
Ενδείξεις εκρίζωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν σαλικυλικά/ΜΣΑΦ/COX-2

Γεώργιος Παπαθεοδωρίδης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα σαλικυλικά, ή ασπιρίνη, και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) είναι ευρύτατα χρησιμοποιούμενα φάρμακα.¹ Στις ΗΠΑ, υπολογίζεται ότι περισσότερο από 50% του πληθυσμού άνω των 65 ετών χρησιμοποιεί ασπιρίνη ή ΜΣΑΦ,² ενώ στην Ελλάδα το αντίστοιχο ποσοστό φαίνεται ότι είναι περίπου 30% (Γ. Παπαθεοδωρίδης και Δ Καραμανώλης 2005, αδημοσίευτα δεδομένα).

Η συνηθέστερη παρενέργεια των φαρμάκων αυτών είναι η πρόκληση πεπτικών διαβρώσεων και ελκών και οι σοβαρότερες επιπλοκές τους είναι η αιμορραγία από τις βλάβες αυτές και ειδικά για την ασπιρίνη και τα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια.^{3,4} Η γαστροτοξική δράση της ασπιρίνης είναι μάλλον ηπιότερη σε σχέση με αυτή των κλασικών ΜΣΑΦ.⁵ Υπολογίζεται ότι η χρόνια λήψη ασπιρίνης αυξάνει περίπου κατά 0,04% κατ' έτος τον κίνδυνο για οξεία αιμορραγία πεπτικού (απόλυτος κίνδυνος σε χρήστες και μη χρήστες ασπιρίνης: 0,09% και 0,05% κατ' έτος αντίστοιχα)⁶ και τον κίνδυνο για εγκεφαλική αιμορραγία κατά 12 επεισόδια ανά 30000 ανθρώπους-έτη.⁷ Παρά το σχετικά χαμηλό απόλυτο κίνδυνο για οξεία αιμορραγία πεπτικού στους χρήστες ασπιρίνης (0,09% κατ' έτος), το πολύ μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού που

Επίκουρος Καθηγητής, Γαστρεντερολόγος, Β' Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, «Ιπποκράτειο» Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

χρησιμοποιεί το φάρμακο επί μακρόν έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μεγάλου αριθμού περιπτώσεων οξείας αιμορραγίας πεπτικού από ασπιρίνη. Σε χρόνιους χρήστες ΜΣΑΦ, ενδοσκοπικά πεπτικό έλκος αναπτύσσεται σε 20%-25% και σοβαρή επιπλοκή του έλκους, συνήθως αιμορραγία, που απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο σε 2-5% αυτών.^{4,8-12} Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η λήψη ΜΣΑΦ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας και από το κατώτερο πεπτικό.¹³ Η χρησιμοποίηση ΜΣΑΦ εκλεκτικών για την κυκλο-οξυγενάση τύπου 2 (COX-2) σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερο, αλλά όχι μηδενικό, κίνδυνο για πεπτικά έλκη και επιπλοκές από αυτά σε σχέση με τα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ.¹¹

Η ανάγκη εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*HP*) σε χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ εντάσσεται στη γενικότερη προσπάθεια γαστροπροστασίας αυτών των ασθενών.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΑΣΤΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ

Δεδομένου ότι ο κίνδυνος επιπλοκών από το πεπτικό δεν είναι ιδιαίτερα υψηλός σε όλους τους χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ, ένδειξη γαστροπροστασίας έχουν οι χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου.^{2,14} Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για γαστροτοξικότητα σε χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ είναι το ιστορικό πεπτικού έλκους και/ή επιπλοκής του, η μεγάλη ηλικία, η λήψη αντιπηκτικών, η χρόνια χρήση στεροειδών και η μεγάλη δόση ασπιρίνης/ΜΣΑΦ. Άλλοι παράγοντες κινδύνου θεωρούνται η διάρκεια της λήψης ασπιρίνης/ΜΣΑΦ, η παρουσία συνοδών νοσημάτων, η παρουσία δυσπεψίας και η *HP* λοίμωξη² (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για επιπλοκή πεπτικού σε χρήστες ασπιρίνης ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (ΜΣΑΦ) και συνήθεις ενδείξεις γαστροπροστασίας.

