

Az aszpirintől a coxibokig

A nem szteroid gyulladásgátló kezelés Janus-arca

Nemesánszky Elemér

FROM ASPIRIN TO COXIBS – JANUS-FACE
OF THE NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY
THERAPY

Az aszpirin felfedezése óta eltelt egy évszázadot meghaladó időszak, valamint a nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek alkalmazása során szerzett tapasztalatok egyértelműen bizonyítják, hogy a mellékhatások az életet is veszélyeztető szövődmények formájában is megnyilvánulhatnak. Különösen a rizikócsoporthoz sorolható betegek – kockázati tényezők: időskor, az anamnézisben gastroduodenalis ulcus, szteroidszedés, antikoaguláns kezelés – esetén fontos a gastroprotectio, azaz preventív medikáció a szövődmények elkerülése érdekében. Ebben a vonatkozásban a leghatékonyabb gyógyszercsoportnak a protonpumpa-inhibitorok bizonyultak.

Az utóbbi években derült ki, hogy a prosztoglandinszintézis gátlása fokozza a thrombosisok kialakulásának veszélyét is. A nem szteroid gyulladásgátló szer párhuzamos szedése acetilszalicilsavval csökkenti annak cardioprotectiv hatékonyágát. A szövődmények tárháza tehát a szívés érrendszeri betegségek – különösen a myocardialis infarctus – incidenciájának növekedésével bővült.

A ciklooxygenáz-2 izoenzimét szelektíven gátolják a coxibok. A coxibok alkalmazásakor jóval kisebb a gastrointestinalis mellékhatások veszélye, mint más nem szteroid gyulladásgátlók esetében.

A COX-2-gátlás által viszont újabb, elsősorban kardiológiai szövődmények indukálódhatnak. Emiatt a rofecoxibot 2004. szeptember 30-án kivonták a forgalomból.

A nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek alkalmazásának főbb javallata: a láz, a fájdalom csillapítása és a gyulladás gátlása. Az indikációk köre egyre bővül, mivel az utóbbi években számos újabb kedvező hatásra derült fény. Tartós szedés esetén csökken a colorectalis adenomák, polipok és carcinomák, valamint a cholelithiasis incidenciája. Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy nem szteroid gyulladáscsökkentők adásával csökkenthető az Alzheimer-kór kialakulása.

Since the introduction of aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) proved to be the most commonly used drugs in the world. One of the major factors limiting their use is gastrointestinal toxicity. It has long been recognised that NSAID use is associated with serious, sometimes life-threatening adverse effects, like gastrointestinal ulcers, bleeding and perforation. Recent studies have indicated that the combination of NSAID and aspirin significantly increases the risk of complications. Aspirin is like a two-edged sword, balancing cardiovascular prevention with the risk of gastrointestinal side effects. Past history of ulcer carries the highest individual risk and other contributing factors include age, concurrent anticoagulation, corticosteroid therapy, as well as high-dose or multiple forms of NSAID use.

The mechanism of action of NSAID is to inhibit prostaglandin production through cyclooxygenase (COX). The inhibition of COX-2 isoenzyme reduces inflammatory-mediated prostaglandins, while the inhibition of COX-1 reduces the level of prostaglandins needed for normal protecting mechanism of the gastric mucosa. Non-selective NSAID has impact on both COX-enzymes, while selective COX-2-inhibitors (such as coxibs) exert their effects without affecting mucosal defence significantly. It is important to note that the risk of complications can not be reduced to zero by any therapeutic approach. The most appropriate treatment modality is to administer PPI co-therapy for the sake of gastro-protection, especially in high-risk cases. Histamine-2-receptor antagonists are not effective in reducing ulcer and complication in that particular group of patients. It has turned out that the inhibition of the synthesis of COX-2 by rofecoxib increases the risk of developing thromboembolic events and myocardial infarction. This has led to the withdrawal of Vioxx from the market on 30. 09. 2004.

Studies conducted in recent years shed new light on numerous beneficial effects of NSAID other than alleviate pain, cure inflammatory processes and diminish higher temperature. The incidence of colon polyps and adenomas as well as cancers is reduced among people who are on maintenance NSAID therapy. The process of stone formation in the biliary tract is also reduced in patients who are on NSAID treatment. Development of Alzheimer's disease seems to be hindered, however, this finding can not yet be considered as evidence based.

