

# Πρόληψη γαστρεντερικών επιπλοκών από τη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων

## Οφέλη και κίνδυνοι των θεραπευτικών επιλογών

Angel Lanas & Richard Hunt. Annals of Medicine 2006; 38:415-428

Ελεύθερη απόδοση στα ελληνικά: ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΧΕΙΛΑΣ  
Ειδ. Πνευμονολόγος ΝΝΘΑ "Η ΣΩΤΗΡΙΑ"

*Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) είναι από τα πλέον χρησιμοποιούμενα φάρμακα παγκοσμίως για την αντιμετώπιση του πόνου και της φλεγμονής. Στην Ευρώπη καταλαμβάνουν το 7.7% όλων των συνταγογραφήσεων, γεγονός που υποεκτιμά τη χρήση τους επειδή πολλές φορές χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.*

**Τ**α κλασικά ΜΣΑΦ αναστέλλουν και τις δύο ισομορφές της κυκλοοξυγενάσης (COX), του ενζύμου που συμμετέχει στη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλανδίνες και θρομβοξάνες που εμπλέκονται στη φλεγμονή, τον πόνο και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

Η COX-1 εκφράζεται στους περισσότερους ιστούς συμμετέχοντας στην άμυνα και την επούλωση του γαστρεντερικού βλεννογόνου, στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και στη ρύθμιση του πόνου μέσω του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η COX-2 εκφράζεται σε κάποιους ιστούς, όπως στο αγγειακό ενδοθήλιο, στο νεφρό και το κεντρικό νευρικό σύστημα αλλά η παραγωγή της επάγεται στους περισσότερους ιστούς και στα λευκοκύτταρα μετά από φλεγμονώδη ερεθίσματα. Οι κύριες παρενέργειες των κλασικών ΜΣΑΦ εντοπίζονται στο γαστρεντερικό σωλήνα, ενώ οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 δεν ενοχοποιούνται τόσο για πρόκληση βλάβης στο γαστρεντερικό βλεννογόνο, αλλά για πιθανή πρόκληση θρομβωτικών επεισοδίων. Η ασπιρίνη σε δόσεις μικρότερες από 300mg δρα ως επιλεκτικός COX-1 αναστολέας και εμφανίζει σημαντική αγγειοπροστατευτική δράση, παρουσιάζει όμως δόσοεξαρτώμενο κίνδυνο γαστρεντερικών επιπλοκών. Η ανασκόπηση αυτή περιλαμβάνει τις πρόσφατες μετα-αναλύσεις τύπου Cochrane και συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας, καθώς και τις κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες μεταξύ του 2002 και του 2006 και τις σημαντικότερες σχετικές ανακοινώσεις στα διεθνή συνέδρια.

### Ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα σε λήψη ΜΣΑΦ

Τα ΜΣΑΦ προσβάλλουν όλο το γαστρεντερικό σωλήνα παρόλο που οι ανεπιθύμητες ενέργειες του ανώτερου πεπτικού αναφέρονται συχνότερα. Έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες που περιλαμβάνουν ενδοσκοπική παρατήρηση και καταγραφή των βλαβών που παρατηρούνται μετά τη λήψη ΜΣΑΦ, αλλά η κλινική σημασία των βλαβών αυτών δεν είναι σαφής, αφού δε συσχετίζονται πάντοτε με συμπτώματα ή με σοβαρά συμβατάματα.

### Μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ και ανεπιθύμητες ενέργειες από το ανώτερο πεπτικό

Το 1%-1.5% των ασθενών που λαμβάνουν ΜΣΑΦ εμφανίζουν αι-



μορραγία από το ανώτερο πεπτικό, διάτρηση έλκους ή πυλωρική στένωση εντός των πρώτων 12 μηνών από την έναρξη των ΜΣΑΦ. Το ποσοστό αυξάνει σε 4%-5% όταν στις ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνεται το συμπτωματικό έλκος. Πρέπει να αναφερθεί ότι όταν χρησιμοποιείται η ασπιρίνη, συμβατάματα από το ανώτερο πεπτικό εμφανίζονται ακόμη και με την ελάχιστη δόση των 75mg ημερησίως. Όσον αφορά στους

θανάτους από τα συμβατάματα του ανώτερου πεπτικού που σχετίζονται με τα ΜΣΑΦ, δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία, αλλά κυμαίνονται από 1 στους 1200 - 6500 χρόνιους χρήστες ΜΣΑΦ. Λόγω της συχνότερης πλέον προφυλακτικής αγωγής του γαστρεντερικού σωλήνα κατά τη θεραπεία με ΜΣΑΦ, η συχνότητα των θανάτων φαίνεται ότι μειώνεται τα τελευταία χρόνια.

