

Nem szteroid gyulladáscsökkentők és kortikoszteroidok – fókuszban a cardiovascularis mellékhatások

KARDOS ZSÓFIA

NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND CORTICOSTEROIDS – FOCUSED ON CARDIOVASCULAR SIDE EFFECTS

A fájdalomcsillapítók világszerte a leggyakrabban vásárolt gyógyszerkészítmények; ezek jelentős része nem szteroid gyulladáscsökkentő. Jól ismert gastrointestinalis és cardiovascularis mellékhatásaik ellenére alkalmazásukban – kifejezett hatékonyságuknak és a szakmai ajánlások változásának köszönhetően – további növekedés várható. Az előregedő, fejlett társadalmakban folyamatosan nő a krónikus fájdalommal élők száma. A fájdalomcsillapítók, így a nem szteroid gyulladáscsökkentők használata is jelentős életminőség-javulással jár, alkalmazásuk nélkülözhetetlennek mondható. Mellékhatásaik éppen hatásmechanizmusukból fakadnak, így azok egyelőre kivédhetetlennek tűnnek. Fontos, hogy mind a kezelőorvosok, mind a betegek tisztában legyenek a minél biztonságosabb alkalmazás szempontjaival.

A szisztémás gyulladás csökkentésére mindmáig a leghatékonyabb és a leggyorsabban ható szereink a kortikoszteroidok. Valódi kétélű kardként sokszor a betegek életét mentik meg, míg hosszú távú alkalmazásuk esetén számos mellékhatást okoznak, kiemelten a metabolikus és a cardiovascularis rendszerben. Alkalmazásuk mégis elkerülhetetlen, és a fejlett társadalmakban a modern terápiák térhódítása ellenére is folyamatosan nő a tartós kortikoszteroid-kezelésben részesülő betegek száma, nemcsak reumatológiai, hanem számos egyéb indikációban is. Kortikoszteroid-kezelés mellett a kockázat/haszon folyamatos mérlegelése és a cardiovascularis rizikó rendszeres monitorozása szükséges.

Painkillers are the most frequently purchased products worldwide, and a significant number of them are non-steroidal anti-inflammatory drugs. Despite their well-known gastrointestinal and cardiovascular side effects, further growth in their use is expected due to their pronounced effectiveness and changes in treatment recommendations. In aging, developed societies there is a steady increase in the number of patients with chronic pain. The use of painkillers, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, is associated with a significant improvement in the quality of life, and their use seems indispensable. Their mechanism of action causes their side effects, so they seem indefensible until now. It is important that both physicians and patients are aware of the possible aspects of the safe application.

To date, our most effective and fast-acting anti-inflammatory agents for reducing systemic inflammation are corticosteroids. As a real double-edged sword, they often save the lives of patients, while long-term use of them causes many side effects, especially on the metabolic and cardiovascular systems. However, their use is indispensable and, despite modern therapies, the number of patients receiving long-term corticosteroid treatment is constantly increasing in developed societies, not only for rheumatological, but also for many other indications. In case of corticosteroid treatment, a continuous assessment of risk-benefit ratio and regular monitoring of the cardiovascular risk is necessary.

nem szteroid gyulladáscsökkentő, kortikoszteroid, hatásmechanizmus, cardiovascularis rizikó, mellékhatás

non-steroidal anti-inflammatory drug, corticosteroid, mechanism of action, cardiovascular risk, side effect

dr. KARDOS Zsófia (levelezési cím/correspondence): Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Szent Ferenc Tagkórház, Reumatológiai Osztály/Borsod-Abaúj-Zemplén County Academic Hospital, Department of Rheumatology, Miskolc; H-3529 Miskolc, Csabai kapu 42.
E-mail: dr.kardos.zsofia@bazzmkorhaz.hu

Érkezett: 2023. február 28. Elfogadva: 2023. március 11.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0131>