**nem szteroid gyulladásgátló,
szelektív COX-2-inhibitor,
coxibok, a nem szteroid gyulladásgátlók
kockázat-haszon vonatkozásai**

**nonsteroidal anti-inflammatory drugs,
selective COX- inhibition,
coxibs,
risk/benefit of NSAID use**

dr. Nemesánszky Elemér: Budai Irgalmasrendi Kórház, Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály/
Polyclinic of the Hospitallers Brothers, Department of Medicine and Gastroenterology; Budapest
Levelezési cím/correspondence: H-1029 Budapest, Szívvirág u. 35. E-mail: elemern@axelero.hu

Érkezett: 2004. július 12. Elfogadva: 2004. november 12.

Minden gyógyszer Janus-arcú áldás, mert a terápia során nem csupán az előnyös, de a hátrányos tulajdonságok is megnyilvánulhatnak. A Magyarországon használt több mint tizenkétezer különböző gyógyszer forgalomba kerülésekor ismert hatásai és mellékhatásai az alkalmazási előiratban tanulmányozhatók. Az újabb kutatási eredmények és a gyakorlatban szerzett tapasztalatok azonban sok esetben módosítják a gyógyszerek regisztrálásának és forgalomba hozatalának időpontjában meglévő ismereteket. Szélesedhet az indikációs spektrum, teljesen új kedvező hatások igazolódhatnak, és bővíthet a szövődmények köre. Az életet is veszélyeztető mellékhatások észlelése miatt sor kerülhet az esetleg már évek óta jó terápiás effektivitással alkalmazott gyógyszer forgalomból való kivonására is (1–4). A promóciót előtérbe helyező ismertetésekben általában a kedvező, a kurációt biztosító tulajdonságok felsorolása élvez prioritást, és háttérbe szorulnak a mellékhatásprofil részletei.

A nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) csoportjába sorolható gyógyszerek forgalma az elmúlt évtized során rohamos mértékben növekedett, jelenleg a legnagyobb gyógyszeripari profitot eredményezik. Bővül a kedvező terápiás profil, de egyre több publikáció foglalkozik a mellékhatásokkal, az aggodalomra is okot adó súlyos szövődmények kialakulásának lehetőségeivel.

Magyarországon évente több mint tízmillió doboz nem szteroid gyulladásgátló fogy. A 65 évnél idősebb korosztály 15–20%-a, a 70 év feletti nők közel 30%-a szedi rendszeresen valamilyen származékukat. Több mint hárommillió 60 éven felüli kényszerül – folyamatosan vagy alkalmanként – a használatukra. A rohamosan fokozódó eladásra jellemző számadatok különösen akkor válhatnak ki megdöbbenést, ha a nem szteroid gyulladásgátló szer fogalmát – a gyógyszercsoport nevének jelentése alapján – tágabban értelmezzük, mint a klasszifikáció kodifikált, úgynevezett ATC szerinti osztályozása, és ilyen módon az acetilszalicilsavat (aszpirint) is ebbe a gyógyszercsoportba soroljuk. A Bayer cég „csodagyógyszerének” karrierje 1899-ben kezdődött. Az évszázadnyi idő alatt használata globalizálódott, egyedül az USA-ban 80 millió ember szed rendszeresen acetilszalicilsavat, átlagosan naponta 100 mg-ot (1, 4–6). Ma már nem vitatott, hogy a nem szteroid gyulladásgátló szerek nem csupán gyógyítani, hanem ölni is képesek (1–4, 7–9). Paradoxon, hogy ezt a tény a klinikai gyakorlatban sokszor figyelmen kívül hagyjuk.

Jelen dolgozatban a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek csoportjába sorolható több mint 100, különböző formátumban – kisserelésben – forgalmazott szer jellemző tulajdonságait (hatásait és mellékhatásait) foglalom össze. A nem szteroid gyulladáscsökkentők evolúcióját és sokirányú felhasználását áttekintve vázolom a perspektívákat, valamint hangsúlyozom a hatékonyság, biztonság jellemzőinek gyakorlati fontosságát. A veszélyes szövődmények kivédésének fontosabb szempontjaira is felhívom a figyelmet.