Συνολικά το 50% των ασθενών που λαμβάνουν ΜΣΑΦ εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότερα τα δυσπεπτικά ενοχλήματα.

### Εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 (κοξίμπες) και ανεπιθύμητες ενέργειες από το ανώτερο πεπτικό

Πολλές κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις έχουν επιβεβαιώσει τη μειωμένη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών από το ανώτερο πεπτικό με τη χρήση των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2 σε σχέση με τα κλασικά ΜΣΑΦ, πράγμα που έχει αποδειχθεί και με ενδοσκοπικές παρατηρήσεις.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ασπιρίνης μαζί με κλασικά ΜΣΑΦ ή κοξίμπες έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει το ποσοστό των ανεπιθύμητων συμβαμάτων από το ανώτερο πεπτικό.

### Μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ και ανεπιθύμητες ενέργειες από το κατώτερο πεπτικό

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούν τα ΜΣΑΦ στο κατώτερο πεπτικό είναι λιγότερο μελετημένες. Εντούτοις, κατά τη χρόνια χρήση ΜΣΑΦ μπορεί να παρατηρηθούν αυξημένη διαπερατότητα του βλεννογόνου, φλεγμονή, υποκλινική απώλεια αίματος, δυσσπορφόρηση και απώλεια πρωτεΐνης, όπως και αιμορραγία, διάτρηση, διάρροια, εξέλκωση, εκκοληπωμάτωση και συμφύσεις.

Παρόλο που η συχνότητα των ανεπιθύμητων συμβαμάτων από το κατώτερο πεπτικό δεν έχει εκτενώς μελετηθεί, φαίνεται ότι το 25%-50% όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών των ΜΣΑΦ από το πεπτικό προέρχεται από το λεπτό και το παχύ έντερο. Η χρήση μικρής ή ⇨

⇒ κανονικής δόσης ασπιρίνης συνδέεται επίσης με αυξημένα συμβάματα από το κατώτερο πεπτικό.

Αντιθέτως, έχει δειχθεί ότι οι κοξίμπες δε συνδέονται ιδιαιτέρως με συμβάματα από το κατώτερο πεπτικό και διάφορες μελέτες καταδεικνύουν μικρότερη συχνότητα αναιμίας και μικρότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από το κατώτερο πεπτικό με τη λήψη εκλεκτικών αναστολέων της COX-2 σε σχέση με τα κλασικά ΜΣΑΦ, παρόλο που καμία κλινική μελέτη δεν έχει ασχοληθεί συγκεκριμένα με τη σύγκριση των ΜΣΑΦ με τις κοξίμπες όσον αφορά στο κατώτερο πεπτικό.

### Ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ μη σχετιζόμενες με το γαστρεντερικό σύστημα

Όσον αφορά στα καρδιαγγειακά συμβάματα, μελέτες των τελευταίων ετών καταδεικνύουν στατιστικά σημαντική αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου με τη χρήση των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2 σε σχέση με placebo ή κλασικά ΜΣΑΦ. Η ροφεκοξίμη (Vioxx) αποσύρθηκε από την κυκλοφορία διεθνώς το Σεπτέμβριο του 2004, μετά από την ανακοίνωση προοπτικής μελέτης (APPROVe) όπου τα καρδιαγγειακά συμβάματα ήταν 1.50 ανά 100 ασθενείς-έτη με 25mg/ημέρα ροφεκοξίμης και 0.78 με placebo φάρμακο μετά από 18 μήνες θεραπεία. Ανάλογα αποτελέσματα κατέδειξε η μία από τρεις μελέτες φάσης III για τη ροφεκοξίμη σε σχέση με τη ναπροξένη. Άλλη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών ασθενών που λάμβαναν ροφεκοξίμη για βραχύτερες χρονικές περιόδους δεν ανέδειξε διαφορές στον καρδιαγγειακό κίνδυνο μεταξύ της ροφεκοξίμης και άλλων ΜΣΑΦ πηλην της ναπροξένης. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και σε μελέτες με τις υπόλοιπες κοξίμπες.

