

A nem szteroid gyulladáscsökkentő okozta gastropathia

A megelőzés újabb szempontjai

Herszényi László

A nem szteroid gyulladáscsökkentők világszerte a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek közé tartoznak. Rendszeres szedésük mellett az endoszkópos vizsgálatok 15-30%-ban igazolnak gastroduodenalis fekélyeket. A felső gastrointestinalis súlyos szövődmények (például vérzés, perforáció) éves aránya 1-1,5%. Költség-hatékonysági szempontból a megelőzés kapcsán a gastrointestinalis kockázati tényezők mellett újabban a cardiovascularis rizikót is figyelembe kell venni. Alacsony gastrointestinalis kockázat esetén nem szükséges profilaxis. A tápcsatornai mellékhatások kivédésére jelenleg négy stratégia lehetséges: 1. szelektív ciklooxygenáz-2 enzimgátlók, illetve coxibok alkalmazása; 2. megfelelő gyomornyálkahártya-védelem biztosítása, elsősorban protonpumpagátló gyógyszerek használatával; 3. igen nagy kockázatú betegeknek (lezajlott vérzés esetén) coxib és protonpumpagátló együttes adása; 4. az anamnézisben előfordult fekély esetén a *Helicobacter pylori*-fertőzés eradikációja. A coxibok használata körülbelül 50%-kal csökkenti a gastrointestinalis mellékhatásokat. Fennálló gastrointestinalis kockázat esetén, vagy ha acetilszalicilsav-szedéshez nem szteroid gyulladáscsökkentő vagy coxibkezelés is társul, protonpumpagátló védelemre van szükség. A protonpumpagátló kezelés a nem szteroid gyulladáscsökkentők szedésével összefüggő dyspepsia megelőzésére és kezelésére is alkalmas. A protonpumpagátlók kedvező klinikai hatása nem magyarázható csupán a savszekréció hatékony gátlásával. Ezért számos, a gyomorsav-elválasztástól független hatásmechanizmus lehe- tősége is felmerül.

nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) szer, coxib, acetilszalicilsav, protonpumpagátló

NSAID-ASSOCIATED GASTROPATHY: RECENT ASPECTS OF PREVENTION

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most widely used drugs worldwide. Gastroduodenal ulcers are found at endoscopy in 15 to 30% of patients who use NSAIDs regularly. The annual incidence of severe upper gastrointestinal complications such as bleeding or perforation is 1.0 to 1.5%. From a cost-benefit perspective, prevention strategies should consider both gastrointestinal, and recently, cardiovascular risk factors. No prophylaxis is necessary with low gastrointestinal risk. There are currently four possible strategies to reduce the risk of adverse gastrointestinal effects: 1. the use of selective COX-2 inhibitors or coxibs rather than traditional NSAIDs; 2. co-therapy, primarily with proton pump inhibitors, to ensure protection to gastric mucous membrane; 3. co-therapy with a coxib and a proton pump inhibitor in patients with very high risk (eg., history of bleeding); 4. eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with a history of ulcer. The use of coxibs decrease the risk of gastrointestinal damage by roughly 50%. In the presence of gastrointestinal risk factors or for patients on aspirin also treated with an NSAID or a coxib, protection with a proton pump inhibitor is recommended. Proton pump inhibitor therapy is also useful for the prevention and treatment of NSAID-induced dyspepsia. The beneficial effects of proton pump inhibitors cannot solely be explained by their profound antisecretory action. Therefore, several acid secretion-independent mechanisms of action have been proposed.

nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), coxib, aspirin, proton pump inhibitor

dr. Herszényi László (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University, 2nd Department of Medicine; 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. E-mail: hersz@bel2.sote.hu

Érkezett: 2007. január 25. Elfogadva: 2007. április 17.