Alkalmazási területek

Régóta ismert és a gyakorlat által is bizonyított tény, hogy a nem szteroid gyulladáscsökkentők hatékonyan csillapítják a lázat és a fájdalmat, valamint csökkentik a gyulladást, illetve annak következményes tüneteit. A fentiekén kívül az acetilszalicilsav antithromboticus effektusa is ismert.

Alkalmazásuk igen széles körű, de elsősorban a mozgásszervi megbetegedések gyógyításában nyertek teret. Mind a rheumatoid arthritis, mind az osteoarthritis (-arthrosis) terápiájában alapvető cél, hogy megszűnjön a betegek „fájdalomszindrómája”, javuljon a mozgáskorlátozottság és a panaszok miatt megromlott életminőség.

Az utóbbi évtizedekben kialakult betegellátási gyakorlatban a nem szteroid gyulladáscsökkentőket kiterjedten alkalmazzák különböző okból kialakult fájdalmak csillapítására (például menstruációs panaszok, fogfájás, fejfájás) és a legkülönbözőbb – lázzal, illetve gyulladással kísért – kórfolyamatokban (1–4).

Fél évszázada ismert, hogy az aszpirin a bőr felületén suffusiókat, petechiákat válthat ki. Az endoszkópos vizsgálatok később azt is igazolták, hogy a gastroduodenalis mucosa is károsodhat: fekélyek és vérzések is jelentkezhetnek. A hatás mechanizmusának megismerésével párhuzamosan igazolódott, hogy az acetilszalicilsav gátolja a trombocyták aggregációját. Naponta 80–300 mg dózisban közel három évtizede alkalmazzuk a thrombosisok, illetve a myocardialis infarctus prevenciója céljából (1, 4–11).

A hatásmechanizmus megismerése és a coxibteória

A nem szteroid gyulladáscsökkentők hatásmechanizmusának kulcsa a prosztaglandinszintézis gátlása.

Az 1970-es években Nobel-díjjal jutalmazott felfedezés bizonyította, hogy az acetilszalicilsav jellegű gyógyszerek gátolják a ciklooxygenáz enzimek (COX) aktivitását és ilyen módon a prosztaglandinok (eikozanoidok) felszabadulását. Közel két évtizede tudjuk, hogy a fiziológiai folyamatok mellett a prosztaglandinok – igen szerteágazóan – számos patológiai folyamat mechanizmusában is részt vesznek. A coxibteória alapját az az általánosan elfogadott megállapítás képezi, hogy a ciklooxygenáz a konstitutív COX-1-, illetve a reparatív (indukábilis) COX-2-enzimrendszerből (izoenzimekből) tevődik össze. (Kettőnél több coxizofom létezéséről is közöltek adatokat.) Kiemelkedő gyakorlati jelentőségű az a tény, hogy a klasszikus nem szteroid gyulladáscsökkentők mindkét enzimrendszerre hatnak, azaz COX-1- és COX-2-gátló hatást egyaránt kifejtenek. Nyilvánva-

A klinikai gyakorlatban sokszor figyelmen kívül hagyjuk, hogy a nem szteroid gyulladásgátlók nem csupán gyógyítani, hanem ölni is képesek.

lővá vált, hogy a gastroenterológiai szempontból kedvezőtlen mellékhatások elsősorban a COX-1 gátlása révén indukálódnak. Az előnyös – gyulladásgátló, antipiretikus és analgetikus – hatások a COX-2 gátlása révén valósulnak meg (7, 8, 10, 11).

Fontosabb mellékhatások

A nem szteroid gyulladáscsökkentők szedése esetén a gastrointestinalis rendszert érintő szövődmények elsősorban a mucosa dezintegrálásában nyilvánulnak meg; a nyálkahártya-eróziókból fekélyek képződhetnek, életet is veszélyeztető vérzések, perforációk alakulhatnak ki. Hasonló hatások jelentkezhetnek a distalisabb bélszakaszokon, a jejunumon, ileumon és a colonon is. Különösen tartós szedés során jelentkeznek a „bélgyulladás” tünetei, dyspepsiára utaló panaszok. A specifikus gyulladásgátló bélbetegség (IBD) esetén fokozzák az aktivitási jeleket, illetve a betegség relapsusát idézhetik elő. Alkalmazásuk során megfigyelték a só- és vízháztartás zavarát, következményesen perifériás oedema képződését, a veseműködés beszűkülését és hypertonia kifejlődését is (1, 2, 4, 10–16).