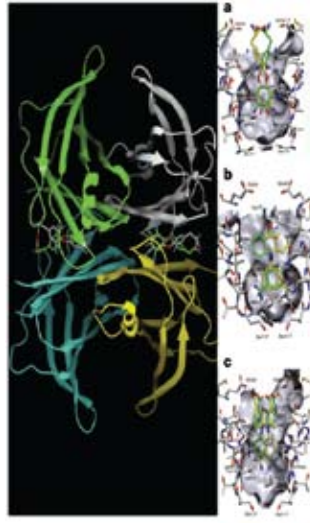
Είναι ενδιαφέρον να τονισθεί ότι έκτοτε, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με κλασικά ΜΣΑΦ κατέδειξαν παρόμοια αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου με τη χρόνια χρήση των σκευασμάτων αυτών. Η μελέτη ADAPT (Alzheimer Disease Antiinflammatory Prevention) διεκόπη όταν παρατηρήθηκε ότι υπήρξε αύξηση (μη στατιστικώς σημαντική) των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με ναπροξένη σε μικρότερες δόσεις από 500mg δις ημερησίως. Αυτή και άλλες μελέτες αμφισβητούν την υπόθεση ότι η επιλεκτική αναστολή των COX προκαλεί την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η θεωρία που διαμορφώθηκε αρχικά είναι ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 αναστέλλουν επιλεκτικά το σχηματισμό της αγγειοδιασταλτικής προστακυκλίνης και δεν εμπλέκονται με την παραγωγή της θρομβοξάνης που προκαλεί συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Φαίνεται όμως, ότι πληθώρα παραγόντων, όπως το οξειδωτικό στρες, η αδιπνεκτίνη, ο ιστικός παράγοντας, το οξειδωτικό στρες παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην ισορροπία μεταξύ θρομβογένεσης και αγγειοδιαστολής και η αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου με τη μακροχρόνια χρήση των ΜΣΑΦ μπορεί να συνδέεται και με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης που προκαλείται από τα κλασικά ΜΣΑΦ και τους εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2.

Έτσι, δεν είναι σαφές εάν οι κοξίμπες ή/και τα κλασικά ΜΣΑΦ αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σημαντικό φαίνεται να είναι το διάστημα της θεραπείας. Η προσθήκη ασπιρίνης στη θεραπεία με κοξίμη ή άλλο ΜΣΑΦ θα μπορούσε να μειώνει τον κίνδυνο, πράγμα που δεν έχει ακόμη μελετηθεί σε επαρκείς αριθμούς ασθενών.

Τα ΜΣΑΦ και οι κοξίμπες συνδέονται επίσης με κατακράτηση νατρίου και νερού, οίδημα και υπέρταση ενώ έχει αναφερθεί ενίοτε οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η τελευταία είναι δόσοεξαρτώμενη, ενώ φαίνεται ότι είναι σπάνια και αναστρέψιμη αλλά η συχνότητά της αυξάνεται σημαντικά σε προϋπάρχουσα νεφρική νόσο ή ταυτόχρονη θερα-

πεία με διουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, αμινογλυκοσίδες, κυκλοσπορίνη Α κ.λπ. Πολλές μετα-ανάλυσεις έχουν καταδείξει επίσης ότι όλα τα ΜΣΑΦ αυξάνουν την αρτηριακή και κυρίως τη συστολική πίεση σε νορμοτασικούς και υπερτασικούς ασθενείς.



