

Nem szteroid gyulladásgátlók 2015 – dilemmák és újdonságok

Herédi Emese dr.¹, Gaál János dr.^{1,2}

1 Debreceni Egyetem

2 Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet, Debrecen

A nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) a világ országai-ban a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek, melyeknek nemcsak az orvosi vényre való felírással kapcsolatos, hanem az attól független használata is egyre elterjedtebb. Az NSAID-ok nemcsak az akut és krónikus mozgásszervi fájdalom, hanem egyéb, fájdalommal járó tünetegyüttesek kezelésében (fogászati, fül-orr-gégészeti, nőgyógyászati, onkológiai, ideggyógyászati eredetű fájdalmak) egyaránt használatosak. Emellett bizonyos betegségek megelőzésében is széles körben használt gyógyszerekről van szó, amelyek kiterjedt használatával együtt jár a mellékhatások kialakulásának veszélye is. Ezen közleményben a szerzők áttekintik a leggyakoribb gastrointestinalis (GI) és mostanában többször értékelt cardiovascularis (CV) mellékhatásokkal kapcsolatos jelenleg aktuális szakmai állásfoglalást, illetve a gyógyszercsoporttal kapcsolatos újdonságokat, beleértve az új gyógyszercsoportokat és a nem reumatológiai indikációkat is.

KULCSSZAVAK: nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID), cardiovascularis mellékhatások

A nem szteroid gyulladásgátlók hatásmechanizmusa, lehetséges mellékhatásai

A nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) hatásmechanizmusának felfedezése Sir John Vane nevéhez fűződik, aki 1971-ben írta le, hogy ezen gyógyszercsoport hatása az úgynevezett ciklooxygenáz (COX) enzim gátlásán alapul [1]. A sejtmembrán foszfolipidjeiből részben fiziológiás stimulusok, részben különféle mutagének és proinflammatorikus citokinek által aktivált foszfolipáz-A2 és foszfolipáz-C arachidonsavat hasít le, amiből a COX enzim prosztaglandin-származékokat képez. Ezek a prosztaglandinok egyrészt olyan fiziológiás funkciókat látnak el, mint a gyomornyálkahártya védelme, a vérlemezke-aggregáció és a vese véráramlásának fenntartása, másrészt gyulladáskeltő hatásúak. Az NSAID-ok első közelítésben a COX enzim gátlásával a gyulladáskeltő prosztaglandinok 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, melyeket COX-1, COX-2 és COX-3 elnevezésekkel illettek [2, 3]. A COX-1 enzimet az alapvetően konstitutív, a legtöbb szervünkben állandóan jelen lévő enzimnek tekintették, melynek működése

NON-STEROID ANTIINFLAMMATORY DRUGS

Non-steroid antiinflammatory drugs (NSAIDs) are the most frequently applied drugs all over the world and their prescription and non-prescription use is getting more and more widespread. NSAIDs are widely used not only for treatment of both acute and chronic musculoskeletal pain but also for the treatment of other painful conditions (dental, oto-laryngological, gynecological, oncological, neurological pain). These drugs are also used in the prevention of certain diseases, so their frequent use leads to higher incidence of side effects. In this paper the authors review the present guidelines about gastrointestinal (GI) and cardiovascular (CV) side effects and the novelties arising in connection with these drugs including also the new NSAIDs and their non-rheumatological indications.

KEY WORDS: Non-Steroid Antiinflammatory Drugs (NSAIDs), Cardiovascular side effects

során kis mennyiségű, fiziológiás funkciók fenntartásához szükséges prosztaglandin termelődik. Ezzel szemben a COX-2 enzimet indukálható formának tartották, ami alapvetően nincs jelen a szövetekben, csak gyulladással stimulálható hatására képződik és nagy mennyiségű proinflammatorikus prosztaglandint termel, melyek a láz, a fájdalom és a gyulladással járó tünetek kialakításában játszanak szerepet. A COX-3 variáns lényegében a COX-1 enzim keret eltolódásos mutációjából származik, melynek elhanyagolható gyulladáskeltő hatása mellett jelentős szerepe van a fájdalom kialakulásában, és a paracetamol elsődleges központi idegrendszeri célpontja [4].

Ezek a korai elképzelések vezették a szelektíven a COX-2 enzimet gátló szerek kifejlesztésére irányuló törekvéseket, melyekkel ezen gondolatmenet szerint külön lehetett volna választani a COX-2 gátláson alapuló gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatást a COX-1-gátláson alapuló mellékhatásoktól. A modern gyógyszeripar egyik sikertörténetének tekinthető a magasan szelektív COX-2-gátlók, az úgynevezett coxibok kifejlesztése, 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 fájdalom-

* A közlemény megjelenését a Richter Gedeon Nyrt támogatta.

csillapító hatásért viszont a COX-2 enzim bénítása felel, a coxibok klinikai karrierje megállíthatatlanul felfelé ívelő tendenciát mutatott.