Az osteoarthritis-osteoarthritis a leggyakoribb ízületi betegség a világon, prevalenciája az életkorral jelentősen növekszik (1). Magyarországon évente több mint tízmillió doboz nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) fogy. A 65 évnél idősebb korosztály 15-20%-a, a 70 év feletti nők körülbelül 30%-a szed rendszeresen valamilyen NSAID-ot (2). Az NSAID-ok az osteoarthritis és a rheumatoid arthritis esetében hatásosan csökkentik a gyulladást, csillapítják a fájdalmat és a lázat, enyhítik az ízületi merevséget, illetve duzzanatot, csökkentik a mozgáskorlátozottságot, elősegítik az ízületi funkció fenntartását,

A nem szteroid gyulladásgátlók a nyelőcsőben, a vékonybélben és a vastagbélben is előidézhetnek fekélyeket, perforációt, vérzést.

s így jelentősen javítják az életminőséget. Az NSAID-ot szedő betegek jelentős százalékában fordul elő azonban gastrointestinalis szövődmény (fekélyképződés, vérzés, perforáció). Nagy esetszámú, kontrollált vizsgálatok alapján az NSAID-szedő betegek esetében a jelentős emésztőszervi történések gyakorisága hat-nyolcszoros az átlagpopulációhoz képest. Az NSAID-szedők mortalitása ötszöröse az ilyen gyógyszert nem szedőkénél. Az osteoarthritisben, illetve a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek ellátására fordított összeg egyharmadát az

NSAID-ok kiváltotta mellékhatások kezelésére költik. Mindez azt jelenti, hogy az NSAID-szedés jelentős morbiditással és mortalitással jár, amely erőteljesen megnöveli egy adott egészségügyi ellátórendszer költségeit (3, 4).

Összefoglaló tanulmányunkban áttekintjük a nem szteroid gyulladásgátlók okozta tápcsatornai mellékhatásokat, az NSAID-szedéssel kapcsolatos kockázati tényezőket, a megelőzés újabb szempontjait, valamint a megelőzéssel kapcsolatban a protonpumpagátló (PPI) kezelés lehetséges hatásmechanizmusát.

A nem szteroid gyulladásgátlók gastrointestinalis mellékhatásai

Minél kevésbé szelektív egy NSAID, vagyis minél erősebb ciklooxygenáz-1 (COX-1) enzim gátló, annál gyakoribbak a mellékhatásai, beleértve a tápcsatornai szövődményeket is. A gastroduodenalis nyálkahártyakárosodás mértéke a submucosus petechialis vérzésektől (amelyeknek klinikai jelentősége nem egyértelműen tisztázott) a felszínes erózióktól, fekélyekig terjedhet, de súlyos, akár életet veszélyeztető szövődmények (vérzés, perforáció) is felléphetnek. Az NSAID-ot szedő betegek körülbelül 30%-ában dyspepsiás panaszok jelentkeznek. Az NSAID-asszociált tünetek nincsenek egyenes arányban az endoszkópos vizsgálat során látott eltérésekkel. Az endoszkópos vizsgálatokkal a krónikus NSAID-szedők 15-30%-ában peptikus fekélyek (főleg gyomorfekély), 30-50%-ában pedig gyomornyálkahártya-eróziók igazolhatók. A fekélyek jelentős része úgynevezett „néma” (silent) fekély (nem

okoz tüneteket, és spontán meggyógyul), ezért a súlyos felső gastrointestinalis szövődmények aránya jóval kisebb (1-3%). A krónikus NSAID-szedő betegek között a felső tápcsatornai szövődmények éves gyakorisága 1,0-1,5%, morbiditásuk és mortalitásuk számottevő. Az összes tápcsatornai vérzés 30%-a hozható összefüggésbe az NSAID szedésével. Az NSAID-ot szedő fekélybetegekben négy-ötször gyakoribb a vérzés, és nő a perforáció kockázata is. A szövődmények az esetek egy részében végzetesek, így például a fekélybetegséggel kapcsolatos mortalitás 30%-a az NSAID-szedés következménye. Magyarországon – becült adatok alapján – 5000-7000 NSAID-asszociált felső tápcsatornai vérzéssel számolhatunk évente, amely 500-700 beteg halálát okozza (5-8).

Hangsúlyozni kell, hogy az NSAID-ok nemcsak gastroduodenalis szövődményeket okozhatnak, hanem a nyelőcsőben, a vékonybélben és a vastagbélben is előidézhetnek fekélyeket, perforációt, vérzést, szűkületet (9).