Nature Reviews | Drug Discovery

### Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των σύγχρονων θεραπευτικών στρατηγικών για την πρόληψη των γαστρεντερικών συμβαμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ

Υπάρχουν τέσσερις πιθανές στρατηγικές για τη μείωση του κινδύνου των γαστρεντερικών συμβαμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ:

- Ταυτόχρονη χορήγηση ενός γαστροπροστατευτικού παράγοντα όπως αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI) ή μισοπροστόλη.
- Θεραπεία με κοξίμη και όχι κλασικό ΜΣΑΦ.
- Ταυτόχρονη χορήγηση κοξίμης και γαστροπροστατευτικού παράγοντα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για γαστρεντερικά συμβάματα.
- Θεραπεία εκρίζωσης *Helicobacter pylori* σε ασθενείς με ιστορικό έλκους με ή χωρίς επιπλοκές.

Η μισοπροστόλη είναι συνθετικό ανάλογο της προσταγλανδίνης E1 και αυξάνει τη ροή του αίματος στο βλενογόνο, ενώ διεγείρει την έκκριση της βλέννης και των διπτανθρακικών στο ανώτερο πεπτικό. Έχει μέτρια ανασταλτική δράση στην έκκριση γαστρικού οξέος και έχει δείξει ότι μπορεί να μειώσει και τη συχνότητα των συμβαμάτων από το κατώτερο πεπτικό. Αποτελεί δε, το μόνο παράγοντα που έχει ελεγχθεί σε μεγάλες σειρές για την πρόληψη συμβαμάτων από το ανώτερο πεπτικό μετά τη λήψη ΜΣΑΦ. Εντούτοις, οι δόσοεξαρτώμενες παρενέργειές της που περιλαμβάνουν ναυτία, κοιλιακό άλγος, διάρροια και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, δυσχεραίνουν τη χορήγησή της, ιδιαιτέρως σε ασθενείς που έχουν ανάγκη χρόνιας λήψης ΜΣΑΦ.

Οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων αναστέλλουν την έκκριση γαστρικού οξέος παρεμβαίνοντας στην λειτουργία της H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> τριφωσφορικής αδενοσίνης και έχουν αυξημένη αποτελεσματικότητα στη θεραπεία και την πρόληψη των γαστρεντερικών συμβαμάτων που συνδέονται με την υπερέκκριση οξέος σε σχέση με τους ανταγωνιστές H<sub>2</sub>-υποδοχέων. Οι PPI's επιταχύνουν την ίαση των γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών και η δράση τους στην πρόληψη των συμβαμάτων από το ανώτερο πεπτικό μετά τη χρήση ΜΣΑΦ έχει αποδειχθεί αλλά δεν έχει μελετηθεί σε μελέτες μεγάλου αριθμού ασθενών ως προς την έκβαση. Η ταυτόχρονη χρήση PPI's και ΜΣΑΦ αποτελεί κοινή πρακτική, αλλά πολλές μελέτες από την Ευρώπη και την Αμερική αναφέρουν ότι έως και το 80% των ασθενών με παράγοντες κινδύνου δε λαμβάνουν προληπτική θεραπεία. Οι PPI's θεωρούνται ασφαλή φάρμακα και το σημαντικότερο πρόβλημα κατά τη χορήγησή τους είναι η κακή συμμόρφωση του ασθενούς.

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 μειώνουν τη συχνότητα των συμβαμάτων από το ανώτερο πεπτικό, γεγονός που έχει αποδειχθεί και από ενδοσκοπικές αναφορές. Επίσης, μειώνουν τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών από το κατώτερο πεπτικό, έχοντας στον τομέα αυτό συγκριτικό πλεονέκτημα σε σχέση με τη χρήση κλασικών ΜΣΑΦ και PPI. Εμφανίζουν δε, μειωμένα ποσοστά δυσπεπτικών διαταραχών και καλύτερη συμμόρφωση από τον ασθενή, ενώ το κόστος τους δε διαφέρει συνολικά από αυτό των κλασικών ΜΣΑΦ εάν συνυπολογισθεί και το κόστος αντιμετώπισης των παρενεργειών των τελευταίων. Ο μόνος ανασταλτικός παράγοντας για τη χρήση κοξιμπών είναι η πιθανή αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η συσχέτιση της εκρίζωσης του *Helicobacter pylori* με την πρόληψη των γαστρεντερικών συμβαμάτων από ΜΣΑΦ δεν είναι ακόμη ε-