Az 1980-as évek közepén kerültek forgalomba a gyógyszer család azon tagjai – nabutemon, nimesulid, meloxicam –, amelyeknek mellékhatásprofilja azáltal vált kedvezőbbé, hogy a COX-2-t szelektívebben gátolják, mint a COX-1-et. Az ezredforduló idején már olyan gyógyszereket – celecoxib, rofecoxib – ismerhetünk meg, amelyek izoláltan (specifikusan) gátolják a

COX-2 izoenzimét. A multicentrikus tanulmányok metaanalízise igazolta, hogy ezáltal mérsékelhetővé vált számos, a hagyományos nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazása során észlelt szövődmény kialakulásának a kockázata. Betegek százazreiren végzett vizsgálatok adatainak analízise arra utalt, hogy körülbelül 50%-kal csökkenthető az életet is veszélyeztető gastroenterológiai mellékhatások – a gyomor és a duodenum fekélyeinek, vérzéseinek, perforációinak – előfordulása. Ennek jelentősége nem vitatható, hiszen Magyarországon évente közel 700 beteg hal meg nem szteroid gyulladáscsökkentő szer által előidézett gastrointestinalis vérzésben (1, 10, 11, 13, 14, 17).

A gastroprotectio kérdésköre azonban a továbbiakban is aktuális maradt, mert a protonpumpagátló gyógyszerek alkalmazásával a szövődmények gyakorisága tovább redukálható. Irodalmi adatok felhívják a figyelmet arra, hogy a coxibok nem csökkentik szignifikánsan a gastrointestinalis rendszer alsó szakaszán (a jejunum, ileum, colon területén) jelentkező szövődmények számát (12, 13).

A coxibok alkalmazása révén tehát a szövődmények kialakulásának potenciális veszélye nem szűnt meg, és a tanulmányok adatai újabb problémákat is jeleztek.

A *Bombardier* és munkatársai által 2000-ben ismertett VIGOR tanulmány adataiból kiderült, hogy a rofecoxibot szedők között ötször gyakrabban fordult elő myocardialis infarctus, mint a naproxent kapott betegeken (18). A nyolcezer betegen végzett vizsgálat számos kedvező eredménye – elsősorban a gyomor védelme – került előtérbe, és újabb vizsgálatok helyezték a fő-

1. TÁBLÁZAT

A nem szteroid gyulladásgátlók evolúciója és jellemző hatásai

Hatóanyag	Bevezetés ideje	Kedvező hatások	Kedvezőtlen hatások
<i>Acetilszalicilsav</i>	1900	lázcsillapító, fájdalomcsillapító, gyulladásgátló, thrombocytá-aggregáció-gátló	gastrointestinalis rendszer: mucosalaesiók, ulcusok, vérzések, perforáció; bőrön: petechiák, suffusiók, vérékenység
<i>Klasszikus nem szteroid gyulladáscsökkentők</i> A főbb csoportok derivátumai: profen, fenac, oxicam, ketorolac, tolmetin	1980	fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő, lázcsillapító hatás; polipok, adenomák, carcinoma prevenciója, cholelithiasis prevenciója?	gastrointestinalis rendszer: mucosalaesiók, ulcusok, vérzések, perforáció; a só- és vízháztartás zavara (oedema), a veseműködés beszűkülése, hypertonia
<i>Újabb nem szteroid gyulladáscsökkentők: coxibok</i> celecoxib, rofecoxib*, etoricoxib**, valdecoxib**, parecoxib**	2000	fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő, lázcsillapító hatás; colorectalis adenomák, polipok, carcinomák kialakulásának prevenciója; Alzheimer-kór prevenciója(?); a kedvező hatások és a mellékhatásprofil ígéretesek, de még nem kellően ismertek	gastrointestinalis rendszer: mucosalaesiók, ulcusok, vérzések, perforáció (körülbelül 50%-kal kedvezőbb mellékhatásprofil); cardiovascularis és thromboemboliás szövődmények

*Mellékhatásai miatt 2004. szeptember 30-án a gyógyszert kivonták a forgalomból.

