

TÉVHITEK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEK ÉS AZOK KEZELÉSE KAPCSÁN

Groák Péter dr.¹, Gaál János dr.^{1,2},
Surányi Péter dr.¹

¹Debreceni Egyetem,
Kenézy Egyetemi Kórház,
²Debreceni Egyetem Klinikai Központ,
Belgyógyászati Intézet
Debrecen



O L O H U

A cikk online változata
megtalálható a
www.olo.hu weboldalon.

Van néhány olyan reumatológiai kórkép, amelynek kezelése kapcsán gyakran nem ért egyet a reumatológus és a beteggel foglalkozó más szakorvos, vagy éppen a háziorvos. Az egyre gyakrabban diagnosztizált kötőszöveti, gyulladáscsökkentő betegségek, oszteoporózis, egyre több és összetettebb hatású gyógyszeres kezelést tesz szükségessé, emiatt természetesen az esetleges mellékhatások és gyógyszerköcsönhatások gyakorisága is nő. Mindazonáltal az olyan régóta ismert és gyakran használt gyógyszerek rendelésénél is tapasztalunk más, nem reumatológus kollégák részéről ellenvéleményeket, mint a kortikoszteroidok vagy a tramadol.

Ezen viták közös nevezőre hozása végett szeretnénk néhány általános félreértést tisztázni, illetve az ezekkel kapcsolatos legújabb eredményeket ismertetni, elősegítve ezzel a kollégák közti kommunikációt és a reumatológus által rendelt gyógyszeres kezelés megértését. A dolgozat nem reumatológusoknak, hanem főként a társszakmák szakorvosainak, egyéb szakorvosoknak és elsősorban is a háziorvos kollégáknak szól, akiket a reumatológiai kezelés alatt álló beteg felkereshet, illetve, akiknél akut esetben, mint első ellátónál jelentkezhet.

BISZFOSZFONÁTOK ÉS ÁLLKAPICS-NEKRÓZIS (ONJ)

Egyre gyakrabban fordul elő, ma már szinte heti gyakorisággal látunk olyat, hogy a fogorvos kollégák nem végeznek el bizonyos beavatkozásokat, ha a beteg az oszteoporózis kezelésére leggyakrabban használt és igen hatékony biszfoszfonát készítményt használ.

Ismert fogalom a biszfoszfonát által okozott állkapocs-nekrózis (ONJ, BRONJ), illetve az újabban javasolt némenklatúra szerint gyógyszer (nem csak biszfoszfonát okozza!) okozta állkapocs-nekrózis (MRONJ). Irodalmi adatok szerint minimális annak az esélye, hogy az oszteoporózis kezelésére használt kis dózisú biszfoszfonát emelje az invazív (extrakció, gyökérkezelés) fogászati beavatkozást követő állkapocs-nekrózis előfordulásának gyakorisá-

gát. Oszteoporózisban adott orális alendronat esetén például 0,7 eset/100 000 kezelés ennek a valószínűsége (1). Gondoljunk csak bele, hogy Magyarországon (sajnos) összesen nem részesül 100 000 beteg specifikus antiporotikus kezelésben! Az onkológiai indikációval, nagyobb (akár 10-szeres) dózisban, intravénásan adott biszfoszfonátok esetén viszont akár 500-szoros a valószínűség ONJ kialakulására (zolendronat, pamidronat). Másrészről a terápiás időtartam is lényeges, 3,5-4 év az a határ, ami alatt igen kicsi ennek a valószínűsége. Emellett, többek között, lényeges szempont még a szájhigiéne (dohányzás is!), az életkor, a társbetegségek (oszteoporózis, amely önmagában is hajlamosít ONJ-re, gyulladáscsökkentő betegségek [rheumatoid arthritis], diabétesz, anémia, egyéb egyidejűleg fennálló fogászati betegség, malignus alapterbetegség), a szájszöveti beavatkozás invazivitása, illetve egyéb

gyógyszerek, mint a kortikoszteroid, denosumab (2). Az is kijelenthető, hogy a csontbonthatási markerek (CTX) nem alkalmazhatóak ONJ kialakulási valószínűségének becslésére. Kialakult ONJ esetén azonban a gyógyulást a biszfoszfonát tartós elhagyása elősegíti. Összességében már született magyar konszenzus is a biszfoszfonátot használó betegek fogorvosi ellátásáról, amelyben nem javasolják a gyógyszer elhagyását fogorvosi beavatkozás előtt (3).

