

A nemszteroid gyulladáscsökkentő szerek reumatológiai alkalmazása a cardiovascularis prevenció tükrében

Sütő Gábor dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs

A reumatológiai betegségek gyakoribb cardiovascularis megbetegedéssel és halálozással járnak. Ennek oka a veleszületett fogékonyság, a tradicionális cardiovascularis rizikófaktorok, a folyamatos gyulladásos háttér és a mozgásszegénység, amelyek mellett a gyógyszeresedés sem elhanyagolható tényező. A nemszteroid gyulladáscsökkentő szerek egyik legismertebb mellékhatása a cardiovascularis megbetegedés és halálozás előfordulásának fokozódása, amely az egyes készítmények esetében eltérő mértékű. Ezt a különbséget sokáig a ciklooxygenáz-1 és -2 enzim eltérő mértékű gátlásával magyarázták. A prospektív összetett cardiovascularis végpontú vizsgálatok azonban nem igazoltak jelentős különbséget a ciklooxygenáz-1 és -2 gátlása között. A megfelelő gyógyszerválasztás a klinikai vizsgálatok tapasztalatai alapján történik, figyelembe véve a beteg és a betegség adottságain túl az adott készítmény tulajdonságait. A jelenlegi ismeretek alapján a cardiovascularis rizikó szempontjából a kis és közepes adagú ibuprofén vagy dexibuprofén, valamint naproxén tűnik előnyösnek, habár ez utóbbi esetében gastrointestinalis szövődményekkel kell számolni. Orv Hetil. 2022; 163(3): 93–97.

Kulcsszavak: nemszteroid gyulladáscsökkentő szerek, ibuprofén, cardiovascularis morbiditás és mortalitás

The practice of using non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology in the light of cardiovascular prevention

Rheumatological diseases are associated with more common cardiovascular morbidity and mortality. This is due to inherited susceptibility, traditional cardiovascular risk factors, persistent inflammatory background, and lack of exercise. Medication is also not a negligible factor. One of the best known side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs is the increased incidence of cardiovascular morbidity and mortality, which varies among the different treatments. This difference has long been explained by different levels of inhibition of cyclooxygenase-1 and -2 enzymes. However, prospective composite cardiovascular endpoint studies did not demonstrate a significant difference between cyclooxygenase-1 and -2 inhibition. The choice of the appropriate drug is based on the experience of clinical trials, taking into account the characteristics of the particular product in addition to the patient and the characteristics of the disease. Based on the current knowledge, low and moderate doses of ibuprofen or dexibuprofen and naproxen appear to be beneficial for cardiovascular risk, although gastrointestinal complications are to be expected in the latter.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen, cardiovascular morbidity and mortality

Sütő G. [The practice of using non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology in the light of cardiovascular prevention]. Orv Hetil. 2022; 163(3): 93–97.

(Beérkezett: 2021. szeptember 10.; elfogadva: 2021. október 6.)

Rövidítések

AMI = akut myocardialis infarktus; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; COX = ciklooxygenáz enzim; EMA = (European Medicines Agency) Európai Gyógyszerügynökség; ES = (effect size) hatás mértéke; EULAR = (European League Against Rheumatism) Európai Reumatológus Liga; HR = (hazard ratio) veszélyességi arány; MACE = (major adverse

cardiovascular events) súlyos cardiovascularis szövődmények; NSAID = (non-steroidal anti-inflammatory drug) nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; nszNSAID = (non-selective non-steroidal anti-inflammatory drug) nemszelektív nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; RR = (relative risk) relatív kockázat

A cardiovascularis rizikó mozgásszervi kórképekben

A cardiovascularis betegség vezető halálok életünkben. Kialakulásához számos rizikófaktor vezet, ezek felismeréséhez hosszú volt az út. 1948-ban Truman elnök írta alá a „nemzeti szívtörvényt”, mivel ebben az időben már legalább minden harmadik halálok cardiovascularis eredetű volt az Amerikai Egyesült Államokban [1]. Elődje, Franklin Delano Rooseveltnél sokáig csak marginálisnak tartott magas vérnyomásban szenvedett, és 1945-ben agyvérzésben hunyt el [1]. 1948-ban indult útjára a Framingham-vizsgálat, amely a mai napig a cardiovascularis betegségek első és legmeghatározóbb tanulmánya volt. Azóta megszámlálhatatlan epidemiológiai vizsgálat készült, és ezek alapján nagyon sok, folyamatosan frissülő cardiovascularis prevenció ajánlás látott napvilágot.