⇒ παρκώς τεκμηριωμένη. Οι περισσότερες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες δείχνουν ότι η θεραπεία της λοίμωξης συνδέεται με στατιστικά σημαντική μείωση στην επίπτωση των ελκών σε ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ και σε αυτούς που λαμβάνουν χαμηλή δόση ασπιρίνης. Το όφελος όμως είναι λιγότερο εμφανές σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνως ΜΣΑΦ ή σε αυτούς με ιστορικό έλκους.

### Βέλτιστη στρατηγική για κάθε ασθενή

Η βέλτιστη στρατηγική για κάθε ασθενή που χρειάζεται χορήγηση ΜΣΑΦ πρέπει να βασισθεί στην εκτίμηση του οφέλους και των κινδύνων. Τα οφέλη από τη μείωση του πόνου, της φλεγμονής και της βελτίωσης της ποιότητας ζωής (και της πρόληψης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη χαμηλή δόση ασπιρίνης) πρέπει να συνυπολογισθούν έναντι της πιθανότητας συμβαμάτων από το πεπτικό και από το καρδιαγγειακό με τη χρήση κοξίμπης.

Οι παράγοντες κινδύνου για τη δημιουργία έλκους από τα ΜΣΑΦ είναι γνωστοί (πίνακας 1) αλλά δεν είναι ισοδύναμης βαρύτητας. Ασθενείς με ιστορικό αιμορραγίας από έλκος εμφανίζουν τον υψηλότερο κίνδυνο με συχνότητα επιπλοκών από το ανώτερο πεπτικό, 37.6 περιπτώσεων ανά 100 ασθενείς-έτη. Οι τρέχουσες στρατηγικές πρόληψης (κοξίμπη ή ΜΣΑΦ+PPI) μπορεί να μην επαρκούν για τη μείωση του κινδύνου αιμορραγίας σε ασφαλή επίπεδα, αφού ακόμη και με τη λήψη των παραπάνω μέτρων η εμφάνιση γαστρορραγίας στον πληθυσμό αυτό φθάνει τις 9.8 - 11.2 περιπτώσεις ανά 100 ασθενείς-έτη.

Οι ασθενείς >75 ετών, αυτοί με ιστορικό έλκους και η ταυτόχρονη λήψη ΜΣΑΦ και αντιπηκτικών αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο επιπλοκών. Σε αυτή την ομάδα ασθενών η επίπτωση συμπτωματικού έλκους ή/και επιπλοκών του είναι περίπου 14 περιπτώσεις ανά 100 ασθενείς-έτη και οι τρέχουσες στρατηγικές μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο αυτό κατά 50%.

Τέλος, ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο είναι και αυτοί που εμφανίζουν ένα ή δύο από τα παρακάτω: Ηλικία >65 ετών, λήψη υψηλής δόσης ΜΣΑΦ, συννοσηρότητα, ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών κ.λπ. με συχνότητα επιπλοκών περίπου 7 περιπτώσεις ανά 100 ασθενείς-έτη.

Η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) και η Επιτροπή για την Πρόληψη στις ΗΠΑ ορίζουν ως ασθενείς που πρέπει να λαμβάνουν χαμηλή δόση ασπιρίνης για την πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών αυτούς που ο 10ετής κίνδυνος για καρδιαγγειακό σύμβαμα είναι  $\geq 10\%$ . Οι ασυμπτωματικοί νέοι ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη πρέπει επίσης να συμπεριλαμβάνονται στην κατηγορία αυτή.

Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης συμβαμάτων από το πεπτικό με τη λήψη ΜΣΑΦ είναι απαραίτητο είτε να προστίθεται γαστροπροστατευτικός παράγοντας (PPI ή μισοπροστόλη), είτε η συνταγογράφηση εκλεκτικού αναστολέα της COX-2, χωρίς γαστροπροστατευτικό παράγοντα (πίνακας 2). Η εκρίζωση του *Helicobacter pylori* πρέπει θεωρητικώς να πραγματοποιείται, αλλά είναι πρακτικώς αδύνατον να ελέγχονται όλοι οι ασθενείς που χρειάζονται ΜΣΑΦ για την ύπαρξη *Helicobacter pylori*. Εντούτοις, ο έλεγχος πρέπει να πραγματοποιείται σε ασθενείς με ιστορικό έλκους προ της θεραπείας με ΜΣΑΦ.