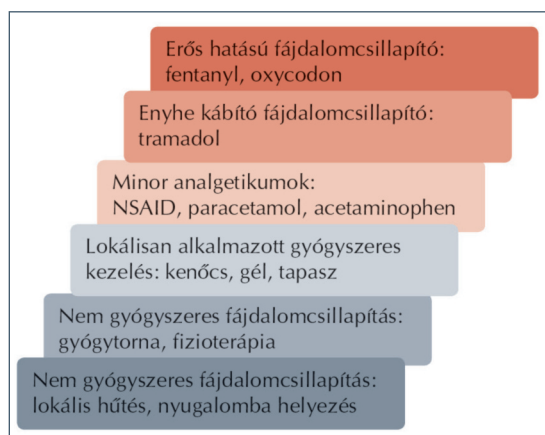
Piaci kitekintés

A fájdalomcsillapítók mind a vényköteles, mind a vény nélküli vásárlások tekintetében a világ legnépszerűbb gyógyszerei: jelenleg az acetaminophen és az ibuprofen, de a diclofenac és a ketoprofen részesedése is egyre nő. A fájdalomcsillapítókból származó árbevétel 2021-ben világszinten 106 milliárd USA dollár volt, ami 2030-ra várhatóan eléri a 150 milliárd dollárt. Ha a pénzügyi volument nézzük, a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) az analgetikumok éves forgalmának körülbelül egyötödét adják, ám mivel nem drága készítmények, az eladott mennyiség a darabszámot tekintve rendkívül jelentős (1).

Az analgetikumok iránti növekvő kereslet hátterében elsősorban az elöregedő, egyre több civilizációs ártalommal és krónikus betegséggel küzdő társadalom áll. 2017-ben egymilliárd 60 év feletti ember élt a Földön. 2050-re ez a szám meghaladja majd a kétmilliárdot, ami a világ teljes népességének ötödét fogja kitenni (2). A fájdalomcsillapítók iránti igény fő tényezője a fizikai fájdalom. A fejlett országokban jellemzően a lakosság 20%-a él krónikus fájdalommal. Ennek leggyakoribb okai a fejfájás, a daganatos megbetegedések okozta fájdalom és a mozgásszervi eredetű fájdalmak széles skálája. A Covid-19-pandémia ugyancsak a NSAID-ok iránti kereslet növekedését eredményezte.

A nem szteroid gyulladáscsökkentők

Az elmúlt évtizedekben sokáig alapvető protokollnak számított a klasszikus fájdalomcsillapítási lépcső (1. ábra), amely szerint az elsőként választandó orális fájdalomcsillapító a paracetamol,



1. ábra. A mozgásszervi fájdalomcsillapítás terápiás lépcsője

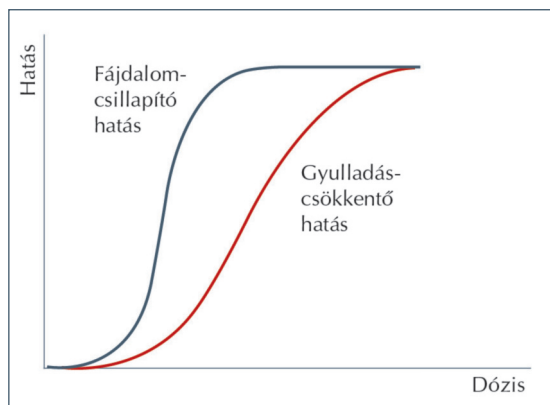
mol, ami cardio- és cerebrovasculáris szempontból is megfelelő opció, hiszen még a magas dózisú paracetamol tartós szedése sem növeli a stroke és a myocardialis infarktus (AMI) előfordulását, még hypertóniás betegek körében sem (3).

A mindennapi gyakorlat azonban azt mutatja, hogy a betegek rendre visszatérnek a NSAID-ok használatához. A gyulladásos, autoimmun mechanizmusú kórképeknel egyértelmű az inflammatio patogenetikai szerepe, de még a degeneratív eredetű mozgásszervi elváltozások is rendelkeznek legalább egy alacsony gyulladásos potenciállal. A fájdalom egyértelműen korrelál az ultrahanggal, MRI-vel kimutatható synovitis mértékével (4). Míg a paracetamol csak centrális fájdalom- és lázcsillapító komponenssel rendelkezik, addig a NSAID-ok a periférián is hatnak, nemcsak a fájdalmat, hanem a gyulladást is csökkentve. Ha tehát a fájdalomnak akár csak kis mértékű gyulladásos komponense is van, a NSAID hatékonyabb a paracetamolnál. Csípő- és térdarthrosisos betegeknél vizsgálva, az ibuprofen már az első naptól szignifikánsan jobban csökkentette a betegek fájdalmát, mint a paracetamol, és ez a különbség tartósan, két héten át fennmaradt (5).

Fontos gyakorlati szempont, hogy a NSAID-ok fájdalom- és lázcsillapító hatása kisebb dózissal is elérhető, mint a gyulladáscsökkentés. A fájdalomcsillapító hatás kevésbé dóziszfüggő, a dózis-hatás görbe meredeken emelkedik, majd gyorsan tetőzik. A dózis további emelésével a hatás nem, csak a mellékhatások gyakorisága fokozódik. Egyes szerek esetében a vényköteles és a vény nélkül is kiadható dózisok jól tükrözik a fájdalom- és lázcsillapításhoz, illetve a gyulladáscsökkentéshez szükséges adagok közötti különbséget (2. ábra) (6).