Az acetilszalicilsav szedése mellett a fekélyek prevalenciája meghaladja a 10%-ot. A felső tápcsatornai vérzések kockázata egyértelműen dóziszfüggő, az acetilszalicilsav adagjának növelése exponenciálisan fokozza a kockázatot, de már a kis dózisu (napi 100 mg) acetilszalicilsav szedése is két és félszeres relatív kockázattal jár. A vérzés kockázata gyakorlatilag független az acetilszalicilsav-készítmény típusától (az enteroszolvens acetilszalicilsav is okozhat vérzésszerű szövődményt). A vérzés kockázata az acetilszalicilsav alkalmazásának első hónapjában a legnagyobb (10, 11).

A gastrointestinalis kockázat meghatározása

Mivel az NSAID-asszociált gastropathia jelentős részben tünetmentes, igen fontos a fokozott gastrointestinalis kockázatú („high risk”) betegcsoport meghatározása. Az *alacsony*, illetve átlagos kockázatú betegcsoportba azok a 65 év alatti, acetilszalicilsavat nem szedő betegek tartoznak, akiknek az anamnézisében nem szerepel korábbi felső tápcsatornai esemény. Az NSAID-asszociált szövődmények szempontjából a *fokozottan veszélyeztetett* „high risk” csoportot és a relatív kockázatot az 1. táblázat tartalmazza. Az anamnézisben szereplő súlyos felső gastrointestinalis fekélyes szövődmény (elsősorban a frissen lezajlott felső tápcsatornai vérzés) esetén *igen nagy* gastrointestinalis kockázatról beszélünk. A kockázati tényezők feltérképezéséhez nélkülözhetetlen a részletes klinikai és gyógyszeres anamnézis ismerete. Ennek birtokában gondosabban lehetne mérlegelni, hogy az NSAID adására valóban szükség van-e és mi legyen a kezelési stratégia (12, 13). Nemzetközi felmérések szerint a nagy kockázatú betegek jelentős részénél nem indokolt az NSAID-ot alkalmazása, különösen nem hosszú távú adása.

A kis dózisu acetilszalicilsav szedése esetén a fő kockázati tényezők az alábbiak: 70 év feletti életkor, fekély az anamnézisben, korábbi tápcsatornai vérzés, a férfi

nem, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) - fertőzés, valamint az egyidejű egyéb NSAID-szedés (10, 11). Újabb az NSAID-kezelés mérlegelésekor a gastrointestinalis kockázat mellett a cardiovascularis kockázatot is figyelembe kell venni.

A gastropathia megelőzése

Az NSAID-asszociált gastropathia kezelésében döntő tényező a megelőzés. Ennek legfontosabb szempontjait a 2. táblázat foglalja össze.

A gastrointestinalis mellékhatások megelőzésére jelenleg négy lehetséges stratégia ismert: 1. biztonságosabb gyógyszerek (szelektív COX-2-gátlók, illetve coxibok) alkalmazása; 2. megfelelő gyomornyálkahártya-védelem (elsősorban protonpumpagátlók használata); 3. az igen nagy gastrointestinalis kockázatú betegek esetében (lezajlott vérzés) coxib és protonpumpagátló együttes adása; 4. az anamnézisben szereplő fekély esetében a *H. pylori*-fertőzés eradikációja.

Szelektív COX-2-gátlók

A szelektív COX-2 enzimgátlók (aceclofenac, meloxicam, nimesulid) piacra kerülését követően számos vizsgálat igazolta klinikai hatékonyságukat, előnyösebb gastrointestinalis mellékhatásprofiljukat (14–16).

Coxibok

A coxibok specifikus COX-2-gátlók, bevezetésük további jelentős előrelépést hozott a megelőzés terén. Korábbi vizsgálatok (VIGOR, CLASS) igazolták, hogy a rofecoxib és a celecoxib alkalmazása során a gastrointestinalis mellékhatások gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb, mint a hagyományos, nem szelektív NSAID-ok esetében. A coxibok használata összességében 50-60%-kal csökkenti a klinikailag jelentős felső gastrointestinalis események, szövődmények relatív kockázatát (17–19). Újabb a lumiracoxib és az etoricoxib esetében is igazolták, hogy szignifikánsan csökkentik a felső tápcsatornai fekélyek és szövődmények gyakoriságát (20–22).