A 2000-ben publikált két leghíresebb gastrointestinalis (GI) végpontokra tervezett vizsgálat (a CLASS, majd a VIGOR study) mindegyike azt igazolta, hogy a celecoxib, illetve a rofecoxib adása mellett kedvezőbb a GI mellékhatásbeli rizikó, ez mind osteoarthritis, mind rheumatoid arthritises betegekben [5, 6] kimutatható volt. 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 [7].

A szelektív COX-2-gátlókkal kapcsolatos intenzív kutatások 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 vascularis simaizomsejtjeiben, az 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 vascularis simaizomsejtjeiben) [8]. 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 [9].

Azt is meg kell említenünk, hogy coxibok GI 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 gastrointestinalis biztonságosságát vizsgálva azt találta, hogy az NSAID-ok (beleértve a coxibokat is) sorba rendezhetők a gastrointestinalis 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 (I. táblázat) [10].

Ezen vizsgálatnak alapvetően az a jelentősége, hogy valós körülmények („real life settings”) között egészen más eredmények születhetnek az NSAID-ok gyomor- és bélrendszeri hatásait tekintve, mint amit a tudományos igénnyel tervezett és válogatott beteganyagokon végzett vizsgálatok eredményei mutatnak. Egy lépéssel továbbmenve, a coxibok egyértelműnek tűnő előnye a major GI események megítélésében is kissé más megvilágításba került a 2000-es évek közepén. Kiderült ugyanis, hogy a magas cardiovascularis (CV) rizikójú betegek esetén acetilszalicilsav prevencióra van szükség, aminek alkalmazása esetén már elvész a COX-2 szelektív szerek előnye a konvencionális NSAID-okkal szemben [5].

Mindezekon 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 (ezt COX-gátlás miatt fokozott 5-lipoxygenase 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 szelektívekkel azonos gyakoriságúak és súlyosságúak [14] voltak. A szelektív COX-2-gátlók szedésének elterjedésével egyre gyakrabban észleltek vérnyomás-emelkedést, erre több tanulmány is felhívta a figyelmet. Ezek közül különösen nagy jelentőségű volt a SUCCESS-VI és SUCCESS-VII vizsgálat, melyek mind a rofecoxib-, mind pedig a celecoxibszedő betegekben gyakrabban találtak szignifikáns vérnyomás emelkedést és alsó végtagi oedemát, ezek a hatások a rofecoxib esetén kifejezettebbek voltak [15, 16]. Egy másik, nagy beteganyagokon végzett tanulmány arra hívta fel a figyelmet, hogy mindkét coxib szedése fokozza a CV események (angina, miokardiális infarktusz, szívhalál) gyakoriságát [17]. A fent említett hatásért alapvetően a COX-2-gátlás kapcsán a vazodilatatív és vazokonstriktív impulzusok egyensúlyának megbomlását teszik felelőssé, ami a gyakorlatban a prostacyclin/thromboxán arány csökkenésében nyilvánul meg.

| Hatóanyag | RR: relatív rizikó | CI: konfidencia intervallum |
|-------------|--------------------|-----------------------------|
| aceclofenac | 1,43 | 0,65–3,15 |
| celecoxib | 1,45 | 1,17–1,81 |
| ibuprofen | 1,84 | 1,54–2,20 |
| rofecoxib | 2,32 | 1,89–2,86 |
| sulindac | 2,89 | 1,90–4,42 |
| diclofenac | 3,34 | 2,79–3,99 |
| meloxicam | 3,47 | 2,19–5,50 |
| nimesulid | 3,83 | 3,20–4,60 |
| ketoprofen | 3,92 | 2,70–5,69 |
| tenoxicam | 4,10 | 2,16–7,79 |
| naproxen | 4,10 | 3,22–5,23 |
| indometacin | 4,14 | 2,91–5,90 |
| diflunisal | 4,37 | 1,07–17,81 |
| piroxicam | 7,43 | 5,19–10,63 |
| ketorolac | 11,50 | 5,56–23,78 |

I. táblázat. Különböző NSAID-ok használatához kapcsolódó felső gastrointestinalis komplikációk relatív kockázata (95% CI) [10]