A cardiovascularis megbetegedés és a következményes halálozás eltérő az egyes földrajzi területeken, eltérő a két nemben, számos tényező befolyásolja. Európában az összhálózás 45%-áért felelős a cardiovascularis megbetegedés. Az ischaemiás szívbetegség a vezető halálozási ok, évente 862 000 halálesetért (az összes halálozás 19%-áért) felelős a férfiaknál, és 877 000 halálesetért (20%) a nők körében. A stroke a második leggyakoribb halálok Európában, 405 000 (9%) férfi és 583 000 (13%) nő halálát okozza évente [2]. Ezen belül is az idő előtti halálozás figyelemre méltó, mivel a korai felismerés és kezelés, az életmód-változtatás sikerrel csökkentheti a cardiovascularis halálozást. 65 év alatt a cardiovascularis halálozás 667 000 fő évente (29%); ez különösen a férfiaknál magas, 479 000 fő/év (31%), a nőkhöz képest, amely 188 000 fő/év (26%) [2].

A szív- és érrendszeri megbetegedések halálozási adatai az egyes európai országokban jelentős eltéréseket mutatnak, a közép- és kelet-európai országokban magasabbak, mint az északi, déli és nyugati országokban. Magyarországon az akut myocardialis infarktus (AMI)- és a stroke-halálozás 1990-től egyenletesen csökken, az ischaemiás szívbetegség halálozása 2000 és 2005 között megugrott, és az emelkedett szinten stagnál [3].

A reumatológiai betegségek önmagukban is gyakoribb cardiovascularis megbetegedéssel és halálózással járnak

A gyulladásos reumatológiai betegségek emelkedett cardiovascularis megbetegedéssel és halálózással járnak [4]. A veseszületett fogékonyság mellett a tradicionális cardiovascularis rizikófaktorok, a folyamatos gyulladásos hátter, a mozgásszegénység és a gyógyszeres kezelés (nemszteroid gyulladáscsökkentők, kortikoszteroid) játszik közre [4]. A gyógyszeres kezelés jelentős befolyásoló tényező, mivel a különböző kohorszvizsgálatokban a betegek 30–40%-a szed nemszteroid gyulladáscsökkentő szert,

amelynek hatása összemosódik az alapbetegség okozta rizikóval.

Rheumatoid arthritisben jelentősen emelkedett a korai halálozás, aminek hátterében a cardiovascularis megbetegedés és halálozás jelentős szerepű. Metaanalízis során 48%-kal volt magasabb a szív- és érrendszeri megbetegedések kockázata rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél ($RR = 1,48$ [95% CI 1,36–1,62]), mint egészségeseknél. A myocardialis infarktus 68%-kal (poolozott RR 1,68 [95% CI 1,40–2,03]), a cerebrovascularis katasztrófa 41%-kal (poolozott RR 1,41 [95% CI 1,14–1,74]) volt magasabb [5]. A rheumatoid arthritis mellett az arthritis psoriaticában is gyakrabban fordulnak elő a cardiovascularis megbetegedés és halálozás rizikófaktorai: a cukorbetegség és az obesitas, a magas vérnyomás és a hyperlipidaemia gyakoribb az átlagnépességben [6]. Arthritis psoriaticában az anyagcsere-eltéréseken túl a szubklinikai atherosclerosis és az endothelialis diszfunkció is sűrűbben fordul elő [7]. Mindezek miatt a súlyos cardiovascularis szövődmények (MACE = major adverse cardiovascular events) gyakrabban fordulnak elő psoriasis vulgarisban és arthritis psoriaticában [7]. Emiatt az Európai Reumatológus Liga (EULAR) a tradicionális cardiovascularis rizikó számolása során a reumatológiai betegeknél 1,5-es szorzó alkalmazását javasolja [8]. Axialis spondyloarthritisben a súlyosabb szerkezeti károsodás magasabb jósolható cardiovascularis rizikóval jár [9]. A betegeknél gyakoribb a dohányzás, a magas vérnyomás, az obesitas és a nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer szedése [9].