A coxibok adása a klinikailag szignifikáns alsó tápcsatornai szövődmények arányát is csökkenti a hagyományos NSAID-szerekhez képest. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy a coxibok kedvező gastrointestinalis profilja nem érvényesül egyidejű acetilszalicilsav-szedés mellett, ilyenkor azonos arányú fekélyes szövődménnyel kell számolni, mint a hagyományos, nem szelektív NSAID-ok alkalmazásakor (17–24).

A VIGOR tanulmány adataiból kiderült, hogy a

1. TÁBLÁZAT

Az NSAID-asszociált fekélyes szövődmények kialakulása szempontjából nagy kockázatú betegcsoport kockázati tényezői és relatív kockázata

Kockázati tényező	Relatív rizikó
Szövődményes fekély az anamnézisben (perforáció, vérzés)	13,5
Egyidejű többszörös NSAID-szedés	9,0
Nagyobb adagú NSAID	7,0
Antikoaguláns kezelés	6,4
Szövődménymentes fekély az anamnézisben	6,1
Kis dóziszú acetilszalicilsav és NSAID együttes szedése	5,6
Idősebb (65 év feletti) életkor	5,6
Antidepresszáns (SSRI) kezelés	3,6
Kis dóziszú acetilszalicilsav-kezelés	2,6
Kortikoszteroidkezelés	2,2

2. TÁBLÁZAT

Az NSAID okozta tápcsatornai szövődmények megelőzésének legfontosabb gyakorlati szempontjai

Kezelés előtt mérjük fel a gastrointestinalis és a cardiovascularis kockázati tényezőket!
 Rövid távon próbáljunk más, nem NSAID típusú szert alkalmazni!
 Lehetőség szerint kerüljük a folyamatos NSAID-kezelést!
 Pontos anamnéziszfelvétellel azonosítsuk a gastrointestinalis szempontból nagy kockázatú betegcsoportot!
 A veszélyeztetett csoportban csak körültekintően kezdeményezzünk NSAID-kezelést!
 A legkisebb, de még hatékony NSAID-dózist a legrövidebb ideig adjuk!
 A kezelést minden esetben individuálisan állítsuk be!
 Kerüljük a nagy kockázatú, veszélyes gyógyszer-kombinációkat!
 Ha az anamnézisben fekély fordult elő, az NSAID-kezelés előtt végezzük el a *H. pylori*-eradikációt!
 Gastrointestinalis szempontból nagy kockázatú csoportban a tartós NSAID/acetilszalicilsav kezelés esetén alkalmazzunk hatékony savszekréció-gátló kezelést!
 Cardiovascularis kockázat esetén kerüljük a coxibkezelést, illetve a hagyományos NSAID-szereket is a lehető legrövidebb ideig alkalmazzuk!

rofecoxibot szedő csoportban szignifikánsan gyakrabban fordult elő myocardialis infarctus, mint a naproxent szedő betegekben. Az APPROVE vizsgálat a fenti észrevételt megerősítette: a rofecoxibkezelés során szignifikánsan megnőtt a myocardialis infarctus, valamint a cerebrovascularis és thrombemboliás szövődmények aránya (25). Ezért a rofecoxibot 2004. szeptember 30-án kivonták a forgalomból.

Jóllehet, a colorectalis adenoma megelőzését célzó vizsgálatokban (APC, Pre-SAP) a tartósan alkalmazott *celecoxib* esetében is dóziszfüggő módon nőtt a jelentős cardiovascularis események aránya (26, 27), a celecoxib forgalomban maradt. Az irodalmi adatok újabb áttekintése során ugyanis kiderült, hogy a celecoxib

cardiovascularis mellékhatásprofilja kedvezőbb, mint a rofecoxibé. A részletes elemzés arra utal, hogy a celecoxibot tartósan szedő betegek esetében nem fokozódik szignifikánsan a myocardialis infarctusok kockázata, és nem változik számottevően a thrombemboliás szövődmények incidenciája sem (28–30).

