

# A NAPROXEN BIZTONSÁGOS NSAID

## Nem-szteroid gyulladásgátlók alkalmazásával összefüggő szív-érrendszeri kockázat egészséges egyéneknél

Fosbol E. L., Folke F., Jacobsen S. és mtsai. *Circulation*. 2010. jul. online közlés alapján

A nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok) szív-érrendszeri biztonságossága jelentős népegészségügyi kérdés, hiszen a lakosság széles körben alkalmazza ezeket a szereket. A szerzők már korábban kimutatták, hogy Dánia lakosságának akár 20%-a szed az élete során valamikor vényen rendelt diklofenákot. Ez igen aggályos, mert éppen ezzel a NSAID-dal kapcsolatban merült fel, hogy az alkalmazása a szív-érrendszeri kockázat jelentősen fokozott kockázatával jár. Ráadásul, egyes NSAID-ok (leggyakrabban az ibuprofen, a naproxen és a diklofenák) számos országban vény nélkül kapható szerek.

Az sem közömbös, hogy a különböző NSAID-ok használata esetén azonos mértékű-e a súlyos vérzés és cardiovascularis kockázat. Ebben a vizsgálatban felbecsülni kívánták az egészséges egyéneket fenyegető szív-érrendszeri kockázatot. Vizsgálták továbbá, hogy léteznek-e biztonságosabb szerek a NSAID-ok csoportján belül.

### Beteganyag és módszerek

Populáció-alapú, kohorsz-vizsgálatot 1997-2005 között Dániában végeztek, feltehetően egészséges egyéneken. A feldolgozott adatok az ország teljes lakosságát lefedik – rassztól, társadalmi-gazdasági státusztól, életkortól és attól függetlenül, hogy az illető rendelkezik-e egészségbiztosítással.

Minden dán lakos egyedi személyazonosító számmal rendelkezik, ennél fogva a különböző közigazgatási nyilvántartásokban tárolt adatai összekapcsolhatók. A dán egészségügyi ellátó rendszer részleges ártámogatást biztosít a gyógyszerekre fordított kiadásokhoz, ezért a dániai gyógyszertáraknak regisztrálnia kell minden beváltott orvosi vényt – ez teljes körű nyilvántartást biztosít. A vény nélkül kapható NSAID-ok szedése Dániában nem jelentős, aligha befolyásolhatta számottevően az eredményeket. Az adatbázisok alapján elhunytak esetén felderíthetők voltak a halálokok, teljes körű információ állt rendelkezésre arról, hogy az emberek milyen betegségeken szenvedtek, és hogy milyen gyógyszereket váltottak ki.

A teljes dán lakosság 1997. január elsején 10. évét már betöltött, vagy idősebb tagjait azonosították. Az első, NSAID-ra szóló vény beváltásának dátumát használták index dátumként. A vizsgálati populáció olyan egyénekből állt, akik az index dátumot megelőző 5 évben nem kerültek kapcsolatba a dán kórházi ellátás rendszerével,

és nem szedtek semmilyen jelentős gyógyszert. A kísérőbetegségeket a vénybeváltások és a kórházi beutalások alapján mérték.

Két különböző, egymástól független statisztikai módszerrel vizsgálták a NSAID-expozíció és egyes, kiválasztott végpontok összefüggését. A „case-crossover” elemzés és a „Cos-féle részarányos kockázat elemzés” adatai jól összevethető eredményekre vezettek.

### Eredmények

A vizsgálati populáció 1 028 427 látszat szerint egészséges, átlag 39 éves egyénekből állt. A résztvevők 44,7%-a váltott ki legalább egy NSAID-ra szóló vényt a vizsgált időszakban. A vizsgálat ideje alatt 56 305 egyén halálozott el, 2204 NSAID kezelés közben. Rosszindulatú daganat és kardiovaszkuláris betegség (koszorúér betegség, szívinfarktus, stroke) volt a leggyakoribb halálok.