KORTIKOSZTEROIDOK ÉS ELHAGYÁSUK

A kortikoszteroidok a leghatásosabb gyulladáscsökkentő gyógyszerek. A reumatológus általában csak a legsúlyosabb, más kezelésre nem reagáló esetekben használja, illetve úgynevezett bridging, áthidaló kezelésként, amikor az alapbetegségre ható bázisterápiás szer még nem fejt ki maximális hatását, tehát eleve rövidebb távú, átmeneti kezelést tervezünk. Emellett vannak olyan betegségek (polymyalgia rheumatica, sarcoidosis), amikor a szteroidterápia az egyedüli hatékony gyógymód.

A kortikoszteroidok mellékhatásai dóziszfüggőek, napi 5 mg prednisolon (illetve ekvivalens dózis) esetén, illetve 4 gramm összdózisig ezek a mellékhatások a haszon/kockázat arány figyelembe vételével megengedhetőek. Másik, még ennél is súlyosabb probléma, amikor a szteroidot használó beteg egyéb, általában súlyos betegség miatt fekvőbeteg-gyógyintézetbe került és ott az aktuális betegségére hivatkozva (pl. bakteriális infekció, gasztrointesztinális vérzés) azonnal elhagyják a szteroidterápiát. Tankönyvi adat, hogy ilyen esetekben nem, hogy elhagyni, hanem adott esetben emelni kell a szteroid dózisát, az akut betegség okozta stresszhatás miatt ugyanis a szervezetnek nagyobb a szteroidigénye (4). Másrészről a hosszabb ideje használt 5 mg, vagy annál nagyobb dózisú prednisolon (ekvivalens) terápiát nem szabad egyik napról a másikra hirtelen elhagyni a kezelés következtében kialakuló mellékvesekéreg-elégtelenség miatt sem! Bár nincs általánosan elfogadott szabály a kortikoszteroid csökkentésére/elhagyására, érdemes úgy eljárni, hogy napi 20 mg alatti prednisolon (illetve ekvivalens) dózis esetén heti 1-3 mg/nap, ennél nagyobb adag esetén heti 5-10 mg/nap dózisú csökkentést alkalmazzunk (4).

TRAMADOL ÉS DEPENDENCIA

Már Arisztotelész ezt írta: „... az orvos kötelessége, hogy a beteg szenvedését, fájdalmát enyhítse”. Amennyiben hagyományos fájdalomcsillapítókkal (paracetamol, metamizol), nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID) nem tudjuk a beteg fájdalmát csökkenteni, kénytelenek vagyunk opioidtartalmú gyógyszereket alkalmazni akár nem daganatos eredetű fájdalmak esetében is. A minor opioidok közül a reumatológus szinte kizárólag a tramadolt használja, amelynek alkalmazási előiratában a maximális dózis napi 400 mg. Hozzáteszem, hogy sajnos még a reumatológusok is sokszor aluldozírozzák a tramadolt, teszik ezt részben azért is, mert az egyre jobban terjedő fix kombinációjú gyógyszerek esetében a tramadol tartalom alacsony. Emellett él az a beidegződés, hogy a beteg tramadolfüggővé válik. Természetesen egy opioid receptoron ható gyógyszer esetében ez nem zárható ki, de részben az anamnesztikus adatok, részben a megfelelő beteg felügyelet mellett ennek kockázata minimalizálható.

Egy összehasonlító vizsgálatban nem találtak szignifikáns különbséget NSAID-ok és tramadol esetén a gyógyszerfüggőség kialakulásában (5).

Amennyiben tehát az említett fájdalomcsillapítók önmagukban vagy kombinációban nem elégségesek, vagy velük szemben ellenjavallat áll fenn, merjük a tramadolt megfelelő dózisban adni, természetesen a körülmények figyelembe vételével (egyéb központi idegrendszerre ható gyógyszerek, drog- vagy alkoholabúzus az anamnézisben, pszichiátriai betegség), a beteg szoros felügyelete mellett.

KÖSZVÉNY, HYPERURIKAEMIA, COLCHICIN, ALLOPURINOL

A köszvény olyan ízületi gyulladással járó anyagcsere-megbetegedés, ahol az ízületi gyulladást az ízületben vagy annak környezetében kicsapódó urát (húgysav) kristályok okozzák és a későbbiekben – a szövetekben lerakódó urát kristályok miatt – tófusz-képződéssel jár. A hyperurikaemia tehát önmagában még nem köszvény és köszvényes betegben, különösen akut ízületi gyulladás (köszvényes roham) esetén pedig, nem mindig van hyperurikaemia.