Az arthritis és a cardiovascularis morbiditás és mortalitás összefüggését nehéz vizsgálni, mert a betegek jelentős része (30–40%) rendszeresen szed nemszteroid gyulladáscsökkentő szereket. A tünetes térdarthrosis az incidentális cardiovascularis betegség rizikófaktor, de nem maga a betegség, hanem a másodlagos funkcióvesztés, a járás korlátozottsága, a csökkent aktivitás a felelős. Különösen fontos a funkcióvesztés gyorsaságának mértéke. Minél intenzívebb a romlás, annál magasabb a cardiovascularis betegség rizikója [10]. Lumbalis degeneratív gerincbetegségben szenvedőknél a metabolikus szindrómát mint a cardiovascularis megbetegedés markerét gyakrabban találták, mint egészséges emberekben; a vizsgálati populáció 66%-a volt érintett. A betegek kétharmad részénél volt megfigyelhető fokozott gastrointestinalis vagy cardiovascularis rizikó, 40%-ban mindkettő jelen volt [11].

A reumatológiai betegségekben alkalmazott nemszteroid gyulladáscsökkentő szerek alkalmazása a cardiovascularis rizikó tükrében

A nemszteroid gyulladáscsökkentő szerek a mai napig a reumatológia leghatásosabb [12] és emiatt a legszélesebb körben alkalmazott fájdalomcsillapító és gyulladás-

csökkentő gyógyszerei. Az orális nemszteroid gyulladáscsökkentő szerek hatása kifejezettebb, mint a paracetamolé (ES = 0,29, 95% CI: 0,22–0,35 vs. 0,14, 95% CI: 0,05–0,22); a betegek a nemszteroid gyulladáscsökkentőket az acetaminofennel szemben gyakrabban részesítik előnyben (RR = 2,46, 95% CI 1,50–4,12) [13]. Az opioidok alkalmazása gyakori a gyulladásos és degeneratív reumatológiai betegségekben. Az elmúlt években azonban számos kétely merült fel ennek a gyógyszercsoportnak a biztonságosságát illetően, emiatt alkalmazásuk kissé visszaszorult; alternatív fájdalomcsillapítási protokollok készítése várható a közeljövőben [14]. A klinikai gyakorlatot nehezíti, hogy az idősök gyakrabban igényelnek fájdalomcsillapítást számos betegség, daganat, gyulladás vagy degeneratív ízületi bántalmak miatt. A fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő gyógyszerek több mint 90%-át a 65 év feletti korosztálynak írják fel [15]. Ebben a betegcsoportban a komorbiditások és a nemszteroid gyógyszeres kezelés további rizikót jelent a szövődmények kialakulására [15, 16]. Emiatt törekedni kell a legkisebb adag legrövidebb ideig történő alkalmazására.