2004 végén újabb fejezet következett be a COX-2 szelektív szerek megítélésében. Már *Solomon* és *mt sai* kimutatták, hogy 30 napos rofecoxibszedés után megemelkedik az akut miokardiális infarktusz (AMI) és a frissen kialakult hypertonia gyakorisága [18]. 2005 márciusában publikálták az APPROVE vizsgálat előzetes eredményeit, ami a COX-2-gátlók megítélését alapjaiban változtatta meg. Ezen (egyébként a COX-2-gátlók colorectalis carcinomák megelőzésében játszott szerepét vizsgáló) tanulmányban 18 hónapos szedést követően emelkedni kezdett a CV és cerebrovaszkuláris események gyakorisága a COX-2-gátlókat szedő csoportban a placebóval kezeltékhez képest. 36 hónap elteltével a cardialis 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-i 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 thrombotikus 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, melyet a konvencionális NSAID-ok kedvezőtlen CV 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 CV események egyforma gyakorisággal fordultak elő [23, 24]. *Bhala* és *mt sai* kiterjedt metaanalízisükben ugyanakkor azt a következtetést is levonták, hogy a tartós és nagy dózisú NSAID-kezelés alkalmazása során fokozott CV rizikóra lehet számítani. Ennek mértéke 3 major CV esemény/1000 betegév, ugyanakkor az NSAID-adással összefüggő felső GI rizikó jelentősen megnőtt, a leggyakrabban használt szerek közül a diclofenac esetén 1,89-szeresére, a naproxen esetén 4,22-szeresére [25].

Dilemmák a NSAID-választásban

A napi gyakorlatot érintő dilemma a gastrointestinális és cardiovascularis 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 hoz-

ható összefüggésbe, a GI toxicitással kapcsolatos költségek pedig nagyságrendekkel gyakoribbak a cardiovascularis mellékhatások költségeinél. Friss irodalmi adatok szerint a 3 hónapot meghaladó NSAID-szedés melletti fekélygyakoriság elérheti akár a 30%-ot is, de rövidebb tartamú szedés mellett sem kisebb a GI mellékhatások összesített incidenciája [26, 27], illetve a NSAID-szedők gastrointestinális vérzéssel és perforációjával kapcsolatos mortalitása magasabb, mint a NSAID-ot nem szedőké [28]. Ezzel szemben a cardiovascularis 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 [19, 20]. Amint már említettük, a magas cardiovascularis rizikójú NSAID-szedő betegek profilaktikus ASA-kezelésének szükségessége nem kérdőjelezhető meg. Ugyanakkor ASA-kezelés mellett még a coxibok GI biztonságossága is erősen romlik, és ez a tendencia a hagyományos NSAID-ok esetében még inkább érvényesül [5]. Régóta ismert, és ma is fennálló adat, hogy ASA-szedés önmagában 2,6-szeresére növeli a gastrointestinális szövődmények kockázatát, és ezt az NSAID-szedés még tovább növeli (*II. táblázat*) [29].

A klinikumban leggyakoribb helyzet, hogy a GI és CV szempontból egyaránt veszélyeztetett populációk között jelentős átfedés van. Különösen kiemelkedő az idős, antikoaguláns-kezelést, esetleg ASA-profilaxist is kapó betegek kérdése, ahol savcsökkentő kezelésre is szükség lehet. Erre a célra jelenleg a legszélesebb körben elfogadott vélemény szerint a protonpumpa-gátlókat ajánlják, de ezen szerek sem veszélytelenek, hiszen ismert a csípőtáji törési rizikót fokozó hatásuk, emellett leállításkor problémás lehet a savtermelés rebound fokozódása miatt. Ennek ellenére időről időre felmerül a kérdés, hogy az egyes konvencionális NSAID-ok között van-e különbség a cardiovascularis biztonságosságát illetően? Egy több mint 20 évvel ezelőtti, *Pope* és *mt sai* által végzett

| | |
|---|----------------|
| Igen magas rizikójú betegek | relatív rizikó |
| szövődményes fekélybetegség az anamnézisben | 13,5 |
| Magas rizikójú betegek | |
| egyidejűleg több NSAID alkalmazása | 9,0 |
| magas dózisú NSAID | 7,0 |
| antikoaguláns-kezelés | 6,4 |
| szövődménymentes fekélybetegség az anamnézisben | 6,1 |
| kis dózisú ASA és NSAID egyidejű szedése | 5,6 |
| 65 év feletti életkor | 5,6 |
| antidepresszáns (SSRI) szedése | 3,6 |
| kis dózisú ASA-kezelés | 2,6 |
| kortikoszteroid szedése | 2,2 |
| Alacsony rizikójú betegek | |
| 65 évnél fiatalabb betegek, akik ASA-t, illetve NSAID-t nem szednek, és nem volt még fekélybetegségük | |