A köszvény diagnózisa biztosan csak az ízületi punctatum polarizációs mikroszkópos vizsgálatával mondható ki, amennyiben abban tú

alakú, negatív kettős törésű kristályok (urát kristályok) láthatóak. Lehetőség van az úgynevezett száraz punkcióra is, amikor a korábban már érintett, de aktuálisan tünetmentes I. metatarsophalangealis ízületet pungáljuk meg. Újabban már kettős energiájú CT-vizsgálattal is láthatóvá tehetőek ezek a kristályok, akár invazív beavatkozás nélkül is. A típusos köszvényes roham általában monartikuláris, ezért differenciáldiagnosztikai szempontból figyelembe kell venni egyéb monarthritist okozó betegségeket is, különös tekintettel a klinikailag nagyon hasonló (piros-, meleg-, duzzadt ízület; láz) és akár életet veszélyeztető kimenetellel is fenyegető bakteriális ízületi gyulladást.

A köszvényes roham, akut ízületi gyulladás kezelését akár háziorvos vagy más szakorvos (belgyógyász, traumatológus, ortopéd) is végezheti: nem nagy dózisú (!), napi 2-3×0,5 mg colchicin, vagy bármilyen teljes dózisban adott NSAID; helyi kezelés, borogatás, hűtés, nyugalom mellett. (Természetesen, ha ez a kezelés nem elegendő a további teendőket már reumatológus szakorvos végezze [szisztémás vagy lokális szteroid adása, punkció, biológiai terápia stb.]). Az akut gyulladást követően fenntartó, roham megelőző adagban adunk colchicint (napi 1-2×0,5 mg), vagy kisebb (fél) dozisú NSAID-ot 3-6 hónapig. Másik kérdés a hyperurikaemia kezelése. 420 $\mu\text{mol/l}$ szérumban húgysavszint felett az oldott urát kristály kicsapódásra hajlamosabbá válik. Ez tehát az az érték, ami alatt a szérumban tartani kell. Gyakorlatilag kardiovaszkuláris és anyagcsere-rizikó megfontolásokból 360 $\mu\text{mol/l}$ alatti szintet célozzunk meg általában köszvényes betegnél és 300 $\mu\text{mol/l}$ alattit idült, tófuszos köszvényben (6). Ezt a célt első körben allopurinollal kell elérnünk, amely egy, a húgysav-szintézisét gátló gyógyszer. (Húgysavürítést fokozó gyógyszer jelenleg Magyarországon nincs forgalomban.) A gyógyszert a szérumban húgysavszinttől függően fokozatosan kell feltitrálni akár napi 900 mg (!) összdózisig a vesefunkció és a mellékhatások monitorozása mellett. Az allopurinol adagolása a roham lezajlását követően megkezdhető és hosszú távon, akár életfogytig folytatható – kivétel természetesen bizonyos szekunder esetek –, hasonlóan a hipertónia vagy a diabétesz kezeléséhez. Roham alatt az allopurinolt (de egyéb húgysavszintet befolyásoló gyógyszert sem) nem szabad elhagyni és adagját lehetőség szerint csak a rohamot követően változtassuk. Amennyiben a napi 900 mg allopurinol mellett sem sikerült a szérumban

húgysavszintet a fent említett értékek alá csökkenteni, vesefunkció-beszűkülés, vagy egyéb mellékhatás jelentkezik, úgy a beteget a további gyógyszeres kezelés elbírálása céljából reumatológus szakorvoshoz kell irányítani (febuxostat, urikáz stb.). A közeljövőben hazánkban is meg fognak jelenni az úgynevezett célzott renális urát-transzporter-gátlók (pl. lesinurad), amelyek a nem megfelelően kontrollált húgysavszint esetén az említett xantin-oxidáz-gátlókkal (allopurinol, febuxostat) kombinálhatóak.

ORÁLIS ANTIKOAGULÁNSOK ÉS NSAID-OK

Az orális antikoagulánsok (OAC) újabban két fő csoportra oszthatóak: a korábban is használt K-vitamin-antagonistákra (warfarin, kumarin) és az új típusú orális antikoagulánsokra (NOAC vagy DOAC: direkt Xa faktor gátló rivaroxaban és apixaban, direkt trombin gátló dabigatran). A kettő közötti óriási különbség, hogy a NOAC adagolását nem kell monitorozni. Ezek a gyógyszerek önmagukban is emelik a klinikailag jelentős vérzések előfordulását, amelyet NSAID-dal való kombinálásuk még fokoz (7).