A hatékonysági kérdéseken túl, a világon egyre növekvő problémát okoz a paracetamol-túladozás és a hepatotoxicitás. A fejlett országokban az akut májelégtelenség hátterében leggyakrabban paracetamolabúzus áll, folyamatosan évi ~4%-kal nő az e miatti kórházi kezelések száma. Az ausztrál nemzeti egészségügyi adatbázis adatai szerint 2007 és 2017 között összesen csaknem 100 ezer kórházi felvétel történt paracetamol-mérgezés miatt. A vizsgált 10 évben az esetszám 44%-kal nőtt (7). Elsősorban a toxicitási problémák miatt az American College of Rheumatology (ACR) 2019-es csípő-, térd- és kézarthrosis terápiás ajánlása alapján a paracetamol egyértelműen háttérbe szorul, és amennyiben nem áll fenn kontraindikáció, a topikális és elsősorban az orális NSAID-ok erősebb ajánlással rendelkeznek (8).

A NSAID-ok használatában tehát további nö-



2. ábra. A nem szteroid gyulladáscsökkentők fájdalom- és gyulladáscsökkentő dózis-hatás görbéje

vekedés várható, emiatt fontos a minél biztonságosabb alkalmazásukra való törekvés. Az egészségtudatosabb társadalmakban például kimutathatóan nő a topikális alkalmazás, amivel kivédhető a szisztémás mellékhatások. NSAID alkalmazásakor legyen egyértelmű és megfelelő az indikáció, a terápia indításakor és az alkalmazás során pedig elengedhetetlen a rizikófaktorok felmérése és monitorozása. Ne lépjük túl a javasolt dózist, a lehető legkisebb dózist alkalmazzuk a lehető legrövidebb ideig; e szereket fájdalomcsillapítóként hét napig, gyulladáscsökkentőként három hétig ajánlott adni. Ne legyünk türelmetlenek, ne váltsunk túl gyorsan, és mindenképpen kerüljük a kombinációk alkalmazását!

A nem szteroid gyulladáscsökkentők hatásmechanizmusa

Fűzfalevélből már az ókorban is készítettek pakolást. *Hippokratész* írta le elsőként a fa kérgének fájdalomcsillapító hatását, ami a kéreg szalicilsav-tartalmának köszönhető. *Edmund Stone* 1763-ban publikálta klinikai vizsgálatát, amelynek során a betegeket a fűzfakéreg standard őrleményének növekvő dózisaival kezelte, ezzel igazolva annak lázcsillapító hatását. 1869-ben a Bayer legyártotta az első Aspirint, a hatásmecha-

nizmus azonban még ekkor sem volt ismert. Ehhez még újabb 100 évnek kellett eltelnie, amiért *John Vane* 1982-ben Nobel-díjat kapott (6).

Ma már jól ismert a hatásmechanizmus, az arachidonsav-prosztanoid átalakulást katalizáló ciklooxygenázok (COX) gátlása. A COX-ok szerepet játszanak a fájdalomérzet kialakulásában, a hypothalamus által szabályozott testhőmérséklet-változásban, a gyulladásban és a haemostasisban. A COX-2 indukálható, a gyulladásban szerepet játszó prosztaglandinokat (PG) szintetizálja, a COX-1 konstitutív, az élettani funkciókat szabályozza. Az analgetikus és az antiinflammatorikus hatás tehát elsősorban a COX-2-gátlásnak köszönhető, a gastrointestinalis (GI) mellékhatásokért viszont főként a COX-1 gátlása felelős.

A NSAID-okat kémiai szerkezetük és felezési idejük alapján is feloszthatjuk; az utóbbi határozza meg az adagolás gyakoriságát. Gyakorlati szempontból azonban a legrelevánsabb felosztás szelektivitásuk alapján történik. Megkülönböztünk nem szelektív szereket, amelyek terápiás adagokban mindkét izoenzimet jelentősen gátolják; COX-2-preferenciális szereket, amelyek a COX-2 gátlása mellett alacsonyabb dózisban csak minimálisan, magasabb dózisban viszont már jelentősen gátolják a COX-1 enzimet; valamint COX-2-specifikus szereket, amelyek a teljes terápiás dózistartományban mentesek a COX-1-gátló hatástól (1. táblázat) (9).