A nemszteroid gyulladáscsökkentő szerek két legfőbb mellékhatáscsoportja a gastrointestinalis és a cardiovascularis [16, 17]. A nem kívánt hatások gyakorisága eltérő az egyes gyógyszerek esetében, elsősorban a COX2/COX1 gátlás mértékétől függ [18]. Az első megfigyelések a gyakoribb halálozású cardiovascularis szövődmények megjelenését a túlzott COX2-szelektivitásnak tulajdonították [19]. Hamar kiderült azonban, hogy mind a szelektív, mind a nemszelektív NSAID-ok nagy adagja fokozza a cardiovascularis morbiditást és mortalitást [20, 21]. A későbbi cardiovascularis végpontú vizsgálatok azt igazolták, hogy a COX2-gátlás cardiovascularis hatása nem rosszabb, mint a nemszelektív NSAID alkalmazása [22]. A Precision-vizsgálatban nagy rizikójú arthrosis és arthritises betegek kaptak közepes adagú celekoxib- (209 ± 37 mg), naproxén- (852 ± 103 mg) vagy ibuprofén- (2045 ± 246 mg) kezelést. Az elsődleges végpont a celekoxib noninferioritásának vizsgálata volt, amit a cardiovascularis kompozit index (cardiovascularis halálozás, a nem halálos myocardialis infarktus vagy a nem halálos stroke) segítségével mértek. Az összes betegben az elsődleges kimenetelő esemény előfordulása a celekoxib-csoportban 2,3%, a naproxéncsoportban 2,5% az ibuprofén-csoportban 2,7% volt, a protokoll szerint kezelteknél ugyanezek az értékek 1,7%, 1,8% és 1,9% voltak. A vizsgálatnak számos hiányossága is volt, ezért értékelése korlátozott, de a celekoxib nem bizonyult hatástalanabbnak két gyakran használt nemszteroid gyulladáscsökkentőhöz képest, illetve az aszpirin és a nemszteroidok együttes alkalmazása nem mutatott interakciót [23]. A SCOT-vizsgálatba 60 éves és idősebb, arthrosisban vagy rheumatoid arthritisben szenvedő, cardiovascularis betegség nélküli betegeket választottak be. A folyamatosan nemszelektív NSAID-ot (nszNSAID) szedő betegeket véletlenszerűen randomizálták, hogy celekoxibra váltsa-

nak, vagy folytassák korábbi nszNSAID-jukat. Az elsődleges végpont a kórházi kezelést igénylő, nem halálos szívinfarktus vagy más biomarker, pozitív akut coronaria szindróma, nem halálos stroke vagy cardiovascularis eredetű halál volt. A medián 3 éves követés során a vártnál kevesebb esetben alakult ki elsődleges cardiovascularis esemény; az előfordulás hasonló volt a celekoxib esetében, 0,95/100 betegév, az nszNSAID-ok esetében 0,86/100 betegév (HR = 1,12, 95%-os CI, 0,81–1,55; $p = 0,50$). A teljes populációban a kezelést protokoll szerint végző betegeknél ezek az adatok a következők voltak: 1,14/100 betegév a celekoxibnál és 1,10/100 betegév az nszNSAID-kezelteknél (HR = 1,04; 95% CI, 0,81–1,33; $p = 0,75$) [24]. Ezek a vizsgálatok nem igazolták, hogy a COX2-gátló gyógyszerek jelentősebb veszélyt jelentenek a COX1-gátláshoz képest a cardiovascularis morbiditás és mortalitás tekintetében [23, 24]. Hasonló eredményt adott 26 vizsgálat metaanalízise: azt mutatta, hogy az NSAID-ok cardiovascularis rizikója nem a COX2/COX1 szelektivitással függ össze. A rofe-koxib maga jelenti a rizikót, és így kompromittálta a COX2-gátló csoportot [25]. A nemszteroid gyulladáscsökkentőkre általában jellemző a cardiovascularis mellékhatás, különösen a tartósan nagy adagot szedő betegeknél.

Az első ajánlás 2012-ben született meg az EMA részéről a három leggyakrabban használt nemszteroid gyulladáscsökkentőre: a diklofenákra, az ibuprofénre és a naproxénre vonatkozóan [26]. A legalacsonyabb thromboticus rizikót a naproxén alkalmazása mellett figyelték meg. Ennek valószínű oka az, hogy a naproxén gátolja a trombocytáaggregációt. A nagy (2400 mg) napi adagú ibuprofénhez képest a kis (napi 1200 mg-ot meg nem haladó) adag szintén biztonságos, mivel a legtöbb vizsgálatban a két adag közötti különbség 10%-on belüli volt [27], valamint az etorikoxibhoz és a diklofenákhoz ké-

1. táblázat | A nemszteroid gyulladáscsökkentő szerek alkalmazásakor felmerülő tényezők a cardiovascularis megbetegedés és halálozás csökkentésére