**Magyarországon még nincsen forgalomban.

kuszba a cardiovascularis rizikó fokozódását. Jelentősnek bizonyult az a felismerés, hogy a coxiboknak tulajdonított kedvező hatások nem jutnak érvényre (vagy kevésbé érvényesülnek) akkor, ha a beteg acetilszalicilsavat is szed (19, 20). A szövődmények szempontjából fokozott rizikójúak az idősek, az egyéb gyógyszereket – például véralvadásgátlót, thrombocytaaggregáció-gátlót, szteroidot – is kapó betegek. Nagyobb kockázatúak azok, akiknek anamnézisében ulcus szerepel, különösen akkor, ha ahhoz korábban vérzéses szövődmény is társult. A hat hónapon át folytatott „coxselektív” kezelés során a fatális kimenetelű újravérzés lehetősége nem kevesebb mint 5%. Az évi 700 haláleset tehát csak teoretikusan csökkenthető a felére, mert a coxibok által előidézett szövődmények mértéke, illetve súlyossága egyelőre nem ítéhető meg pontosan (4, 14, 15, 17–21). Bizonyítottak tekinthető azonban, hogy amennyiben a rizikó csoportba sorolható beteg a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer mellett tartósan acetilszalicilsavat is szed, akkor sem a gastrointestinalis szövődmények száma, sem azok súlyossága nem befolyásolható szignifikánsan (2, 5, 8, 10, 11, 18, 19). Ilyen esetekben a protonpumpagátló a választandó gyógyszer, megfelelő gastroprotectio ezáltal érhető el (20–23).

Az utóbbi években felismert probléma háttérben az áll, hogy a coxibok gátolják a prosztaciklin képződését, ezáltal az acetilszalicilsavnak a thrombocytákon – a COX-2-gátlás révén érvényesülő – hatását is csökkentik vagy felfüggesztik. Ennek eredőjével magyarázható az a mára már hatalmas visszhangot kapott megfigyelés, amely szerint a coxibterápia során mind az akut cerebrovascularis szövődmények, mind a cardialis események (például myocardialis infarctus), mind pedig a perifériás thromboemboliás megbetegedések száma növekszik (10, 11, 18–20). Ezeknek az adatoknak a következményeként a Lancet 2004 augusztusában megjelent írásában *Topol* és *Falk* a coxibok karrierjének végét prognosztizálták, mivel a preventív céllal kis dózisban acetilszalicilsavat szedők esetében nem okoznak kevesebb gastroduodenalis ulcust, viszont fokozzák a myocardialis infarctus és a hepatotoxicus hatások kialakulásának valószínűségét (8). E tényezők eredményezték az MSD gyógyszercég 2004. szeptember 30-án bejelentett döntését: az ötéves pályafutása alatt sikergyógyszernek tartott rofecoxibot (Vioxx) kivonták a forgalomból (9).

A coxibteória azonban – bár az utóbbi időben sok bírálat éri – tovább él, és a celecoxib (Celebrex) hazánkban is forgalomban maradt. Irodalmi adatok szerint ugyanis a celecoxib mellékhatásprofilja kedvezőbb, mint a rofecoxibé. Több mint egymillió beteg adatainak közelmúltban publikált analízise arra utal, hogy a celecoxibot tartósan szedő betegek esetében nem fokozódik szignifikánsan a myocardialis infarctusok kialakulásának rizikója, nem fokozódik a cardialis ok miatti hospitalizációk száma, illetve a placebozesedéshez viszonyítva nem változik számottevően a thromboemboliás szövődmények incidenciája (21–23).

A coxib gyógyszercsoport néhány újabb reprezentánsa közül a lumiracoxibról és a valdecoxibról közöltek ígéretes eredményeket (24). Az arthrosisos bete-

gek körében végzett vizsgálatok során pedig kedvezőnek ítélték a – ciklooxigenáz izoenzimeken kívül az 5-lipoxigenázt is gátló – licofelon hatását, illetve mellékhatásprofilját (25).