A TARGET vizsgálatban *lumiracoxib* kezelés mellett nem nőtt a myocardialis infarctusok aránya a *naproxen*-vagy az *ibuprofenkezeléshez* viszonyítva (31), míg a MEDAL vizsgálatban a thromboticus cardiovascularis események gyakorisága az *etoricoxib* és a *diclofenac* esetében szintén megegyezett (32). Mindez arra utal, hogy cardiovascularis szempontból a coxibok hatása eltérő, vélhetően nem beszélhetünk egységes, a coxibcsoportra jellemző cardiovascularis mellékhatásról. A legnagyobb cardiovascularis kockázata a rofecoxibnak van, míg a celecoxibnak, lumiracoxibnak, etoricoxibnak kedvezőbb a mellékhatásprofilja.

Mivel a metaanalízisek arra is felhívják a figyelmet, hogy a hagyományos nem szteroid gyulladáscsökkentőknek is lehet cardiovascularis mellékhatása, meglévő cardiovascularis kockázat esetén a hagyományos NSAID-okat sem szabad tartósan alkalmazni (33–35).

A coxibok alkalmazása a hazai és a nemzetközi ajánlások értelmében a gastrointestinalis szempontból nagy kockázatú, de alacsony cardiovascularis rizikójú betegcsoportban indokolt.

A költséghatékonysági szempontok figyelembevételével az alacsony gastrointestinalis kockázatú populációban továbbra is a hagyományos NSAID-szerek alkalmazásának van realitása. Az ilyen betegek körében egyetlen jelentős felső tápcsatornai esemény megelőzéséhez a kezelési minimum (number needed to treat – NNT) meghaladja a százat, vagyis több mint 100 beteget kellene coxibbal kezelni ahhoz, hogy

egyetlen jelentős felső tápcsatornai eseményt meg tudjunk előzni; ez arra utal, hogy a költséghatékonyság szempontjából nem érdemes minden beteget coxibokkal kezelni.

A nagy gastrointestinalis kockázatú betegek esetében a hagyományos, nem szelektív NSAID-ok alkalmazása nem biztonságos. A coxibkezelés ebben a betegcsoportban költséghatékony stratégia (NNT=10–12) (5).

Profilaktikus kezelés (gastroprotectio)

Krónikus NSAID-szedés esetén a nagy kockázatú csoportban indokolt a kiegészítő, profilaktikus kezelés (gastroprotectio). A legújabb Cochrane-elemzés eredményei szerint az NSAID-asszociált fekélyek

gyógyszeres profilaxisa leghatékonyabban a protonpumpagátló gyógyszerek (*esomeprazol*, *lansoprazol*, *omeprazol*, *pantoprazol*, *rabeprazol*) alkalmazásával érhető el. A H₂-receptor-antagonisták (H2RA) (*cimetidin*, *famotidin*, *nizatidin*, *ranitidin*) a protonpumpagátlókhoz képest kevésbé hatékonyak: a H2RA-k standard dózisban csökkentik ugyan az NSAID-asszociált duodenalis fekélyek incidenciáját, de a gyomorfekélyek, valamint a szövődmények arányát nem befolyásolják érdemben. A prosztaglandinanalóg *misoprostolnak* dóziszfüggő védőhatása van a gyomor- és nyombélfekélyek kialakulásával szemben, de alkalmazásának határt szabnak a szintén dóziszfüggő mellékhatások, mint például a hasmenés, hányás, hasi görcsök (36).

A már kialakult fekélyek, eróziók esetén az első teendőnk az NSAID szedésének felfüggesztése vagy legalábbis a szer adagjának csökkentése. Az NSAID elhagyása után a gyógyulást hatékony savszekréció-gátló kezeléssel segíthetjük elő. E téren is a leghatékonyabban a protonpumpagátlók, a H2RA-k lassabban és kisebb arányban gyógyítják a már kialakult fekélyeket (37, 38). A misoprostol, jóllehet, gyógyítja a fekélyeket, eróziókat, de alkalmazásának ezúttal is határt szab a gyakori hasmenés, amely a betegek mintegy 40%-ában jelentkezhet (39).