II. táblázat. Különböző kockázati tényezők és relatív kockázat a NSAID-asszociált fekélyes szövődmények kialakulására [29]

metaanalízisben több, gyakran használt NSAID hyper-toniát provokáló hatását hasonlították össze (indometacin, sulindac, naproxen, piroxicam, aspirin), és azt találták, hogy az indometacin és a naproxen rendelkezik a legkifejezettebb vérnyomásemelítő hatással [30]. A sokat emlegetett VIGOR tanulmány a rofecoxib esetében ugyan szignifikánsan magasabb AML-rizikót mutatott ki a naproxennel szemben, ez azonban nem jelenti azt, hogy a naproxennek (vagy bármely más NSAID-nak) kardioprotektív hatása lenne [6]. Ezt támasztja alá egy 2013-ban publikált, a francia farmakovigilancia adatbázist feldolgozó tanulmány, amely a leggyakrabban használt NSAID-okkal (aceclofenac, diclofenac, ketoprofen, meloxicam, naproxen, nimesulid, piroxicam, tenoxicam) kapcsolatban 2002–2006 között tett mellékhatás-bejelentéseket elemezte. Azt találta, hogy a cardiovascularis szempontból leginkább megbízhatónak az aceclofenac, meloxicam, nimesulid, piroxicam és tenoxicam bizonyult (nem volt cardiovascularis mellékhatás-bejelentés), míg a ketoprofen, a diclofenac és a naproxen esetében észleltek cardiovascularis mellékhatásokat [31]. Ennek a fontos kérdésnek a tisztázása céljából 2014-ben az FDA tanácsadó testülete is összeült, ahol az összes, eddig az NSAID-ok cardiovascularis mellékhatásairól rendelkezésre álló adatot áttekintettek [32]. Ennek alapján arra a következtetésre jutottak, hogy i) a jelenlegi adataink nem támasztják alá, hogy a thromboembóliás szövődmények rizikója a naproxen adása mellett kisebb lenne, mint más NSAID adása mellett; ii) a cardiovascularis események bekövetkezése és a NSAID-szedés elkezdése között nincs latenciaidő; iii) bizonyos betegcsoportok rizikója nagyobb a cardiovascularis eseményekre [27]. Ez a gyakorlat szempontjából azt jelenti, hogy mind az alapbetegség, mind az életkor, mind pedig a komorbiditások figyelembe veendő tényezők a gyógyszerválasztáskor.

Újdonságok

Nem mozgásszervi indikációk

A NSAID-ok alkalmazása bizonyos nem reumatológiai kórképekben (leginkább nőgyógyászati, fogászati, fül-orr-gégészeti, urológiai gyulladásokban, illetve a cardiovascularis kórképek prevenciójában) eddig sem volt ritkaságnak tekinthető, újabban azonban az indikációs területek köre egyre szélesedik.

Számos tanulmány igazolta, hogy a betegek többségénél az aspirin hatékony a cardiovascularis kórképek szekunder prevenciójában a vérzés rizikójának elfogadható határon belüli emelkedésével együtt. A szakma álláspontja azonban korántsem ennyire egységes az aspirin alkalmazásával kapcsolatban primer prevenció esetében, hiszen ez esetben a vérzéses és ischaemiás események rizikója már összemérhető egymással, emiatt biztonsággal csak a magas cardiovascularis rizikójú diabeteses és az igen nagy (>20% feletti) major cardiovascularis esemény rizikójú betegek kezelésére ajánlott [33].

Bizonyos heredodegeneratív neurológiai kórképekben kimutatható a COX enzimek fokozott aktivitása az érintett agyi/gerincvelői területeken, ebből kiindulva több tanulmány vizsgálta mind a COX-2 szelektív, mind pedig a konvencionális NSAID-ok terápiás és preventív alkalmazhatóságát ezen betegségekben. Egészen a legutóbbi időkig széles körben tartotta magát az az epidemiológiai vizsgálatokon alapuló nézet, hogy a NSAID-ok tartós szedése csökkenti az időskori demenciák kialakulásának esélyét, illetve késlelteti kialakulását [34]. Úgy tűnik azonban, hogy a kérdés tisztázása további vizsgálatokat igényel, hiszen egymásnak ellentmondó eredmények is gyakran jelentek meg ezzel kapcsolatban [35, 36]. Habár NSAID-okkal célzott vizsgálatokat eddig nem végeztek, epidemiológiai megfigyelések amellett szólnak, hogy a tartós NSAID-használat csökkenti a Parkinson-betegség kialakulásának valószínűségét is, egyes vizsgálatok akár 35%-os rizikócsökkenést is találtak [37, 38]. Amyotrophiás lateralsclerosis (ALS) állatmodellben a NSAID adása késlelteti a motoros funkciózavar kialakulását, és friss humán megfigyeléses adatok szólnak amellett is, hogy az aspirinhasználat csökkenti az ALS kialakulásának rizikóját [40]. A COX-2 enzimnek kulcsszerepe van az epilepsziás rohamok kialakulásakor azok korai fázisában, illetve a roham utáni gyulladás és hyperexcitabilitás kifejlődésében is. Ezen a megfigyelésen alapult több (részben sikeres) próbálkozás különféle COX-2 szelektivitású NSAID-ok alkalmazásával epilepsziás állatmodellekben, de a humán adatok egyelőre váratnak magukra [41]. Érdekes, a közelmúltban napvilágot látott adat, hogy a COX enzimek által mediált neuroinflammáció folyamatának szerepet tulajdonítanak bizonyos pszichózisok, leginkább a skizofrénia kialakulásában. Több tanulmány vizsgálta a NSAID-kezelés hatását skizofréniaiban, és az találták, hogy pl. a celecoxib, illetve az aspirin adjuvánsként jól kiegészíti a pszichotrop szerek kedvező hatását [42].