Alternatíva az életminőség javítására

A progrediáló jelleget mutató, jelentős panaszokkal járó mozgásszervi betegségben szenvedőket hatékony kezelésben kell részesíteni. A nemzetközileg elfogadott konszenzus szerint a nem szteroid gyulladáscsökkentő terápia során a protonpumpagátló (PPI) vagy a H₂-receptor-blokkoló gyógyszerek révén nyújtott gastroprotectio adhat védelmet a súlyosabb szövődményekkel szemben. A fokozott rizikójú betegcsoport számára előnyösebbnek látszik a szelektív COX-2-gátló gyógyszerek adása, mert körülbelül 50%-kal ritkábban okoznak az életet is veszélyeztető gastrointestinalis ulcust, vérzést és perforációt. Indokolt azonban, hogy ezek a betegek is kapjanak gastroprotectív kezelést. Ilyenkor protonpumpagátló a választandó gyógyszer (13–15, 20, 21, 26). Az egységes szemlélet kialakítása különösen azokban az esetekben fontos, amikor a betegek a nem szteroid gyulladáscsökkentő mellett a cardiovascularis események (például myocardialis infarctus) prevenciója céljából acetilszalicilsavat is szednek. Az utóbbi években publikált adatok egyértelműen bizonyítják, hogy az acetilszalicilsav felfüggeszti a coxibok kedvezőbb mellékhatásprofilját. Ezért az acetilszalicilsavat is szedők gastroprotectióját protonpumpagátló adásával ajánlatos biztosítani (27–29).

Ha a rizikó csoportba sorolható beteg a nem szteroid gyulladáscsökkentő mellett tartósan szed acetilszalicilsavat is, a megfelelő gastroprotectio protonpumpagátlóval érhető el.

Újabb perspektívák

Az ezredfordulót követően az NSAID-csoportba sorolható gyógyszerek többirányú, újabb hatásaira, illetve mellékhatásaira derült fény.

A legnagyobb figyelmet azok a publikációk keltették, amelyek a karcinogenezis gátlásának lehetőségeiről tudósítottak gasztroenterológiai betegségekben. Számos adat támogatja azt a megfigyelést, hogy a colorectalis polipok, adenomák és carcinomák incidenciája egyaránt jelentősen csökken azon egyének körében, akik tartósan kaptak nem szteroid gyulladáscsökkentő kezelést.

A COX-2-gátlók szignifikáns – egyes tanulmányok szerint akár 50%-os – preventív hatást is képesek kifejteni (30–32).

Több mint egy évtizede jelentek meg azok a tanulmányok, amelyek a cholelithiasis kialakulásának gátlását, az epe- és epeúti kövek képződésének hatékony

prevenióját támogatták. A közelmúltban vált ismertté, hogy a nem szteroid gyulladáscsökkentő kezelés kedvezően tudja befolyásolni az arterioscleroticus betegek endothelfunkció-zavarát is (33, 34).

A legújabb, bár még vitatott terület az Alzheimer-kór prevenciójának kérdése. Irodalmi adatok támogatják azt, hogy tartós nem szteroid gyulladáscsökkentő kezeléssel késleltethető a betegség kialakulása (35).

A nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer-csoport evolúcióját, hatásainak és mellékhatásainak részleteit az 1. táblázat tartalmazza.

A kedvező, jótékony terápiás hatások gyakorlati jelentőségének megítélése során minden esetben egyenként kell mérlegelni a potenciális, illetve a reális veszélyeket. A kockázat-haszon analízisek ráirányították a figyelmet annak a nagy kockázatú betegcsoportnak a tagjaira, akiknek kezelése szempontjából a nem szteroid gyulladáscsökkentők tulajdonképpen relatív kontra-

indikációt képeznek. Alapos indok esetén – például aktivitási tüneteket mutató rheumatoid arthritis, a beteg életminőségét jelentősen befolyásoló osteoarthritis – nem lehet eltekinteni a nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásától, de e betegek esetén feltétlenül szükséges a gastroprotectio. Amennyiben a beteg tartósan szed acetilszalicilsavat is, akkor protonpumpagátló-csoportba tartozó gyógyszerrel indokolt biztosítani a gastroprotectiót, szelektív COX-2-gátló kezelés, illetve coxibterápia esetén is. A szakmai konszenzus alkalmazása során gyakran szembesülünk a költség-haszon problémával: betegek nem képesek megfizetni a hatékony, de jelentős költségekkel járó, az Országos Egészségbiztosítási Pénztár által nem kiemelten támogatott gyógyszer-kombinációkat. Betegek érdekeit egyre nehezebb képviselni, gyakran sérül orvosi tevékenységünk alapelve: „Salus aegroti suprema lex esto”.