A gastrointestinalis szempontból nagy kockázatú betegcsoportban a *coxibkezelés* gazdaságos, és a cardiovascularis kockázat szempontjából pedig biztonságosabb *alternatívája* a hagyományos NSAID-szerrel együtt alkalmazott protonpumpagátló-alapú *gyógyszeres profilaxis*. A nagy kockázatú betegcsoportban a hagyományos NSAID-ok protonpumpagátló védelemben történő alkalmazása biztonságos stratégia, ráadásul a hazai viszonyokat figyelembe véve, a hagyományos NSAID és protonpumpagátló kombinációja költségkímélő kezelési elv.

A coxibbal és az NSAID+protonpumpagátló kombinációval történt kezelés összehasonlítása során kiderült, hogy a *Helicobacter pylori*-negatív betegekben mindkét stratégiával egyaránt csökkenthető a fekélyes újrárvérés aránya. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy *az igen nagy kockázatú betegcsoportban* (lezajlott vérzés esetén) sem a coxib, sem pedig a protonpumpagátló védelemben alkalmazott hagyományos NSAID adása mellett sem szűnt meg teljes mértékben az újrárvérés kockázata, ezért ebben a betegcsoportban vélhetően a *coxib és a protonpumpagátló együttes adása indokolt* (40).

Az acetilszalicilsav-szedéshez társult gastroduodenalis eltérések megelőzésében szintén a protonpumpagátló kezelés a leghatékonyabb (41). Az acetilszalicilsav-asszociált fekélyvérzést követően az acetilszalicilsav mellett alkalmazott protonpumpagátló védelem jobban csökkenti az újrárvérés kockázatát, mint az önmagában adott clopidogrel. Ebben az igen nagy kockázatú betegcsoportban (lezajlott vérzés esetén) vélhetően a *clopidogrel és a protonpumpagátló együttes adása* nyújthatja a legnagyobb biztonságot (42).

A gastropathia
kezelésében
döntő tényező
a megelőzés.

A coxibok
használata
50-60%-kal
csökkenti
a felső
gastrointes-
tinalis
szövődmények
relatív
kockázatát.

Helicobacter pylori-eradikáció

Az NSAID-asszociált fekélybetegség kialakulásában a *H. pylori* szerepe nem teljesen ismert. A fekélyes szövődmények szempontjából a *H. pylori* és az NSAID-szedés független rizikótényezőknek tekinthetők, amelyek külön-külön károsítják a gyomornyálkahártyát. A Maastricht-III. konszenzuskonferencia irányelve értelmében az NSAID-kezelés előtt (az úgynevezett „NSAID-naiv” betegekben) elvégzett *H. pylori*-eradikáció csökkenti a fekélyek incidenciáját, a vérzések arányát. Fekélyes anamnézis mellett vagy az egyébként is nagy kockázatú csoportban érdemes elvégezni az eradikációs kezelést a tartós NSAID-szedés elrendelése előtt (43).

A dyspepsia kezelése

NSAID-szedés mellett a betegek akár 30%-ában dyspepsia jelentkezik, s emiatt a betegek mintegy 10%-a félbeszakítja a gyógyszeres kezelést. Az NSAID-asszociált dyspepsia nem mutat összefüggést az endoszkópos eltérésekkel, nem jelzi előre a fekélyes szövődményeket. Számos vizsgálat igazolta, hogy a protonpumpagátló védelemben alkalmazott hagyományos NSAID-kezelés során ritkábban jelentkezik dyspepsia, mint a coxibkezelés során. Egy friss metaanalízis megerősíti, hogy a protonpumpagátló védelem hatékonyabban csökkenti a dyspepsia kockázatát [relatív rizikócsökkenés (RR): 66], mint a coxibkezelés (RR: 12). Az NSAID-asszociált dyspepsia megelőzésében a protonpumpagátló védelem költséghatékony stratégia, mert a kezelési minimum (NNT=11) jóval kisebb, mint a coxibkezelés esetében (NNT=27) (44).