Míg a NSAID-ok reverzibilis, kompetitív COX-gátlók, addig az acetilszalicilsav irreverzibilisen gátolja a COX-1 enzimet. A vérlemezkék nem képesek új enzimet szintetizálni, így acetilszalicilsav alkalmazásakor egész élettartamukra gátlódik a tromboxánszintézisük. Az egyéb NSAID-ok acetilszalicilsavval együtt adva kiszorítják azt a kötőhelyről, és mivel csak tranziensen gátolják az enzimet, a thrombocytáaggregációt gátló hatás mértéke csökken, így ezzel is nő a cardiovascularis (CV) rizikó. Tehát az aspirint szedő betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy – a kompetitív gátlás minimalizálása érdekében – a NSAID bevétele az acetilszalicilsav bevétele után 2 órával történjen.

1. táblázat. A NSAID-ok felosztása szelektivitás alapján

Nem szelektív COX-gátlók		Preferenciális COX-2-gátlók		Szelektív COX-2-gátlók
szalicilátok	acetilszalicilsav	szulfonanilidek	nimesulid	celecoxib
ecetsavszármazékok	indomethacin, ketorolac	fenilecetsav-származékok	diclofenac, aceclofenac	etoricoxib
pirazolonszármazékok	fenylbutazon	enolsavszármazékok	meloxicam	
propionsav-származékok	ibuprofen, naproxen, ketoprofen, flurbiprofen			
enolsavszármazékok	piroxicam			

Cardiovascularis mellékhatások

Egy-egy NSAID kis betegpopuláción végzett hatékonysági vizsgálatokat követően könnyen forgalomba került. Jelentősek voltak azonban a GI mellékhatások, ezek kivédésére fejlesztették ki a kizárólag COX-2-gátló coxibokat. Utóbbiak a kiváló GI tolerálhatóság miatt robbanásszerűen elterjedtek, és nagy klinikai vizsgálatok indultak, elsősorban a minimális GI szövődmények mellett megmaradó hatékonyság igazolására. Az első ilyen vizsgálat, a VIGOR study 2000-ben a rofecoxibot és a naproxent hasonlította össze. CV szempontból meglepő eredmény született: a 8000 betegnél ötszörösére emelkedett az AMI előfordulása a rofecoxibbal kezelt csoportban (10). Emiatt a coxibok alkalmazása jelentősen háttérbe szorult, többet közülük kivontak a piacról. Ezt követően számos vizsgálat történt, amelyek azt igazolták, hogy nemcsak a COX-2 szelektív, hanem valamennyi NSAID növeli a CV kockázatot, de eltérő mértékben: a kockázatonövelő hatás a COX-2-gátlás mértékével arányos. A rizikó összességében nem túl magas, ám a kiterjedt alkalmazás miatt klinikailag mégis jelentős.

Az elsőként megjelent metaanalízis, amely a celecoxib mellett a három leggyakrabban használt hagyományos NSAID, a diclofenac, az ibuprofen és a naproxen mellékhatásainak rizikóját értékelte, a COX-1/COX-2 szelektivitással jól egyező eredményeket mutatott. Gyomorkárosodás tekintetében kedvezőbbnek mutatkozott a celecoxib és a diclofenac, míg a COX-1-et erősebben gátló ibuprofen és naproxen esetében magasabb volt a felső GI események gyakorisága. A celecoxib és a diclofenac hasonlóan növelték a súlyos CV események és a halálozás előfordulását [major CV esemény (MACE): celecoxib RR 1,37, 95% CI 1,14–1,66; $p = 0,0009$; diclofenac RR 1,41, 1,12–1,78; $p = 0,0036$; ibuprofen RR 1,44, 0,89–2,33, $p = 0,14$; naproxen RR 0,93, 0,69–1,27] (CV halálozás: celecoxib RR 1,58, 99% CI 1,00–2,49; $p = 0,0103$; diclofenac RR 1,65, 0,95–2,85, $p = 0,0187$; ibuprofen RR 1,90, 0,56–6,41; $p = 0,17$; naproxen RR 1,08, 0,48–2,47, $p = 0,80$].

Az ibuprofen esetében az eredmények ellentmondásosak lettek, a coronariaesemények valószínűségét igen, de a MACE-eket nem növelte szignifikánsan (coronariaesemények: celecoxib RR 1,76, 1,31–2,37; $p = 0,0001$; diclofenac RR 1,70, 1,19–2,41; $p = 0,0032$; ibuprofen RR 2,22, 1,10–4,48; $p = 0,0253$; naproxen RR 0,84, 0,52–1,35) (11). A CV rizikót fokozó hatás dóziszfüggő, és az alkalmazás hosszával is növekszik. A COX-2-t szelektívebben gátló celecoxib

és diclofenac már kis dózisban is szignifikáns rizikófaktorozódást eredményez, ami nagyobb dózisok alkalmazása esetén tovább nő. Az ibuprofen esetében a dóziszfüggés feloldotta az előbbi ellentmondást, hiszen a kis dózisok nem, de a nagyobbak már emelik a rizikót. A naproxen nagyobb dózisok esetén sem fokozta a CV események gyakoriságát ebben a vizsgálatban.