Mit tegyünk tehát abban az esetben, ha az antikoagulánsot használó betegnek mindenképpen NSAID-ra van szüksége (pl. gyulladássos reumatológiai betegségek). Először is adjuk az NSAID-ot a lehető legrövidebb ideig a legkisebb hatékony dózisban. (Megjegyzendő, hogy az idézett cikk szerint a vérzés rizikója rövidtávú kezelés esetén is fennáll, hasonlóan a hosszú távú kezeléshez!) Rövid 7-14 napos NSAID-kezelés esetén a kezelés 4-5. napján soron kívül nézzünk INR-t. Másodszor ilyen esetekben adjunk 2-es típusú hisztaminreceptor (H₂)-blokkolót: egyéb rizikófaktor hiányában szokványos dózisban, plusz rizikófaktor esetén emelt dózisban. (H₂-blokkoló vagy protonpumpa-gátló (PPI) adásáról ezekben az esetekben jelenleg megoszlanak a vélemények.) Harmadszor, ha hosszú távú kezelésre lesz szükség (pl. spondylarthropathia), a K-vitamin-antagonista aktivitását (INR) eleinte határozzuk meg gyakrabban és az NSAID adása mellett állítsuk be a szükséges terápiás szintet. Ezekben az esetekben talán jobb lenne a monitorozható K-vitamin-antagonista adása NOAC helyett és az INR-t a terápiás tartomány alsó-középső harmadában lenne célszerű tartani. Ilyen esetekben javasolt PPI-vel is kiegészíteni a kezelést.

COX-1 VAGY COX-2-GÁTLÁS?

Korábban úgy gondoltuk, hogy a ciklooxygenáz-1 enzim (COX-1, konstitucionális, több szervben, szövetben folyamatosan jelen van) gátlása elsősorban gasztrointesztinális (GI), míg a ciklooxygenáz-2 (COX-2, indukálható, főként a gyulladáshoz szövetekben van jelen) gátlása elsősorban kardiovaszkuláris (CV) mellékhatásokkal jár. Ez a dogma az utóbbi időben megdőlni látszik. Egy több mint 30 éves periódus retrospektív áttekintése azt igazolta, hogy a valós életben nem lehet különbséget tenni a COX-1- és COX-2-gátlók GI mellékhatásai között. Más vizsgálatok ugyanezt igazolták a CV rizikó emelkedése szempontjából is (8).

Sok félreértés adódik a NSAID-ok orális és parenterális/per anális adagolásából is. Bár a NSAID-oknak valóban van helyi, közvetlen a gyomor-nyálkahártyán kifejtett káros hatása, ez a mellékhatásoknak csak a 10-20 százalékáért felelős és enyhébb szövődeményeket (felületes erózió, petechia) okoz. A 80-90 százaléknál felelős és súlyos következményekkel járó (vérzés, perforáció) hatás szisztémás eredetű, tehát független a bevitel módjától, a gyógyszerformától (9). A kúpban adott NSAID (legtöbbször indometacin) tehát ugyan úgy veszélyes, mint az intramuszkulárisan vagy per os adagolt gyógyszer.

Összességében azt mondhatjuk, hogy NSAID-használat és emelkedett GI-rizikóval rendelkező betegeknél, rövidre tervezett NSAID-kezelés és egy kockázati tényező esetén szokványos-, egynél több GI-rizikó esetén emelt dózisu H₂-blokkolót, hosszabb távra tervezett NSAID-terápia esetén pedig protonpompagátlót adjunk (10). Másrészt a már korábban megkezdett acetilszalicilsav (vagy egyéb tromboitaaggregáció-gátló) terápiát folytatni kell és ilyenkor egyéb GI-rizikó hiányában is – a kezelés tervezett hosszától függően – H₂-blokkoló/PPI kiegészítés szükséges.