A protonpumpagátlók nyálkahártyavédő mechanizmusai

Az NSAID-asszociált gastropathia kivédésében a protonpumpagátlók nyálkahártyavédő hatása igen összetett: savfüggő és attól független mechanizmusokat szokás megkülönböztetni (3. táblázat). A savfüggő mechanizmus során a hatékony gyomorsavszekekráció-gátlás mellett a gyomor pepszinogén aktivációjának megelőzése is fontos szerepet játszik. Számos, a savtól független mechanizmus lehetősége is felmerül, ezek legnagyobb részét állatkísérletek során igazolták. Kísérletes körülmények között a protonpumpagátló kezelés a gyomornyálkahártya szintjén fokozza a prosztaglandinszintézist, csökkenti az oxidatív stresszt és a szabadgyök-képződést, fokozza a védő, antioxidáns hatású heme-oxigenáz-1-expressziót, növeli a gyomornedv nyák- és mucintartalmát, helyreállítja az NSAID-kezelés során észlelt sejtkinetikai változásokat. A fen-

3. TÁBLÁZAT

A protonpumpagátló szerek lehetséges gyomornyálkahártya-védő hatásmechanizmusa

Gyomorsavfüggő mechanizmusok:

- hatékony savszekekráció-gátlás,
- a pepszinogén aktiváció megelőzése.

Savtól független mechanizmusok:

- fokozott gasztrinszekekráción keresztül kifejtett trofikus hatás,
- gyulladáscsökkentő hatás (adhéziós molekulák expressziójának gátlása),
- a gyomornyálkahártya prosztaglandinszintézisének fokozása,
- az oxidatív stressz mérséklése,
- a szabadgyök-képződés csökkentése,
- a heme-oxigenáz-1 (antioxidáns védőhatású fehérje) expressziójának indukciója,
- a sejtkinetikai változások helyreállítása,
- a gyomornedv nyák- és mucintartalmának növelése.

ti, kísérletes eredmények jelentősége a klinikai gyakorlatban még nem tisztázott (45, 46).

Összegzés

Elmondható, hogy a nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek jelentősen javítják az osteoarthrosisos és rheumatoid arthritises betegek életminőségét, azonban mindig szem előtt kell tartani az NSAID-szerek tápcsatornai toxicitását. A mindennapi gyakorlatban fontos a szövődmények szempontjából nagy kockázatú betegcsoport meghatározása. A költséghatékonyági szempontok figyelembevételével az alacsony gastrointestinalis kockázatú populációban továbbra is a hagyományos NSAID-ok alkalmazásának van realitása. A coxibok alkalmazása a gastrointestinalis szempontból nagy kockázatú, de alacsony cardiovascularis rizikójú betegcsoportban indokolt. A nagy gastrointestinalis kockázatú betegcsoportban a coxibkezelés biztonságos alternatívája a hagyományos NSAID-szerrel együtt alkalmazott protonpumpagátló alapú gyógyszeres profilaxis. Az NSAID-asszociált dyspepsia megelőzésében a protonpumpagátló védelem költséghatékony stratégia. Az igen nagy kockázatú betegcsoportban (korábban lezajlott gastrointestinalis vérzés esetén) a coxib és a protonpumpagátló együttes adása is indokolt. Ha az NSAID-asszociált gastropathia megelőzésére az eltérő kockázati csoportoknak megfelelően helyes kezelési stratégiát választunk, akkor jelentős mértékben csökkenthetjük a felső tápcsatornai mellékhatások előfordulását.

A gyógyszeres profilaxis leghatékonyabban a protonpumpagátlók alkalmazásával érhető el.