A Pfizer által 2004-ben végzett PRECISION vizsgálatban fokozott CV rizikóval rendelkező arthritises betegeket celecoxibbal, ibuprofennel vagy naproxennel kezelték. Több mint 24 ezer beteg adatai alapján, CV biztonságosság szempontjából egyik vizsgált szerrel szemben sem igazolódott a celecoxib noninferioritása, miközben a GI szövődmények szignifikánsan alacsonyabbak voltak. Ebben a vizsgálatban a naproxen előnye nem igazolódott CV szempontból (12).

A COX enzimek gátlásával nemcsak a gyulladási mechanizmusokban fő szerepet játszó PGE2 termelődése csökken, hanem számos más homeosztatis prosztaciklin termelődése is, amelyeknek szerepük van többek között a trombocytagaagregáció gátlásában, a vérnyomás és a glomerulációs filtráció szabályozásában. A vese- és a CV mellékhatások szempontjából kulcsfontosságú az endothelialis PGI2 gátlása, amely egyébként antithromboticus és vasodilatatív hatású. A COX-2 enzim a vesében például konstitutívan is termelődik: szerepe van a prae-glomerularis rezisztenciaerek, így a vese vérátáramlásának szabályozásában (13). COX-gátló adásakor vízretenció alakulhat ki, ami oedemaképződéshez, szívelégtelenséghez, vérnyomás-emelkedéshez vezethet. A NSAID-ok az antihipertenzív szerek hatását is csökkentik, kivéve a Ca-csatorna-blokkolókat, amelyek nem a PG-ken keresztül fejtik ki hatásukat.

A NSAID-ok alkalmazása a mitochondriumokban az elektrontranszport lánc I-es komplexének gátlásával reaktív oxigénradikálok felszabadulásához, a mitochondrialis membránpotenciál csökkenéséhez, oxidatív sejtkárosodásokhoz vezet. A mitochondrialis DNS károsodása egyértelműen összefüggésbe hozható az atheroscleroticus laesiók kialakulásával (14).

A mellékhatások kivédésére irányuló törekvések

Elsősorban a gyomornyálkahártya védelmét szolgálják a bélben oldódó bevonatú készítmények, az oldható, puffertolt készítmények és a nem savas prodrugok. Az enantiomerek fejlesztése a dóziscsökkentést teszi lehetővé. Enantiomereknek, királis molekuláknak nevezzük a térszerkezeti szempontból tükörkép molekulákat.

Előfordul, hogy csak az egyik enantiomer felelős a kedvező hatásért, míg a tükörkép molekula lehet inaktív, kevésbé hatékony, ellentétes hatású vagy éppen felelős a mellékhatások kialakulásáért. Az R-thalidomid effektív szedatívum, míg enantiomer párja teratogén hatású. Az R-ibuprofen nem hatékony, az S-ibuprofen viszont igen, míg gyomornyálkahártya-károsító hatása mindkettőnek van. Az aktív enantiomer alkalmazásával kevesebb hatóanyagra van szükség, azonos hatékonyság kisebb dózissal is elérhető, egyszerűbb a dózis-hatás összefüggés vizsgálata, szelektívebb a hatás, csökken a toxicitás, jobb a tolerálhatóság. Jelenleg az ibuprofen és a ketoprofen enantiomer párijai érhetőek el szelektáltan, csak az aktív enantiomer formájában, dexibuprofen és dexketoprofen néven.

A COX enzimek gátlásával az arachidonsav-metabolizmus fokozottabban zajlik a lipoxigenáz (LOX) útvonalon, ami emelkedett eikozanoidszintekhez vezet. A fő végtermék a leukotrién B₄, ami számos gyulladáscsökkentő és allergiás betegség mellett az atherosclerosis és a daganatképződés irányába is hat. Logikusnak tűnik a COX és a LOX együttes gátlása, a CLOXIB-ok, a duális inhibitorok fejlesztése, amelyek azonban – elsősorban biztonságossági okok miatt – mindeddig nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket. A kutatások így jelenleg a gyulladáscsökkentő mechanizmusokba jóval célzottabban beavatkozó biológiai szerekekkel, citokininhibitorokkal folynak.