A beteg életkora
Alapbetegség, amely az indikációt képezi.
Társbetegségek: magas vérnyomás, cardiovascularis betegség, gyomor-bél rendszeri megbetegedés, krónikus vesebetegség, hematológiai kórkép.
Rizikóbecslés: cardiovascularis és gastrointestinalis.
Kiindulási paraméterek: vérnyomás, vérkép, veseműködés, májenzimek.
Egyéb gyógyszerek, amelyek fokozzák a szövődmények lehetőségét: vérnyomáscsökkentők, aszpirin, szteroid, antikoaguláció.
Van-e egyéb fájdalomcsillapítási lehetőség? Lokális szerek, fiziko- és mozgásterápia.
A kezelés optimális időtartamának meghatározása. Nincs biztonságos időrás.
A gyógyszer optimális adagjának meghatározása: alacsony vagy közepes adagok mellett ritkábbak a szövődmények.

pest is jobb volt a thromboticus rizikóprofil. 2015-ben az EMA már egyértelműen úgy foglalt állást, hogy az ibuprofén napi 1200 mg dóziséig nem fokozza a cardiovascularis rizikót, és az állásfoglalást kiterjesztette a dexibuprofénre is [28]. A nagy adag határát az ibuprofen esetében a napi 2400 mg-nál, a dexibuprofénél 1200 mg-nál húzták meg. A diklofenák cardiovascularis rizikója a coxibokhoz hasonló, és 75 mg/nap mennyiség felett már számolni kell vele [28].

Jelenleg nincs egyetlen aktuális, bizonyítékon alapuló szakmai ajánlás, amely az NSAID-ok alkalmazására vonatkozik, és a várható mellékhatásokat is figyelembe veszi. Az egyes betegségek kezelésére vonatkozóan vannak szakmai ajánlások, de ezek mára már jelentősen elavultak. Az analgetikumok (elsősorban a paracetamol) minimális mértékben hatásosak [29], az opioidok alkalmazását túlzó aggodalmak kísérik [30, 31]. Mindezek miatt és annak következtében, hogy az NSAID-ok igen hatékonyak, gyakran felírt gyógyszerek. A kiinduláskor figyelembe kell venni számos tényezőt (*1. táblázat*), amelyek meghatározzák a gyógyszerválasztást. Fokozott cardiovascularis rizikó esetén a diklofenák kerülendő gyógyszer, a naproxén cardiovascularis rizikója kicsi, de a gastrointestinalis szövődmények gyakoriak, az ibuprofén/dexibuprofén esetében a kis-közepes adagok cardiovascularis rizikója nem nagy.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltség: A szerző a Sager Pharma Kft. és a Wörwag Pharma részére készített szakmai összefoglalókat, véleményeket a közlést megelőző 3 évben.

Irodalom

- [1] Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet* 2014; 383: 999–1008.
- [2] Determinants of CVD. In: Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, et al. European cardiovascular disease statistics 2017. European Heart Network, Brussels, 2017; pp. 94–100.
- [3] Kékes E, Tóth K. Cardiovascular diseases yesterday, today and tomorrow? [Kardiovaszkuláris betegségek tegnap, ma és holnap?] *Cardiol Hung.* 2019; 49: 111–118. [Hungarian]
- [4] Castañeda S, Nurmohamed MT, González-Gay MA. Cardiovascular disease in inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016; 30: 851–869.
- [5] Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1524–1529.
- [6] Jafri K, Bartels CM, Shin D, et al. Incidence and management of cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Care Res.* 2017; 69: 51–57.
- [7] Peluso R, Caso F, Tasso M, et al. Cardiovascular risk markers and major adverse cardiovascular events in psoriatic arthritis patients. *Rev Recent Clin Trials* 2018; 13: 199–209.
- [8] Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 325–331.
- [9] Ladehesa-Pineda ML, de la Rosa IA, López-Medina C, et al. Assessment of the relationship between estimated cardiovascular risk and structural damage in patients with axial spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020; 12: 1759720X20982837.
- [10] Corsi M, Alvarez C, Callahan LF, et al. Contributions of symptomatic osteoarthritis and physical function to incident cardiovascular disease. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018; 19: 393.
- [11] Yang JH, Lee BH, Eum KS, et al. Prevalence of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with degenerative lumbar spinal disease. *Clin Orthop Surg.* 2020; 12: 343–352.
- [12] Ong CK, Lirk P, Tan CH, et al. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Med Res.* 2007; 5: 19–34.
- [13] Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 476–499.
- [14] Kim SC, Solomon DH. Towards defining the safer use of opioids in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16: 71–72.
- [15] McCarberg BH. NSAIDs in the older patient: balancing benefits and harms. *Pain Med.* 2013; 14(Suppl 1): S43–S44.
- [16] Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, et al. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging Dis.* 2018; 9: 143–150.
- [17] Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, et al. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 45(4 Suppl): S22–S27.
- [18] Hawkey CJ. COX-1 and COX-2 inhibitors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001; 15: 801–820.
- [19] Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021–2029.
- [20] 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; 382: 769–779.
- [21] Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *Br Med J.* 2006; 332: 1302–1308.
- [22] Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17: 574–584.
- [23] Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med.* 2016; 375: 2519–2529.
- [24] MacDonald TM, Hawkey CJ, Ford I, et al. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the standard care vs. celecoxib outcome trial (SCOT). *Eur Heart J.* 2017; 38: 1843–1850. [Erratum: *Eur Heart J.* 2018; 39: 998.]
- [25] Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2017; 42: 27–38.
- [26] European Medicines Agency: Assessment report for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. Procedure No.: EMEA/H/A-5(3)/1319. London, 18 October 2012.

