizikóját a többi NSAID-dal összevetve. Ennek ellenére a bizottság valamennyi NSAID esetén fenntartotta a figyelmeztetés szükségességét függetlenül a készítménytől, annak dózisától. Hasonlóképpen nyilatkozott a naproxenről az Európai Gyógyszerügyi Hivatal (EMA)

is, mely megállapította, hogy a „naproxen alacsonyabb rizikóval bírhat artériás trombotikus események szempontjából, mint a COX-2 inhibitorok és más NSAID-k, de kis rizikó nem zárható ki”.

Összefoglalás

NSAID-kezelés előtt, különösen ha tartós, nagy dózisu alkalmazásra van szükség, mindenképpen célszerű felmérni a beteg CV rizikóját, amelyre jól használható az Európai Kardiológus Társaság „Score” rendszere. Amennyiben a beteg közepes vagy magas CV rizikóval bír, a naproxen adásával nem, vagy csak minimálisan növekszik a szív- és érrendszeri betegségek kockázata (1. ábra).

Irodalom

1. Brutzkus JC, Varacallo M. Naproxen. SourceStatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-. 2019 Feb 28.
2. Angiolillo DJ, Weisman SM. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. Am J Cardiovasc Drugs. 2017;17:97-107.
3. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH; 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.
4. Salvo F, Antoniazzi S, Duong M, Molimard M, Bazin F, Fourrier-Réglat A, Pariente A, Moore N. Cardiovascular events associated with the long-term use of NSAIDs: a

review of randomized controlled trials and observational studies. Expert Opin Drug Saf. 2014;13(5):573-85.

5. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, Fitzgerald GA, Goss P, Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanas A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2013;382(9894):769-79.

A cikk létrejöttét a Bausch Health Magyarország Kft. támogatta. A cikk tartalma a szerző saját szakmai eredményeit, tapasztalatait és önálló professzionális álláspontját tükrözi. A cikk semmilyen körülmények között nem tekinthető a Bausch Health Magyarország Kft. szakmai vagy egyéb tájékoztatásának, állásfoglalásának.