A COX-gátlók nemcsak a PGE₂, a gyulladás fő mediátorának képződését gátolják, hanem más, a homeosztatisz funkciókhoz nélkülözhetetlen prosztanoidok képződését is. Mivel a PGE₂ kulcsszereplő a gyulladáscsökkentő mechanizmusokban (a tumorképződésben is), szintjének önmagában történő csökkentése, miközben a többi metabolit szintje változatlan marad, a jövő új generációs fájdalomcsillapítója lehet. Ennek jelenleg három útja képezi a kutatások tárgyát: 1. a PGE₂-szintáz gátlása, 2. specifikus dehidrogenázal történő degradációjának serkentése, illetve 3. a PGE₂ hatásának kivédése receptorának blokkolása által. Jelenleg több készítményt is vizsgálnak, ezek közül néhány hepatotoxikus, de a zaloglanstat például már túl van a II.b fázisú vizsgálaton. Az onkológiai indikációval (emlőrák) már rendelkező lapatinib erős PGE₂-szintázgátló: ezzel is folynak vizsgálatok fájdalom- és gyulladáscsökkentésben, bár az onkológiai alkalmazás során a balkamra-funkciót rontó hatása igazolódott (14).

A PGE₂ katabolizmusát a 15-PG-dehidrogenáz végzi. Coloncarcinomában igazolódott, hogy a magas PGE₂-szint hátterében a 15-PG-dehidrogenáz alacsony szintje áll. Az enzim akti-

vitásának növelése antiinflammatorikus terápiás célpont lehet, ez a terápiás mechanizmusa a hydroxychloroquinnek is. A PGE₂ receptorának négy altípusa van, amelyek szövetspecifikusan expresszálódnak. A hármas és a négyes magas affinitású, míg az egyes és a kettes altípus csak a PGE₂ magas szintjeinél aktiválódik. Tekintettel a gyulladáscsökkentő és a daganatokkal kapcsolatos patogenetikai szerepükre, az EP-receptorok antagonistái potenciális gyógyszer-célpontokká váltak. Colitis ulcerosában, glaucomában, szolid tumorokban és CV betegségekben is folynak vizsgálatok. Fájdalom- és gyulladáscsökkentés tekintetében az EP₄-receptor-antagonisták mutatják a legnagyobb potenciált. A négyes receptoraltípus gátlásával megtarthatók a PGE₂ egyéb homeosztatisz funkciói. Az eredmények ígéretesnek tűnnek, de e szerek biztonságossága még kérdéses.

Kortikoszteroidok

A modern, célzott terápiák térhódítása ellenére, a NSAID mellett a kortikoszteroid- (CS-) használat is világszerte növekszik számos, nem csak reumatológiai indikációban. A fejlett országokban a lakosság 1–3%-a részesül tartós glükokortikoid- (GC-) kezelésben (15).

A CS-ek a szisztémás autoimmun betegségek egy-egy akut szubjának kezelése során életmentőek lehetnek. Valamennyi autoinflammatorikus kórkép (SLE, GCA, RA stb.) legújabb terápiás ajánlásai továbbra is tartalmazzák ezeket, hiszen mindmáig a leghatékonyabb, leggyorsabban ható gyulladáscsökkentő szereink. Ugyanakkor köztudottan számos kedvezőtlen hatással is rendelkeznek, kiemelkedően a metabolikus és a CV rendszerre. Mind direkt, mind indirekt módon fokozzák a cardiovascularis rizikót.

Glükokortikoidokra a szívnek is szüksége van: a növekedéshez, a fejlődéshez, a homeosztázis fenntartásához, a gyulladás elleni védelemhez a magzati kortól egészen időskorig. A GC-k túlzott vagy hosszú távú alkalmazása ugyanakkor kedvezőtlenül változtatja meg a szív anyagcseréjét, endothel-diszfunkcióhoz, a sejtek apoptózisához, a cardiomyocyták hiperproliferációjához, a szívfallal megvastagodásához, magas vérnyomáshoz, hyperlipidaemiához, szívelégtelenséghez vezet. Az akut coronariaesemények rizikóját is jelentősen fokozza.

A gyulladáscsökkentő autoimmun betegségekben szenvedők esetében maga a szisztémás gyulladás, az akcelerált atherosclerosis, az endothel-diszfunkció révén egy jelentősen fokozott CV kockázat áll fenn, amelyhez a hagyományos rizikófaktorok

2. táblázat. Az akut coronariaszindróma (ACS) és a cardiovascularis (CV) mortalitás rizikója (16)