IRODALOM

1. Újszászy L, Nemesánszky E, Rácz I. A ciklooxygenáz-2 (COX-2) enzim gátlás evolúciója és az alkalmazás gastroenterológiai vonatkozásai. *Gyógyszereink* 2000;50:181-9.
2. Hawkey CJ, Wright NJ. NSAID és a gastrointestinális mellékhatások. *Life Science Communications Ltd.*; 2002. p. 1-59.
3. Wallace H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology* 1997; 112:1000-16.
4. Tarnawski AS, Caves TC. Aspirin in the XXI century: its major impact, novel mechanism of action, and new safer formulation. *Gastroenterology* 2004;127:341-3.
5. Dubois RN. Will aspirin a day keep the endoscopist away? *Gastroenterology* 2004;125:612-3.
6. Haydem M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72.
7. Hawkey CH. Does the COX-1/COX-2 concept still hold? *World Gastroenterology* 2004;9:16-7.
8. Topol EJ, Falk GW. A coxib a day will not keep the doctor away. *Lancet* 2004;364:639-40.
9. Editorial. Vioxx: an unequal partnership between safety and efficacy. *Lancet* 2004;364:1287-8.
10. Mukherjee D, Nissen S, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
11. Fitzgerald GA. COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:879-90.
12. Lanas A, Panes J, Pique JM. Clinical implications of COX-1 and/or COX-2 inhibition for the distal gastrointestinal tract. *Curr Pharm Res* 2003;9:2253-66.
13. Biancone L, Tosti C, Nigris F, Fantini M, Pallone F. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors and relapse of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2003;125:637-8.
14. Fries JF. NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? *J Rheumatol* 1991;18:6-10.
15. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340: 1888-9.
16. Swan SK, Ruddy DW, Lassetter KC, Ryan CF. Effect of cyclooxygenase-2 inhibitor on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. *Ann Int Med* 2000;133:1-9.
17. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004; 363:1951-6.
18. Bombardier C, Laine L, Reicin A. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
19. Baigent C, Patrono C. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors, aspirin and cardiovascular disease: a reappraisal. *Arthritis Rheuma* 2003; 48:12-20.
20. Solomon NR. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004;109:2068-73.
21. White L. Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 specific inhibitor celecoxib. *Am J Cardiol* 2003; 92:411-8.
22. Hawkey CJ, Langman MJS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risk and management – complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. *Gut* 2003;52:600-8.
23. Chan FKL, Hung LCT, Suen BY, Wong VW, et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis: results of a randomised double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:1038-43.
24. Schitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET). *Lancet* 2004;364:665-73.
25. Alvaro-Garcia JM. Licofelon, a new LOX/COX-inhibitor. *Rheumatology* 2004;43(Suppl1):i21-i25.
26. Cryer B. COX-2-specific inhibitor or proton pump inhibitor plus traditional NSAID: is either approach sufficient for patients at higher risk of NSAID-induced ulcers. *Gastroenterology* 2004;127: 1256-8.
27. Tulassay Zs. A nem szteroid gyulladáscsökkentők gastrointestinális mellékhatásainak megelőzése és kezelése. In: *Gasztroenterológiai útmutató. A klinikai irányelvek kézikönyve. (A Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium ajánlása.) Budapest: Meditio Kiadó; 2004. p. 52-4.*
28. Dubois RW, Melmed GY, Henning JM, Laine L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:197-208.
29. Laine L, Wogen J, Yu H. Gastrointestinal health care resource utilization with chronic use of COX-2-specific inhibitors versus traditional NSAID's. *Gastroenterology* 2003;125:389-95.
30. Hawk ET, Umar A, Viner J. Colorectal cancer chemoprevention – An overview of the science. *Gastroenterology* 2004;126:1423-47.
31. Yamamoto H, Kondo M, Nakamori S. Cyclooxygenase-2 inhibitor is an effective chemopreventive agent against rat experimental liver fibrosis. *Gastroenterology* 2003;125:556-71.
32. Fenwick S, Toogood G, Lodge PA. The effect of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib on human colorectal cancer liver metastases. *Gastroenterology* 2003;125:716-29.
33. Pazzi P, Scagliarini R, Sighinolfi D, Govoni M. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gallstone disease prevalence: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1420-4.
34. Sterling RK, Schiffmann ML. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gallstone disease: will an aspirin a day keep the gallstone away? *Am J Gastroenterol* 1998;93:405-7.
35. Hoozemans JJ, Veerhuis R, Rozenmüller AJ, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase in Alzheimer disease. *Curr Drug Ther* 2003;4:461-8.