Οι δύο παραπάνω στρατηγικές πραγματοποιούνται αποτελεσματικά σε ασθενείς χωρίς αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ η παρουσία επιπλέον παραγόντων κινδύνου όπως τα δυσπεπτικά ενοχλήματα πρέπει να εξετάζονται εξατομικευμένα σε κάθε ασθενή. Οι ασθενείς με προηγούμενη γαστρορραγία που πρέπει να λάβουν ΜΣΑΦ, είναι απαραίτητο να ελέγχονται για παρουσία *Helicobacter pylori* και προτιμάται η χρήση κοξίμπης σε συνδυασμό με PPI's.

Οι ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που λαμβάνουν για το λόγο αυτό χαμηλή δόση ασπιρίνης ή άλλο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα και πρέπει να τους χορηγηθεί ΜΣΑΦ πιστεύεται ότι πρέπει να λαμβάνουν PPI ταυτόχρονα, ανεξαρτήτως του είδους του ΜΣΑΦ.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΑΠΟ ΕΛΚΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΜΣΑΦ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ
Ιστορικό επιπλοκών από το πεπτικό	Ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας για εμφάνιση συμβάματος από το πεπτικό
Ιστορικό μη επιπλεγμένου πεπτικού έλκους	Αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών. Η εκρίζωση του <i>Helicobacter pylori</i> μπορεί να μη μειώσει αρκετά τον κίνδυνο
Ηλικία	Αυξημένος κίνδυνος ανάλογα με ηλικία. Ηλικία >75 ετών σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο επιπλοκών
Ταυτόχρονη χρήση χαμηλής δόσης ασπιρίνης ή άλλων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, κορτικοστεροειδών ή βαρφαρίνης	Αυξημένος κίνδυνος πεπτικού έλκους και/ή αιμορραγίας
Δόση ΜΣΑΦ	Δοσοεξαρτώμενος κίνδυνος
Λοίμωξη με <i>Helicobacter pylori</i>	Η εκρίζωση του <i>Helicobacter pylori</i> προ της έναρξης των ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο δημιουργίας έλκους
Ιστορικό δυσπεπτικών ενοχλημάτων	Μπορεί να αποτελεί ένδειξη υποκείμενου έλκους
Τύπος νοσήματος (π.χ. αρθρίτιδα)	Η επίπτωση συμβαμάτων από το γαστρεντερικό είναι υψηλότερη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα από αυτούς με οστεοαρθρίτιδα

Παρόλο που ο κίνδυνος γαστρεντερικού συμβάματος είναι χαμηλότερος με τη συγχορήγηση κοξίμπης και ασπιρίνης από τη συγχορήγηση κλασικού ΜΣΑΦ και ασπιρίνης, οι κοξίμπης στον πληθυσμό αυτό πρέπει να συνταγογραφούνται με φειδώ και όλα τα ΜΣΑΦ να λαμβάνονται στη χαμηλότερη θεραπευτική δόση και για βραχύ χρονικό διάστημα. Στην Ευρώπη οι κοξίμπης αντενδείκνυνται σε ασθενείς με προηγούμενο καρδιαγγειακό σύμβαμα.

Σε ασθενείς με ιστορικό επιπλοκών από το κατώτερο πεπτικό προτιμάται η χορήγηση κοξίμπης από τη χορήγηση κλασικού ΜΣΑΦ και PPI, ενώ σε περίπτωση δυσπεπτικών ενοχλημάτων η χορήγηση κοξίμπης ή η ταυτόχρονη λήψη PPI με οποιοδήποτε είδος ΜΣΑΦ είναι συνήθως αποτελεσματική.