	ACS relatív rizikó	CV mortalitás relatív rizikó
Rheumatoid arthritis	1,5–2,0	1,5
Szisztémás lupus erythematosus	2,2–2,6	1,7
Psoriasis	1,5–7,1	1,1–1,6
Axiális spondyloarthritis	1,9	1,3–2,1
Gyulladásos bélbetegségek	1,2–1,4	1,0

rok, illetve az alkalmazott terápiák esetleges kedvezőtlen hatásai is hozzáadódnak. Az endothel-diszfunkció már az autoinflammatorikus kórképek korai szakaszában kimutatható. A proinflammatorikus citokinek, a reaktív oxigéngyökök, az oxidált LDL, az autoantitestek a hagyományos rizikófaktorokkal együtt közvetlenül és közvetve is aktiválják az endothelsejteket, ami a vasodilatatio károsodásához, fokozott leukocytadhézióhoz és endothelpermeabilitáshoz, prothromboticus állapot kialakulásához vezet. Az átlagpopulációhoz képest a szisztémás gyulladásos kórképekben szenvedők jelentősen rosszabb CV morbiditási és mortalitási mutatókkal rendelkeznek (2. táblázat) (16). A kockázat mértéke az alapbetegségtől is függ, a legmagasabb SLE-ben, de valamennyi betegségben fennáll.

A gyulladás kezelése a CV rizikót jelentősen csökkenti. CS-ek alkalmazása mellett is folyamatosan és egyénre szabottan kell mérlegelnünk a kockázat/haszon arányát. Mind a napi alkalmazott dózis, mind a kumulatív dózis növekedése fokozza a CS-ek kedvezőtlen hatásait (3. táblázat). Sokáig általánosan elfogadott volt az a nézet, hogy az alacsony dóziszú CS-kezelés, ha emellett a beteg remisszióban van, CV szempontból is inkább kedvező hatású. Boers és munkatársai a GLORIA study keretén belül kimutatták, hogy 65 év feletti RA-s betegek alacsony dóziszú prednisolonkezelése add-on terápiaként számos kedvező hatással bír a betegségaktivitás és az életminőség tekintetében, miközben a szer megfelelően biztonságos, a CV események előfordulását sem növelte (17).

Ezzel ellentétes eredményt hozott az a 87 794 gyulladásos, immunmediált betegségben (óriássejtes arteritis, polymyalgia rheumatica, IBD, RA, SLE, vasculitis) szenvedő beteg öt éves utánkövetése, ahol a vizsgálati idő alatt a betegek 15%-nál, 13 426 esetben történt CV esemény: 6013 pitvarfibrilláció, 7727 szívelégtelenség, 2809 AMI. A GC-kezelésben nem részesülők egyéves kumulatív incidenciája rátája 1,4%-ról 8,9%-ra nőtt napi

25,0 mg prednisolonekvivalens dózis (PED) szedése mellett. Az egy év alatt 5 mg-nál kevesebb PED-ban részesülő betegek CV rizikója több mint kétszeresére nőtt a szteroidot nem szedőkénél, 25 mg feletti dózisoknál pedig meghatszorosodik a kockázat (18). Az öt éves rizikó 7,1%-ról 28,0%-ra emelkedik. A legmagasabb a kockázat a szívelégtelenség és az AMI esetén. A rizikó mind a napi szteroid dózis, mind a kumulatív dózis növekedése jelentősen fokozza, de már az alacsony dóziszú CS-kezelés is 1,75-os kockázati arányt jelent. A napi 5 mg PED-nél kevesebbet szedő betegeknél sem elhanyagolhatóan gyakoribbak a CV események, a kockázatot ráadásul az alapbetegség is befolyásolja. Ebben a vizsgálatban is a legmagasabb rizikót SLE-ben, a legalacsonyabbat pedig polymyalgia rheumaticában tapasztalták. Ez a rizikó betegségaktivitástól függetlenül is fennáll és valamennyi CV eseményre vonatkozik. Tehát még az alacsonyabb dóziszú CS-kezelésben részesülő betegek rendszeres rizikófelméréséről sem szabad megfeledkezni.

Nemzetközi ajánlások

Az EULAR 2009-ben, majd 2016-ban frissítve kiadta a rheumatoid arthritis és az egyéb gyulladásos ízületi betegségek fokozott CV rizikójára vonatkozó ajánlását. Az átfogó irányelvek szerint a gondozó reumatológus feladata, hogy tisztában legyen betege fokozott CV rizikójával, és irányítsa annak kezelését, miközben kiemelten figyelnie kell a NSAID-ok és a CS-ek alkalmazására.