TERHESSÉG, SZOPTATÁS ÉS A REUMATOLÓGIAI GYÓGYSZEREK

Sok gyulladáshoz vezető betegségben szenvedő nőbeteg fogamzóképes korú, sokan közülük még gyermekvállalás előtt állnak. Ezeknek a betegeknek jogos igényük, hogy teherbe tudjanak esni. Ehhez egyrészt a betegségüknek alacsony aktivitásúnak/remisszióban lévőnek kell lennie, másrészt azt is – jogosan – elvárják, hogy azok a gyógyszerek, amelyekkel ezt az állapotot elértük, a magzatra ne legyenek

veszélyesek. Szerencsére az eltelt idővel egyre növekvő tapasztalatok azt mutatják, hogy néhány kivételtől eltekintve a legtöbb, a reumatológiában használt gyógyszer alkalmazható a terhesség teljes ideje alatt, vagy legalábbis annak nagyobbik részében.

Először is tudnunk kell, hogy a néhány sejtes embrió a minden vagy semmi elvén „működik”: ha valamilyen potenciálisan káros behatás éri, vagy elhal (az illető ilyenkor észre sem veszi, hogy teherbe esett, legfeljebb azt, hogy a menstruációja késik), vagy különösebb sérülés nélkül tovább fejlődik. A legkritikusabb időszak az ezt követő organogenezis időszaka (3-8. hét), majd a szervek, végtagok kifejlődését követően ismét kisebb a károsodás lehetősége. A cyclophosphamid bizonyítottan teratogén hatású, terhesség tervezése előtt 6 hónappal el kell hagyni. Ráadásul spermatotoxikus is, tehát a férfi beteg nemző képességére is negatív hatással van. Szoptatás alatt sem alkalmazható. Ezen kívül az antireumatikus gyógyszerek közül a leflunomid (terhesség előtt 6 hónappal elhagyandó és kolesztiraminnal kimosás szükséges, ellenkező esetben 2 év a kiürülési idő!), a methotrexat (terhesség előtt 3 hónappal elhagyandó), a mycophenolat-mofetil (6 héttel a terhesség előtt elhagyandó) és a COX-2-gátló NSAID-ok nem alkalmazhatóak a terhesség teljes ideje és szoptatás alatt sem. Kivételek az alól a celecoxib, amely szoptatás idején adható. A hagyományos fájdalomcsillapítók közül a paracetamol és a tramadol a terhesség teljes ideje és a szoptatás alatt is alkalmazható. A metamizol viszont csak a középső trimeszterben használható és szoptatás alatt sem ajánlott. A hagyományos (nem COX-2 szelektív) NSAID-ok az első két trimeszterben használhatóak, a harmadik trimeszterben, főként a 32. héttől ellenjavalltak. Szoptatás alatt a rövid hatástartamú készítmények javasolhatóak inkább (ibuprofen, diclofenac), amelyet a szoptatás megkezdésekor célszerű bevenni, így az aktuális szoptatáskor még nincs a szérumban, a következő szoptatásig pedig nagyrészt kiürül a szervezetből. Kortikoszteroid a terhesség és a szoptatás időtartama alatt végig alkalmazható. A bázisterápiás és immunszuppresszív szerek közül a hidroxichloroquin, a chloroquin (Magyarországon ez van forgalomban), a szulfasalazin és az azathioprin a terhesség és szoptatás teljes ideje alatt alkalmazható. A ciclosporin és a tacrolimus a fogantatás környékén nem okoz problémát, a terhesség további részében a gyógyszer szérumszintjének ellenőrzése mellett adható, illetve szoptatás alatt is használható. A colchicin a terhesség teljes

időtartama alatt (maximum napi 1 mg-os dózisban) és szoptatás idején is alkalmazható. A célzott (szintetikus és biológiai) terápiás készítményeket speciális szakrendelésen rendeljük, ezekkel kapcsolatban a tapasztalatgyűjtés folyamatban van. Annyi összegzésképpen elmondható, hogy a TNF α -gátlók az első két trimeszterben adhatóak. A certolizumab és az etanercept nem, illetve csak korlátozottan jut át a placentán, így ezek a gyógyszerek valószínűleg a terhesség végéig adhatóak, de további adatgyűjtés szükséges, mindenesetre preferálandóak. Az infliximab, adalimumab, etanercept és certolizumab az anyatejbe sem vagy csak korlátozottan jut át, szoptatáskor használhatóak. A más hatásmechanizmusú biológiai készítményekről és a célzott szintetikus betegségmódosító gyógyszerekről (JAK-inhibitorok: tofacitinib, baricitinib) egyelőre nincs megfelelő mennyiségű információ, ezek használata összességében egyelőre kerülendő terhesség és szoptatás idején (kivéve bizonyos kivételes esetekben az anakinra és a rituximab) (11, 12). Bár az antiporotikus gyógyszerek döntően nem a családtervezés időszakában használatosak, bizonyos esetekben, illetve másodlagos oszteoporózis esetén korábbi alkalmazásuk is szükségessé válhat. A biszfoszfonátok nem alkalmazhatóak terhesség alatt, sőt előtte 6 hónappal elhagyandóak. A denosumabot nem vizsgálták terhesség alatt, a teriparatid és a raloxifen pedig ellenjavallt, hasonlóan a már alig használt lazac calcitoninhoz. Kalcium- és D-vitamin-szubsztitúció értelem szerűen terhesség és szoptatás alatt is alkalmazható, sőt alkalmazandó. Szerencsére szintén nem a fogamzóképes korú nők csoportját érintő probléma a hyperuri-