Statisztikai elemzések kimutatták, hogy az ibuprofen alkalmazása a koszorúér-betegség okozta halálozás és a non-fatális myocardialis infarktus (MI), továbbá a fatális/non-fatális stroke kockázatának szignifikáns fokozódásával járt együtt. Diklofenák szedése esetén szignifikánsan nőtt a szív-érrendszeri és a koszorúér-betegség okozta halálozás, vagy a non-fatális MI, valamint a fatális/non-fatális stroke kockázata. Ez a hatás egyértelműen dózisfüggő volt. A szelektív COX-2 gátló rofekoxib alkalmazása a szív-érrendszeri halálozás, továbbá a koszorúér-betegség okozta halálozás és a non-fatális MI kombinációjának fokozott kockázatával járt. A fatális/non-fatális stroke kockázatának fokozódása tendencia szinten érvényesült rofekoxib kezelés során. A celecoxib esetében az eredmények a koszorúér-betegség okozta halálozás és a non-fatális MI, valamint a fatális/non-fatális stroke kockázatának csekély mértékű, ugyanakkor statisztikailag szignifikáns tendencia szintű fokozódását tükrözték.

Naproxen alkalmazásakor nem változott, sőt csökkent az összes értékelt végpont elérésének a kockázata kivétel csupán a fatális/non-fatális stroke, aminek a kockázata tendenciaszinten fokozódott.

A vérzéskockázat a NSAID kezelés jól ismert mellékhatása. A celecoxib kivételével – mindegyik NSAID alkalmazása esetén szignifikánsan nőtt a fatális/non-fatális, jelentős vérzés kockázata. Az eredmények dózisfüggő összefüggést tükröztek.

A NSAID kezelés során elhalálozott egyének valami-

vel több, mint felének a halálát nem szív-érrendszeri szövődmény okozta. A szenzitivitás-elemzések kimutatták, hogy a NSAID kezelés nem fokozta az egyéb okú halálozás kockázatát, sőt dózisfüggő kapcsolatot sem találtak.

### Megbeszélés

Ez a vizsgálat egészséges egyének teljes lakosságból összeállított kohorszában tanulmányozta a NSAID kezeléshez társuló okspecifikus szív-érrendszeri morbiditást és mortalitást. Legfontosabb megállapítása, hogy a NSAID-ok zömének az alkalmazása a szív-érrendszeri morbiditás és mortalitás fokozott kockázatával jár. Nevezetesen, az egyik leggyakrabban használt NSAID, a diklofenák szedése esetén jelentős többek között a fatális/non-fatális stroke és a koszorúér-betegség okozta halálozás, vagy a non-fatális MI kockázata. A diklofenák COX-2 gátló hatása erősen szelektív, alkalmazásakor hasonló mértékben nő a szív-érrendszeri kockázat, mint a szelektív COX-2 gátló rofekoxib esetében. amit csekély kardiovaszkuláris biztonságossága miatt 2004-ben kivontak a forgalomból. Aggasztóbb ennél, hogy az eredmények dózisfüggő kapcsolatot mutattak ki – ugyanis a diklofenákot a többi NSAID-nál gyakrabban alkalmazzák nagy dózisban. Ráadásul, a celecoxib kivételével az összes NSAID esetében tetemes a súlyos vérzés kockázata. Nem zárható ki a lehetőség, hogy a vérzés fokozott kockázata a stroke-rizikó növekedésében is megnyilvánul – amint azt a NSAID-ok zöme esetében megfigyelték. Ezek az eredmények az összes kardiovaszkuláris hatás bizonyításával még inkább megerősítik az összefüggést a NSAID-ok alkalmazása és a szív-érrendszeri kockázat között. Különösen aggasztó, hogy a szív-érrendszeri mellékhatások diklofenák szedésével járó kockázata ugyanakkora, mint rofekoxib alkalmazásakor. Ez jelentős népegészségügyi probléma, mert a diklofenák világszerte az egyik legszélesebb körben használt NSAID, ami egyes országokban vény nélkül kapható.