- [27] McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS MED* 2011; 8: e1001098.
- [28] European Medicines Agency. Updated advice on use of high-dose ibuprofen. [Frissített útmutatás a nagy dózisú ibuprofén alkalmazásáról.] EMA/325007/2015. London, 2015.
- [29] Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, et al. Paracetamol *versus* placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2: CD013273.
- [30] Trasolini NA, McKnight BM, Dorr LD, et al. The opioid crisis and the orthopedic surgeon. *J Arthroplasty* 2018; 33: 3379–3382. e1.
- [31] Volkow ND, Blanco C. The changing opioid crisis: development, challenges and opportunities. *Mol Psychiatry* 2021; 26: 218–233.

(Sütő Gábor dr.,
Pécs, Pacsirta u. 1., 7624
e-mail: gabor.suto@immunologus.hu)

MEGHÍVÓ

a Vas Megyei ISTVÁN LAJOS TROMBÓZIS KLUB ünnepi ülésére
COVID-19-fertőzés – Interdiszciplináris fórum

Száz éve született István Lajos

Fővédnök: Vizi E. Szilveszter HonFBPhS, az MTA korábbi elnöke

Időpont: 2022. március 24. (csütörtök) 15³⁰

Helyszín: Markuszovszky Egyetemi Oktatókórház, Romhányi terem
Szombathely, Markuszovszky u. 5.

Program:

A COVID-19-járvány – Hazai kormányzati intézkedések és ezek hatásai	20'
<i>Prof. dr. Kásler Miklós, EMMI miniszter</i>	
A COVID-19-járvány hemostazeológiai szempontjai	20'
<i>Prof. dr. Pfliegler György, Debreceni Egyetem, a Ritka Betegségek Szakértői Központ vezetője</i>	
A COVID-19-járvány Vas megyei tapasztalatai	20'
<i>Dr. Schneider Ferenc, osztályvezető főorvos, Markuszovszky Egyetemi Oktatókórház</i>	
A COVID-19-járvány kardiológiai szövődményei, posztcovid teendők	20'
<i>Prof. dr. Nagy Lajos kardiológus, a Markuszovszky Egyetemi Oktatókórház igazgatója</i>	
A COVID-19-járvány perinatológiai következményei	20'
<i>Prof. dr. Ertl Tibor, Pécsi Tudományegyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Neonatológiai Tanszék</i>	
A COVID-19-járvány világgazdasági következményei	20'
<i>Prof. dr. Kovács Árpád professor emeritus, a Költségvetési Tanács elnöke</i>	

Prof. dr. Horváth Boldizsár
elnök

Dr. Farkas György
titkár

A rendezvényt az István Lajos Alapítvány támogatja.

Részvételi kérdésekben információ kérhető a 06-30/941-3171-es telefonszámon.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)