IRODALOM

- Gömör B. A szelektív ciklooxygenáz (COX-2) -gátlás. *Orvosi Hetilap* 1999;140(8):395-9.
- Nemesánszky E. Az aszpirintől a coxibig. *LAM* 2005;15(Suppl1):54-58.
- Laine L, Connors LG, Reicin A, et al. Serious gastrointestinal events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124(2):288-92.
- Hawkey CJ, Langman MJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. *Gut* 2003;52(4):600-8.
- Laine L, Wogen J, Yu H. Gastrointestinal health care resource utilization with chronic use of COX-2-specific inhibitors versus traditional NSAIDs. *Gastroenterology* 2003;122(2):389-95.
- Herszényi L, Tulassay Z. A nem szteroid gyulladáscsökkentő kezelés felső tápcsatornai mellékhatásainak gyógyszeres megelőzése. *LAM* 2005;15(Suppl1):S15-S20.
- Lanas A, Hunt RH. Prevention of anti-inflammatory drug induced GI damage: benefits and risks of therapeutic strategies. *Ann Med* 2006;38:415-28.
- Laine L. GI risk and risk factors of NSAIDs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47(Suppl1):S60-S66.
- Laine L, Smith R, Min K, et al. Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroid anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:751-67.
- Rácz I. A kis dózisu acetilzalicilsav-terápia gastrointestinalis veszélyei. *LAM* 2005;15(Suppl1):S21-S26.
- Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combination. *Gut* 2006;55:1731-8.
- Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patients. *Gastroenterology* 2001;120:594-606.
- Nielsen OH, Ainsworth M, Csillag C, et al. Systematic review: coxibs, non-steroidal anti-inflammatory drugs or no cyclooxygenase inhibitors in gastroenterological high-risk patients? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:27-33.
- Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *Br J Rheumatol* 1998;37:937-45.
- Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam, results of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX-inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:946-51.
- Huskisson EC, Irani M, Murray F. A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm* 2000;17:1-7.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284(10):1247-55.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-28.
- Singh G, Forth JG, Goldstein JL, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med* 2006;119:255-66.
- Atherton C, Jones J, McKaig B, et al. Pharmacology and gastrointestinal safety of lumiracoxib a new cyclooxygenase-2 selective inhibitor: an integrated study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:113-20.
- Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:665-73.
- Laine L, Curtis SP, Kaour A, et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2007;369:465-73.
- Hawkey CJ. NSAIDs and COX-2 inhibitors: what can we learn from large outcomes trials? The gastroenterologist's perspective. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:S23-S30.
- Bombardier C. An evidence-based evaluation of the gastrointestinal safety of coxibs. *Am J Cardiol* 2002;89(Suppl):3D-9D.
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial (APPROVE). *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
- Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention (APC Study). *N Engl J Med* 2005;352:1071-80.
- Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006;355:885-95.
- Spalding WM, Reeves MJ, Whelton A. Thromboembolic cardiovascular risk among arthritis patients using cyclooxygenase-2-selective inhibitor or nonselective cyclooxygenase inhibitor non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Ther* 2007;14:3-12.
- Zarraga IGE, Schwarz ER. Coxibs and heart disease. *J Am Coll Card* 2007;49:1-14.
- Rodriguez LA, Patrignani P. The ever growing story of cyclooxygenase inhibition. *Lancet* 2006;368:1745-7.
- Farkouh M, Kirshner H, Harrington R, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:675-84.
- Cannon CP, Curtis SP, Fitzgerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368:1771-81.
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. *Br Med J* 2006;332:1302-8.
- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase-2. *JAMA* 2006;296:1633-44.
- Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006;27:1657-63.
- Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006. Issue 3.
- Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.
- Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAID-s and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:701-10.
- Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double blind, randomised, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Int Med* 2002;162:169-75.
- Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med* 2005;118:1271-8.
- Yeomans ND, Lanas AI, Thomson AB, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:795-801.
- Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:860-65.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht III consensus Report. *Gut* 2006. December 14 (online), 10.1136/gut.2006.101634.
- Spiegel BMR, Farid M, Dulai GS, et al. Comparing rates of dyspepsia with coxibs vs NSAID+ PPI: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:448e27-448e36.
- Natale G, Lazzeri G, Lubrano V, et al. Mechanisms of gastroprotection by lansoprazole pre-treatment against experimentally induced injury in rats: role of mucosal oxidative damage and sulfhydryl compounds. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;195:62-72.
- Becker JC, Grosser N, Waltke C, et al. Beyond gastric acid reduction: proton pump inhibitors induce heme oxygenase-1 in gastric and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;345:1014-21.