A vizsgálat eredményei alapján, a NSAID-ok között a naproxen szedése jár a legkisebb szív-érrendszeri kockázattal.

Mivel a NSAID-ok terápiás alkalmazása igen elterjedt az általános népességben, fontos megtalálni a biztonságos alternatívát, ha nem mellőzhető a NSAID kezelés. Széles körben elfogadott, hogy naproxen rizikóprofilja a legbiztonságosabb – ezt a feltételezést ezen vizsgálat eredményei is alátámasztják. Az ibuprofen számos vény nélkül kapható készítménye van kereskedelmi forgalomban; ez vezethetett ahhoz a feltételezéshez, miszerint ez kivételesen biztonságos NSAID lenne. Ebben a vizsgálatban ibuprofen alkalmazásakor gyenge tendencia szintjén és dózisfüggően nő a szív-érrendszeri kockázat. Így

módon, a naproxen az ibuprofen biztonságosabb alternatívája lehet a NSAID kezelésre szoruló betegek számára. Ez különösen fontos aszpirin-profilaxisban részesülő betegek esetében, mert a vizsgálatok során kölcsönhatást mutattak ki az ibuprofen és az egyidejűleg szedett aszpirin között. A naproxen esetében nem bizonyítottak ilyen kölcsönhatást.

### Összefoglalás

Dániában közigazgatási nyilvántartások egyedi szintű összekapcsolása révén olyan kohorszot azonosítottak, amelynek a tagjai a NSAID-ra szóló orvosi vény beváltását megelőző 5 évben nem kerültek kórházba, sőt bizonyos, gyógyszereket sem váltottak ki a megelőző 2 évben. A szív-érrendszeri halálozás, továbbá a koszorúér-betegség okozta halálozás és a non-fatális szívizom-infarctus kombinációjának, valamint a fatális/non-fatális stroke NSAID-ok szedésével járó rizikóját statisztikai elemzésekkel becsülték.

Dánia 10 éves vagy idősebb lakosságában 57,8% váltott be legalább egy NSAID-ra szóló vényt 1997 és 2005 között. Utóbbiak közül, a kísérőbetegségekre és az egyidejű gyógyszeres kezelésre vonatkozó szelekciós kritériumok alkalmazása után 1 028 437 egyént vontak be a vizsgálatba. A nem-szelektív NSAID diklofenák és a szelektív COX-2 gátló rofekoxib szedése a hasonló mértékben fokozta az egészséges egyének szív-érrendszeri morbiditását és mortalitását és a kockázat a gyógyszer-adag függvényében nőtt. A kockázatonövekedés feltételezhetően annak tulajdonítható, hogy a diklofenák COX-2 szelektivitása csaknem azonos a rofekoxibéval. Ibuprofen alkalmazásakor tendenciaszinten nőtt a fatális vagy a non-fatális stroke kockázata. Naproxen szedése esetén azonban nem nőtt a szív-érrendszeri kockázat (a kardiovaszkuláris halálozás esélyhányadosa 0,84, 95% CI 0,50-1,42).

### Következtetések

A NSAID kezelést elindító orvosoknak minden esetben egyedileg kell felmérniük a kardiovaszkuláris kockázatot és gondosan meg kell fontolniuk az előnyök és kockázatok arányát. Az egyes NSAID-ok szív-érrendszeri biztonságossága különböző. A rofekoxib és a diklofenák (ami sok országokban vény nélkül is beszerezhető) alkalmazásakor fokozott volt a szív-érrendszeri morbiditás és mortalitás, ezért ezeket a szereket körültekintően kell alkalmazni. A diklofenák szedésével járó fokozott kockázat különösen fontos, mert világszerte ez az egyik leggyakrabban alkalmazott NSAID. Ugyanakkor az eredmények azt bizonyítják, hogy a szív-érrendszeri szövődmények tekintetében a naproxen biztonságosabb alternatíva lehet.

*Forgács Sándor dr.*