A modern világ társadalmában a növekvő életkorral együtt egyre jelentősebb halálozási tényezővé vált a daganatok okozta mortalitás. Több vizsgálat eredményei szólnak az aspirin tumorelles hatásáról, aminek alapja a COX enzimek irreverzibilis gátlása. Ismert, hogy COX enzimek (ezen belül leginkább a COX-2) által szintetizált prostaglandin-E2 antiapoptotikus és proangiogenetikus hatású, a COX-2 gátlása a foszfatidilinozitol-4,5-bisfoszfát 3-kináz alfa katalitikus egysége aktivitásának csökkenésével jár, ami antiapoptotikus hatású, illetve hogy az aspirin gátolja a tumorsejtek által indukált trombocita-aggregációt, ami az áttétképződésben játszik szerepet [43, 44]. Több munkacsoport hangsúlyozza az aspirinnek colorectalis tumorsejtek osztódásában szerepet játszó szignalizációs utakat gátló hatását [45]. Megfigyeléses és követéses, majd intervenció vizsgálatok tömege szól amellett, hogy a tartós aspirinszedés csökkenti a colorectalis daganatok rizikóját, javítja a már felfedezett daganatokkal kapcsolatos túlélést, és

csökkenti a kiújulás veszélyét [46–50]. Hasonló megfigyelések láttak napvilágot az aspirin és nonaspirin NSAID-ok preventív és túlélést javító hatásáról gyomor- és nyelőcsőrák [51, 52], emlőrák [53, 54], tüdőrák [55], prosztaták [56] és bizonyos hematológiai malignómák esetében is [57].

Friss adat, hogy a cataracta-műtétek utáni gyulladás és maculaedema jól kezelhető NSAID-okkal [58], az endoszkópos retrográd cholangio-pancreatográfia (ERCP) utáni pancreatitis-kezelésnek olcsó és hatékony módja a NSAID-ok alkalmazása [59].

Modern világunk egyik jellegzetessége a mobilitás, ezrek utaznak magas hegységi úti célok felé turistaként, rekreációs, vallási vagy munkavállalási okokból, ennél fogva az akután kialakuló hegyi betegség agyi oedemával vagy anélkül kialakuló formája egyre jelentősebb egészségügyi kihívást jelent. Számos vizsgálat adatai utalnak arra, hogy a hegyi betegség tünetei megelőzhetők, vagy legalábbis jelentősen csökkenthetők a különféle NSAID-ok preventív alkalmazásával, legtöbb adat az aspirin, naproxen, ibuprofen kedvező hatásáról számol be [60].

Szintén újdonságnak tekinthető, hogy újabb megfigyelések szerint a NSAID-ok, illetve az aspirin alkalmazása javíthatja a szeptikus állapotú betegek mortalitását [61], ezen megfigyeléseket azonban még tervezett vizsgálatoknak kell igazolniuk.

Új gyógyszercsoportok

A NSAID-ok gastrointestinális biztonságosságának javítására folyamatosan történnek kísérletek. Ilyen próbálkozásnak tekinthető az NO-felszabadító NSAID-ok (NO-NSAID) és a hidrogén-szulfid-felszabadító NSAID-ok kifejlesztése.