kaemia és a köszvény. Sem az allopurinolról, sem a febuxostatról nincsen kellő mennyiségű adat terhesség és szoptatás idején. Az allopurinol a terhesség alatt a haszon/kockázat arány értékelésével alkalmazható, a febuxostat alkalmazása ellenjavallt, illetve szoptatás alatt egyik gyógyszer használata sem javasolt. Az említett gyógyszerek alkalmazási előírata sok esetben eltér a fentiekben vázoltakhoz képest. Ennek oka részben az alkalmazási előiratok rugalmatlansága, részben a gyógyszer-gyártók félelme az esetleges mellékhatásoktól és azok jogi következményeitől. Az idővel szerzett tapasztalatok azonban megmutatják egy adott gyógyszer biztonságosságát és nekünk, orvosoknak a betegek érdekében tovább kell lépünk ezek ismeretében. Gondoljunk csak például az off-label alkalmazott kezelésekre, amelyek olykor hatékonyabbak az elfogadott, konvencionális terápiáknál.

KÖVETKEZTETÉSEK

Tudom, hogy a mai rohanó világban nem egyszerű dolog, de ha két orvos kolléga személyesen, akár telefonon tudna a fentiekhez hasonló esetekben konzultálni, a beteg kezelése is sokkal gördülékenyebb lenne. Személyes megbeszélés során tisztázható a másik orvos félelme, kezeléssel kapcsolatos egyéb kérdése, véleménye, és akár az eredeti gyógyszerelést elrendelő orvos (jelen esetben a reumatológus) is azonnal tudna a beteg gyógyszerelésével kapcsolatos tanácsot adni (pl. a gyógyszer adagjának csökkentése, de nem elhagyása!), a felesleges előjegyzési körök és elmaradó/kimaradó gyógyszeres kezelés helyett.

IRODALOM

1. Khan AA, Sandor GK, Dore E, et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2009; 36(3): 478–90.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(10): 1938–56.
3. Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Társaság kezdeményezésére, a Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége: A biszfoszfonátok által indukált állcsont oszteonekrózisok megelőzése és kezelése. *Fogorvosi Szemle* 2014; 107(3).
4. Nagy Gy. A glükokortikoidok mellékhatásai, in: Szekanez Z, szerk. *Reumatológiai gyógyszeres terápia*. Budapest: Medicina; 2009. p. 56–60.
5. Adams EH, Breiner S, Cicero TJ, et al. A comparison of the abuse liability of tramadol, NSAIDs, and hydrocodone in patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31(5): 465–76.
6. Szekanez Z. Köszvény – újabb nemzetközi ajánlások. *Magyar Reumatológia* 2016; 57(4): 197–206.
7. Davidson BL, Verheijen S, Lensing AW, et al. Bleeding Risk of Patients With Acute Venous Thromboembolism Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs or Aspirin. *JAMA Intern Med* 2014; 174(6): 947–953.
8. Gaál J. Nem szteroid gyulladásgátlók gasztrointesztinális és kardiovaszkuláris mellékhatásai: számít a COX-2-szelektivitás? *Orvostovábbképző Szemle* 2017; 24(9): 55–59.
9. Tulassay Zs. A NSAID-ok okozta károsodás. in: Gömör B, szerk. *Nem szteroid gyulladásgátlók*. Budapest: Springer; 1997. p. 106–107.
10. Tuskey E, Peura D. The use of H2 antagonists in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(Suppl 3): S6.
11. Hittner Gy, Ortutay J, Kiss E. Terápiaválasztás várandóság és szoptatás alatt arthritises betegekben. *Magyar Reumatológia* 2016; 57(3): 137–141.
12. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(5): 795–810.