A CV rizikó csökkentése szempontjából a legfontosabb a betegségaktivitás lehető legnagyobb mértékű csökkentése, és javasolt a CV rizikó minimum öt évente történő felmérése. Ha az alkalmazott rizikóbecslőben nem szerepel az RA, úgy a kapott értéket 1,5-del kell megszorozni. Az ajánlás a NSAID-ok és a CS-ok kapcsán is felhív

3. táblázat. Glükokortikoid-ekvivalens dózisok

Glükokortikoid	Ekvivalens dózis
kortizon	25 mg
hidrokortizon	20 mg
prednizon	5 mg
prednisolon	5 mg
metilprednisolon	4 mg
triamcinolon	4 mg
bethamethazon	0,6–0,75 mg
dexamethazon	0,75 mg

ja a figyelmet a fokozott CV rizikóra: a lehető legrövidebb ideig, a lehető legalacsonyabb dózist kell alkalmazni, és rendszeresen ellenőrizni kell a GC-terápia folytatásának szükségességét.

A GC-terápia alkalmazásával kapcsolatban 2013-ban jelent meg az EULAR ajánlása. Eszerint a közepes/nagy dózisu GC-kezelés megkezdése előtt mindenképpen fel kell mérni az olyan, mellékhatások rizikóját fokozó társbetegségek, mint a cukorbetegség, a glükózintolerancia, a szív- és érrendszeri betegségek, a pepticus fekély, a visszatérő fertőzések, az egyéb immunszuppresszív kezelések, a glaucoma vagy a csontritkulás fennállását. A kezelés csak a haszon/kockázat megfelelő mérlegelésével indítható el. A GC-kezelés alatt monitorozni kell a nemkívánatos eseményeket, a vércukorszintet, a

vérnyomást, a testsúlyt, a fertőzéseket, a csontsűrűséget, az izomerőt, a szem- és bőrproblémákat, valamint a neuropszichiátriai tüneteket.

Újdonságok a kortikoszteroid-kezelés kapcsán

A módosított hatóanyag-leadású tabletták a kortizol és a gyulladásos citokinek cirkadián ritmusának megfelelőbb hatóanyag-leadásra képesek, így a CS alkalmazott dózisa várhatóan csökkenthető. A monoklonális antitestekhez kötött glükokortikoidreceptor-modulátor molekulák pedig célzottan irányíthatók a gyulladás helyére, alkalmazásuk így kevesebb szisztémás mellékhatást okoz (19).

Irodalom

1. <https://www.precedenceresearch.com/analgesics-market>
2. <https://www.researchgate.net/publication/282943838>
3. Fulton RL, Walters MR, Morton R, Touyz RM, Dominiczak AF, et al. Acetaminophen use and risk of myocardial infarction and stroke in a hypertensive cohort. *J Hypertension* 2015; 65(5):1008-14. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04945>
4. Neftali M, Holzinger D, Berenbaum F, Jacques C. The danger from within: alarmins in arthritis. *Nat Rev Rheum* 2016;12:669-83. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.162>
5. Boureau F, Schneid H, Zeghari N, Wall R, Bourgeois P. The IPSCO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1028-34. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.011403>
6. Tábi T. A vény nélkül elérhető nem szteroid gyulladásgátlók hatékony és biztonságos alkalmazása. *Gyógyszerészet* 2020;64:15-26.
7. Cairns R, Brown JA, Wylie CE, Dawson AH, Isbister GK, Buckley NA. Paracetamol poisoning related hospital admissions and deaths in Australia, 2004-2017. *Med J Aust* 2019;211(5):218-23. <https://doi.org/10.5694/mja2.50296>
8. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72(2):149-62. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>
9. Haag MDM, Bos MJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteleur MMB, et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med* 2008;168(11):1219-24. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.11.1219>
10. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;23:343(21):1520-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011233432103>
11. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N et al; Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013 Aug 31;382(9894):769-79. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9)
12. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016;375(26):2519-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611593>
13. Leowattana W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and acute kidney injury (AKI). *J Nephrol Forecast*, 2018 Apr 30.
14. Mahesh G, Anil Kumar K, Reddanna P. Overview on the discovery and development of anti-inflammatory drugs: Should the focus be on synthesis or degradation of PGE2? *J Inflamm Res* 2021;14:253-63. <https://doi.org/10.2147/JIR.S278514>
15. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Monitoring of patients on long-term glucocorticoid therapy. A population-based cohort study. *Medicine* 2015;94(15):pe647. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000647>
16. Steyers CM, Miller FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci.* 2014 Jun 25;15(7):11324-49. <https://doi.org/10.3390/ijms150711324>
17. Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, Bos R, Kok MR, et al. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann Rheum Dis* 2022;81(7):925-36. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221957>
18. Pujades-Rodriguez M, Morgan AW, Cubbon RM, Wu J. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. *PLOS Med* 2020;17(12):e1003432. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003432>
19. Hua C, Buttgerit F, Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies. *RMD Open* 2020;6(1):e000536. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000536>