A NO-NSAID-ok gastroprotektív hatása azon alapul, hogy a gyógyszer bevitelét követően az abból felszabaduló NO fokozza a gastrointestinális nyálkahártya vérellátását, a nyák- és bikarbonátszekréción, fokozza az epithel-proliferációt és az angiogenezist, másrészt csökkenti a savtermelést, a leukocyták adherenciáját és citokin termelését. Az elmúlt 10 évben számos tradicionális NSAID-molekulához kapcsolak NO-donor részt (aspirin, diclofenac, naproxen, ibuprofen, indometacin), és az eddigi (részben állatkísérletes, részben humán) adatok kiváló, az anyavegyületnél kedvezőbb gastrointestinális tolerabilitást igazoltak megtartott gyulladáscsökkentő hatás mellett [62, 63]. A COX-2-gátlók NO-donorral való ellátása azon az elképzelésen alapult, hogy a felszabaduló NO kompenzálni képes az anyavegyület esetleges cardiovascularis mellékhatásait [64].

A hidrogén-szulfid (H₂S)-felszabadító NSAID-ok kialakítása hasonló elveken alapult, tekintve hogy a H₂S a NO-hoz hasonlóan hozzájárul a gastrointestinális mucosa integritásának megtartásához. Az eddigi eredmények biztatónak tűnnek, a H₂S-felszabadító diclofenac állatkísérletek szerint hatásában megegyezik az anyavegyülettel, de kevesebb GI mellékhatással bír [65].

Az arachidonsav anyagcsere-lipoxigenáz (LOX) enzim által képzett proinflammatorikus hatású metabolitjai a leukotriének (LT), melyeknek a gyulladásos arthropathiákban sem elhanyagolható a szerepe, de emellett károsítják a gyomornyálkahártyát, és a bronchusok simaizomzatának összehúzódásában is szerepet játszanak. A modern gyógyszerkutatás ezen hatásokat a kombinált, kettős hatású COX-LOX-gátlók kifejlesztésével próbálta meg kiküszöbölni. A kettős inhibitoroként kifejlesztett licofelon valószínűleg rövid időn belül be fog kerülni a terápiás fegyvertárunkba, hiszen multicentrikus vizsgálatok naproxennel összehasonlítva igazolták a licofelonnak nemcsak lényegesen kedvezőbb gastrointestinalis profilját, hanem a porcvesztés ütemét is csökkentő hatását is, megegyező gyulladásgátló hatás mellett [66].

Ezen új vegyületek napi gyakorlatba való bevezetése még várat magára, de a többfajta irányban is folyó gyógyszerészeti kutatások eredményeképpen különféle támadáspontú, eltérő hatásmechanizmusú, egyre biztonságosabb hatóanyagok állnak majd rendelkezésünkre.

Összefoglalás

A NSAID-ok adásakor az alapbetegség, a komorbiditások és az életkor a figyelembe veendő legfontosabb tényezők. Gyógyszerválasztáskor mind a gastrointestinalis, mind a cardiovascularis biztonságosság és rizikó egyaránt fontos tényező, de gyakorisága, morbiditásra és mortalitásra gyakorolt negatív hatása miatt a gastrointestinális rizikó nagyobb egészségügyi terhet jelent, amit a gyógyszerválasztáskor mindenképpen szem előtt kell tartanunk. A cardiovascularis biztonságosság szempontjából meggyőző bizonyíték egyik gyakran használt szer előnyét sem támasztja alá. A NSAID-ok nem mozgásszervi indikációk alapján való alkalmazása egyre gyakoribb, a legjelentősebb előrelépés a heredodegeneratív neurológiai és pszichiátriai kórképekben, valamint a daganatok kemopreveniójában várható. A NSAID-ok egyre elterjedtebb használata tovább növeli a potenciális mellékhatások kialakulásának esélyét, ezért nem lehet eléggé hangsúlyozni a CV és GI biztonságosság szempontjait. Eddigi adataink szerint az újabb, hazánkban is elérhető szerek közül az aceclofenac, meloxicam, nimesulid tartható mind gastrointestinális, mind cardiovascularis szempontból leginkább megbízhatónak. A kutatások tovább folynak az egyre biztonságosabb és hatékonyabb szerek kifejlesztésének irányában, (NO-felszabadító és a hidrogén-szulfid-felszabadító NSAID-ok, illetve a COX-LOX-gátlók).

Irodalom

- [1] Vane, J. R.: Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. *Nature New Biol* 1971, 231, 232–235.