### Βιβλιογραφία

- Laine L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs—nice or necessary? *Rev Gastroenterol Disord.* 2004; 4 Suppl 4:S33-41.
- Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future. *Am J Med.* 2001; 110:4S-7S.
- Wilcox CM, Shalek KA, Cotsonis G. Striking prevalence of over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Arch Intern Med.* 1994; 154:42-6.
- FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med.* 2001; 345:433-42.
- Bolten WW. Scientific rationale for specific inhibition of COX-2. *J Rheumatol Suppl.* 1998;51:2-7.
- Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2003; 348:891-9.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002 12; 324:71-86.
- Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Gastrointestinal ulcers associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of preventive pharmacological interventions. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2004; Feb. Report no. 12.
- Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced



**ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΕΔΑ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΟΥ ΧΡΕΙΑΖΟΝΤΑΙ ΜΣΑΦ**

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΠΡΟΤΑΣΗ	ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΥΣΤΑΣΗΣ
Όχι	Όχι	Κλασικό ΜΣΑΦ	A
Όχι	Ναι	ΜΣΑΦ+PPI/ΜΣΠ, Κοξίμην+PPI	B
Ναι	Όχι	Κοξίμην, ΜΣΑΦ+PPI/ΜΣΠ	A
Ναι	Ναι	ΜΣΑΦ+PPI/ΜΣΠ, Κοξίμην+PPI	B
Ιστορικό αιμορραγίας έλκους	Όχι	Κοξίμην+PPI, Εκρίζωση Helicobacter pylori	B
Ιστορικό αιμορραγίας έλκους	Ναι	Αποφυγή ΜΣΑΦ/κοξίμην, Κοξίμην+PPI	D
Ιστορικό αιμορραγίας κατώτερου πεπτικού	Όχι	Κοξίμην	B
Ιστορικό αιμορραγίας κατώτερου πεπτικού	Ναι	Κοξίμην	D

gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (4 (CD002296)):1-111.

10. Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology.* 2000 Aug; 119:521-35.

11. Yeomans ND, Lanas A, Talley NJ, Thomson AB, Daneshjoo R, Erickson B, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22:795-801.

12. Brun J, Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: the scale of the problem. *Am J Med.* 2001; 110:125-135.

13. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995; 123:241-9.

14. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 343:1520-8.

15. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA.* 2000; 284:1247-55.

16. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehsam E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 364:665-74.

17. Tannenbaum H, Bombardier C, Davis P, Russell AS. Third Canadian Consensus Conference Group. An evidencebased approach to prescribing nonsteroidal antiinflammatory drugs. Third Canadian Consensus Conference. *J Rheumatol.* 2006; 33:140-57. Erratum in: *J Rheumatol.* 2006; 33:829 and *J Rheumatol.* 2006; 33:440.

18. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ.* 1995; 310:827-30.

19. Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, et al. Investigators of the Asociacion Espanola de Gastroenterologia (AEG). A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100:1685-93.

20. Tramer MR, Moore RA, Reynolds DJ, McQuay HJ. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. *Pain.* 2000; 85:169-82.

21. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1999; 340:1888-99.

22. Perez-Aisa, Del Pino D, Siles M, Lanas A. Clinical trends in ulcer diagnosis in a population with high prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21:65-72.

23. Fries JF, Murtagh KN, Bennett M, Zatarain E, Lingala B, Bruce B. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:2433-40.

24. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol.* 1999; 26 Suppl 56: 18-24.

25. Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, NSAID-induced GI damage and prevention 425 Downloaded By: [HEAL-Link Consortium] At: 21:22 31 August 2008 with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology.* 1999; 117:776-83.

26. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised doubleblind comparison. *Lancet.* 1999; 354:2106-11.

27. Skelly MM, Hawkey CJ. Dual COX inhibition and upper gastrointestinal damage. *Curr Pharm Des.* 2003;9:2191-5.

28. Watson DJ, Yu Q, Bolognese JA, Reicin AS, Simon TJ. The upper gastrointestinal safety of rofecoxib vs. NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20:1539-48.

29. Moore RA, Derry S, Makinson GT, McQuay HJ. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7:R644-65.

30. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, Levy RA, Hanrahan PS, Bello AE, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med.* 2006; 119:255-66.

31. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG. Investigators. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3:133-41.

32. Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M, et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98:1725-33.

33. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ.* 2002; 325:624.

34. Norgard B, Pedersen L, Johnsen SP, Tarone RE, McLaughlin JK, Friis S, et al. COX-2-selective inhibitors and the risk of upper gastrointestinal bleeding in high-risk patients with previous gastrointestinal diseases: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19:817-25.

35. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MA, Gomollo n F, Zapata E, Bujanda L, et al. Coxibs, NSAIDs, aspirin, PPIs and the risks of upper GI bleeding in common clinical practice. *Gastroenterology.* 2005; 128:629.

36. Laine L, Maller ES, Yu C, Quan H, Simon T. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial. *Gastroenterology.* 2004; 127:395-402.

37. Rahme E, Dasgupta K, Toubouti Y, Barkoun AN, Bardou M. GI effect of rofecoxib and celecoxib versus NSAID in patients on low dose aspirin, a population-based retrospective cohort study. *Gastroenterology.* 2004; 126, A1 abstract no. 17.

38. Lanas A, Panes J, Pique JM. Clinical implications of COX-1 and/or COX-2 inhibition for the distal gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des.* 2003; 9:2253-66.

39. Laine L, Connors LG, Reicin A, Hawkey CJ, Burgos-Vargas R, Schnitzer TJ, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology.* 2003; 124:288-92.

40. Lanas A, Sekar MC, Hirschowitz BI. Objective evidence of aspirin use in both ulcer and non-ulcer upper and lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology.* 1992; 103:862-9.

41. Hunt RH, Bowen B, Mortensen ER, Simon TJ, James C, Cagliola A, et al. A Randomized Trial Measuring Fecal Blood Loss after treatment with rofecoxib, Ibuprofen, or placebo in healthy subjects. *Am J Med.* 2000; 109:201-06.

42. Hawkey C, Smalley W, Ehsam E, Hoexter G, Richard D, Krammer G, et al. Therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial (TARGET) of lumiracoxib vs naproxen and ibuprofen: incidence of anemia. *Gastroenterology.* 2005; 128:W1567.

43. Bowen B, Yuan Y, James C, Rashid F, Hunt RH. Time course and pattern of blood loss with Ibuprofen treatment in healthy subjects. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3:1075-82.

44. Lanas A, Serrano P, Bajador E, Esteva F, Benito R, Sainz R. Evidence of aspirin use in both upper and lower gastrointestinal perforation. *Gastroenterology.* 1997; 112:683-9.

45. Yuan Y, Wang C, Hunt RH. Non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and relapse of inflammatory bowel disease (IBD): a system review. *Can J Gastroenterol.* 2004; 18(Suppl A):106A, No 111.

46. Smecuol E, Bai JC, Sugai E, Va'zquez H, Niveloni S, Pedreira S, et al. Acute gastrointestinal permeability responses to different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gut.* 2001; 49:650-5.

47. Hunt RH, Harper S, Callegari P, Yu C, Quan H, Evans J, et al. Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17:201-10.

48. Garner SE, Fidan DD, Frankish R, Maxwell L. Rofecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 1:CD005115.

49. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVE) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005; 352:1092-102.

50. Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, Bolognese JA, Simon TJ. Gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor rofecoxib compared with nonselective COX-1 and COX-2 inhibitors in osteoarthritis. *Arch Intern Med.* 2000; 160:2998-3003.

51. Reines SA, Block GA, Morris JC, Liu G, Nessly ML, Lines CR. Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology.* 2004; 62:66-71.

52. Konstam MA, Weir MR, Reucin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation.* 2001; 104:2280-8.

53. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005; 352:1071-80.

54. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoefft A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2005; 352:1081-91.

55. White WB, Strand V, Roberts R, Whelton A. Effects of the cyclooxygenase-2 specific inhibitor valdecoxib versus nonsteroidal antiinflammatory agents and placebo on cardiovascular thrombotic events in patients with arthritis. *Am J Ther.* 2004; 11:244-50. 426 A. Lanas & R. Hunt Downloaded By: [HEAL-Link Consortium] At: 21:22 31 August 2008