- [2] Fletcher, B. S., Kujubu, D. A., Perrin, D. M., 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, S. A., Meade, E. A., DeWitt, D. L.: 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, S. S.: COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005, 72, 2, 85–87.
- [5] Silversein, F. E., Faich, G., Goldstein, J. L., 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Warner, T. D., Michell, J. A.: Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004, 18, 7, 790–804.
- [9] Wallace, J. L., 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.
- [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, C. J., Skelly, M. M.: Gastrointestinal safety of selective COX-2 inhibitors. *Curr Pharm Des* 2002, 8, 12, 1077–1089.
- [13] Teoh, N. C., Farrel, G. C.: Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Liver Dis* 2003, 7, 2, 401–413.
- [14] Eras, J., Perazella, M. A.: NSAIDs and the kidney revisited: are selective cyclooxygenase-2 inhibitors safe? *Am J Med Sci* 2001, 321, 3, 181–190.
- [15] Whelton, A., Fort, J. G., Puma, J. A., 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, J. B., Bello, A. E., 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, S. E., Topol, E. J.: Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001, 286, 954–959.
- [18] Solomon, D. H., Schneeweiss, S., Glynn, R. J., et al.: Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004, 109, 2068–2073.
- [19] Bresalier, R. S., Sandler, R. S., 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, S. D., McMurray, J. J., Pfeffer, M. A., 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, 17, 352, 11, 1071–1080.
- [21] Merck withdraws Vioxx; FDA issues public health advisory. *FDA Consum* 2004, 38, 11.
- [22] FDA announces changes affecting the marketing of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *FDA Consum* 2005, 39, 7.
- [23] Hermann, M., Ruschitzka, F.: Cardiovascular risk of cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Med* 2007, 39, 18–27.
- [24] Moore, R. A., Derry, S., McQuay, H. J.: Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskelet Disord* 2007, 3, 68, 73.
- [25] 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, 31, 382, 9894, 769–779.
- [26] Bjarnason, I.: Gastrointestinal safety of NSAIDs and over-the-counter analgesics. *Int J Clin Pract Suppl* 2013, 178, 37–42.
- [27] Mallen, S. R., Essex, M. N., Zhang, R.: Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin* 2011, 27, 1359–1366.
- [28] Straube, S., Tramèr, M. R., Moore, R. A., Derry, S., McQuay, H. J.: Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. *BMC Gastroenterol* 2009, 9, 41.
- [29] Herszényi L.: A nem szteroid gyulladáscsökkentő okozta gastropathia. *LAM* 2007, 17, 4–5, 275–280.
- [30] Pope, J. E., Anderson, J. J., Felson, D. T.: A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993, 153, 477–484.
- [31] Lapeyre-Mestre, M., Grolleau, S., Montastruc, J. L.: 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.
- [32] Bello, A. E., Holt, R. J.: Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical implications. *Drug Saf* 2014, 37, 11, 897–902.
- [33] Halvorsen, S., Andreotti, F., Berg, J. M., et al.: Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention. A position paper of the European Society of Cardiology Working Group on thrombosis *J Am Coll Cardiol* 2014, 64, 319–327.
- [34] Szekely, C. A., Zandi, P. P.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease: the

- epidemiological evidence. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010, 9, 132–139.
- [35] Szekely, C. A., Breitner, J. C., Fitzpatrick, A. L., et al.: NSAID use and dementia risk in the Cardiovascular Health Study: role of APOE and NSAID type. *Neurology* 2008, 70, 17–24.
- [36] Martin, B. K., Szekely, C. A., Brandt, J., et al.: Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. *Arch Neurol* 2008, 65, 896–905.
- [37] Chen, H., Zhang, S. M., Hernan, M. A.: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006, 60, 1059–1064.
- [38] Chen, H., Jacobs, E., Schwarzschild, M. A.: Nonsteroidal antiinflammatory drug use and the risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005, 58, 963–967.
- [39] Samii, A., Etrinan, M., Wiens, M. O., Jafari, S.: NSAID use and the risk of Parkinson's disease systematic review and meta-analysis of observational studies. *Drug Aging* 2009, 26, 769–779.
- [40] Tsai, C. P., Lin, F. C., Lee, J. K-W., Lee, C. T-C.: Aspirin Use Associated With Amyotrophic Lateral Sclerosis: a Total Population-Based Case-Control Study. *J Epidemiol* 2015, 25, 172–177.
- [41] Rojas, A., Jiang, J., Ganesh, T., et al.: Cyclooxygenase-2 in epilepsy *Epilepsia* 2014, 55, 17–25.
- [42] Keller, W. R., Kum, L. M., Wehring, H. J., et al.: A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia *J Psychopharmacol* 2013, 27, 337–342.
- [43] Reader, J., Holt, D., Fulton, A.: Prostaglandin E2 EP receptors as therapeutic targets in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2011, 30, 449–463.
- [44] Liao, X., Lochhead, P., Nishihara, R., et al.: Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med* 2012, 367, 1596–1606.
- [45] Din, F. V., Valanciute, A., Houde, V. P., et al.: Aspirin inhibits mTOR signaling, activates AMP-activated protein kinase, and induces autophagy in colorectal cancer cells. *Gastroenterology* 2012, 142, 1504–1515.
- [46] Ye, X., Fu, J., Yang, Y., Chen, S.: Dose-risk and duration-risk relationships between aspirin and colorectal cancer: a meta-analysis of published cohort studies. *PLoS One* 2013, 8, e57578.
- [47] Lin, C. C., Lai, M. S., Shau, W. Y.: Can aspirin reduce the risk of colorectal cancer in people with diabetes? A population-based cohort study. *Diabet Med.* 2015, 32, 324–331.
- [48] McCowan, C., Munro, A. J., Donnan, P. T., et al.: Use of aspirin post-diagnosis in a cohort of patients with colorectal cancer and its association with all-cause and colorectal cancer specific mortality. *Eur J Cancer* 2013, 49, 1049–1057.
- [49] Li, P., Wu, H., Zhang, H., et al.: Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival: a meta-analysis. *Gut* 2014, 0, 1–7.
- [50] Ishikawa, H., Mutoh, M., Suzuki, S., et al.: The preventive effects of low-dose enteric-coated aspirin tablets on the development of colorectal tumours in Asian patients: a randomised trial. *Gut* 2014, 63, 1755–1759.
- [51] Ye, X., Fu, J., Yang, Y., Gao, Y., et al.: Frequency-risk and duration-risk relationships between aspirin use and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2013, 8, e71522.
- [52] Lindblad, M., Lagergren, J., García-Rodríguez, L. A.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14, 444–450.
- [53] Luo, T., Yan, H. M., He, P., et al.: Aspirin use and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012, 131, 581–587.
- [54] Fraser, D. M., Sullivan, F. M., Thompson, A. M., et al.: Aspirin use and survival after the diagnosis of breast cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2014, 111, 623–627.
- [55] McCormack, V. A., Hung, R. J., Brenner, D. R., et al.: Aspirin and NSAID use and lung cancer risk: a pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Cancer Causes Control* 2011, 22, 1709–1720.
- [56] Huang, T. B., Yan, Y., Guo, Z. F., et al.: Aspirin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 24 epidemiologic studies. *Int Urol Nephrol* 2014, 46, 1715–1728.
- [57] Chang, E. T., Zheng, T., Weir, E. G., et al.: Aspirin and the risk of Hodgkin's lymphoma in a population-based case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96, 305–315.
- [58] Kessel, L., Tendal, B., Jørgensen, K. J., et al.: Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops. *Ophthalmology* 2014, 121, 1915–1924.
- [59] Sheikh, I., Fontenot, E., Waghray, N., et al.: The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis JOP. *J Pancreas* 2014, 15, 219–224.
- [60] Pandit, A., Karmacharya, P., Pathak, R., Giri, S., Aryal, M. R.: Efficacy of NSAIDs for the prevention of acute mountain sickness: a systematic review and meta-analysis *JCHIMP* 2014, 29, 4, 4.
- [61] Sossdorf, M., Otto, G. P., Boettel, J., Winning, J., Lösche, W.: Benefit of low-dose aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs in septic patients. *Critical Care* 2013, 17, 402–403.
- [62] Elliott, S. N., McKnight, W., Cirino, G., Wallace, J. L.: A nitric oxide-releasing nonsteroidal antiinflammatory drug accelerates gastric ulcer healing in rats. *Gastroenterology* 1995, 109, 524–530.
- [63] Jonzon, B., Bjarnason, I., Hawkey, C.: The CINOD, AZD3582, exhibits an improved gastrointestinal safety profile compared with naproxen in healthy volunteers. *Inflammopharmacology*, 2003, 11, 437–444.
- [64] Chegaev, K., Lazzarato, L., Tosco, P.: NO-Donor COX-2 Inhibitors. New Nitrooxy-Substituted 1,5-Diarylimidazoles Endowed with COX-2 Inhibitory and Vasodilator Properties. *J Med Chem* 2007, 50, 1449–1457.
- [65] Wallace, J. L., Caliendo, G., Santagada, V., Cirino, G., Fiorucci, S.: Gastrointestinal safety and antiinflammatory effects of a hydrogen sulfide-releasing diclofenac derivative in the rat. *Gastroenterology* 2007, 132, 261–271.
- [66] Raynauld, J. P., Martel-Pelletier, J., Bias, P., et al.: Protective effects of licoferone, a 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibitor, versus naproxen on cartilage loss in knee osteoarthritis: A first multicentre clinical trial using quantitative MRI. *Ann Rheum Dis* 2009, 68, 938–947.

Levezés: Gaál János dr. Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet 4031 Debrecen, Bartók Béla u. 2–26.