Παράγοντας κινδύνου	Ένδειξη γαστροπροστασίας
Ιστορικό πεπτικού έλκους	Ιστορικό πεπτικού έλκους
Ιστορικό επιπλοκής πεπτικού έλκους	Ιστορικό επιπλοκής πεπτικού έλκους
Μεγάλη ηλικία	Ηλικία >60 ετών
Λήψη αντιπηκτικών	Λήψη αντιπηκτικών
Λήψη στεροειδών	Λήψη στεροειδών
Μεγάλη δόση ασπιρίνης/ΜΣΑΦ	-
Διάρκεια λήψης ασπιρίνης/ΜΣΑΦ <3 μήνες	-
Συνοδά νοσήματα (καρδιοπάθεια, σοβαρή ρευματοειδής αρθρίτιδα, σακχαρώδης διαβήτης)	?
Δυσπεψία	Δυσπεψία λόγω ασπιρίνης/ΜΣΑΦ
<i>HP</i> λοίμωξη	<i>HP</i> λοίμωξη

Αν και ο κίνδυνος επιπλοκών από το πεπτικό λόγω ηλικίας σε χρήστες ΜΣΑΦ φαίνεται ότι αυξάνει μετά τα 50 έτη,¹⁵ η ηλικία άνω των 60 ετών θεωρείται ότι αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο (σχεδόν κατά 2 φορές) και ότι αποτελεί το ευρύτερα αποδεκτό όριο ως ένδειξη γαστροπροστασίας.¹⁶ Η λήψη αντιπηκτικών υπερτριπλασιάζει τον κίνδυνο αιμορραγίας από το πεπτικό,¹⁷ ενώ η χρόνια χρήση στεροειδών σε χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ επίσης αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών πεπτικού έλκους.^{16,18} Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, σε αντίθεση με τη μεγάλη ηλικία και τη λήψη αντιπηκτικών που αυξάνουν τον κίνδυνο επιπλοκών πεπτικού τόσο σε χρήστες όσο και σε μη χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ,² η λήψη στεροειδών αποτελεί παράγοντα κινδύνου γαστροτοξικότητας μόνο για χρήστες αλλά όχι για μη χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ.¹⁸

Όλες οι δόσεις ασπιρίνης/ΜΣΑΦ, ανεξαρτήτως οδού χορήγησης, αυξάνουν τον κίνδυνο επιπλοκών από το πεπτικό, αλλά φαίνεται ότι το μέγεθος της αύξησης του κινδύνου είναι δοσοεξαρτώμενο.^{16,19} Ο κίνδυνος επιπλοκών από το γαστρεντερικό σε χρήστες ασπιρίνης/NSAIDs φαίνεται ότι επηρεάζεται και από τη διάρκεια λήψης των φαρμάκων και ότι είναι υψηλότερος σε νέα ή πρόσφατης έναρξης (<1-3 μήνες) απ' ότι σε χρόνια (>3 μήνες) χρήση των φαρμάκων αυτών.^{16,19,20} Ειδικότερα, σε μία μετανάλυση για τον κίνδυνο επιπλοκών πεπτικού σε χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ, ο σχετικός κίνδυνος βρέθηκε να είναι κατά 8 φορές αυξημένος σε διάρκεια χρήσης μικρότερη από 1 μήνα, κατά 3,3 φορές αυξημένος σε διάρκεια χρήσης μεταξύ 1 έως 3 μηνών και κατά 1,9 φορές αυξημένος σε διάρκεια χρήσης μεγαλύτερη από 3 μήνες.¹⁶

Η παρουσία σοβαρών συνοδών νοσημάτων, όπως καρδιακής νόσου, νεφρικής ανεπάρκειας, σαφώς αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου σε περίπτωση αιμορραγίας πεπτικού. Συνοδά νοσήματα που φαίνεται να αυξάνουν την πιθανότητα επιπλοκών πεπτικού σε περίπτωση χρήσης ασπιρίνης/ΜΣΑΦ θεωρούνται οι καρδιοπάθειες, η σοβαρή ρευματοειδής αρθρίτιδα και ίσως ο σακχαρώδης διαβήτης.² Δυσπεπτικά συμπτώματα αναφέρονται πολύ συχνά τόσο από χρήστες όσο και από μη χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ.²¹ Εντούτοις, είναι σαφές ότι τέτοια συμπτώματα είναι σημαντικά συχνότερα σε χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ,²¹ ενώ φαίνεται ότι η παρουσία τους σε αυτή την ομάδα σχεδόν διπλασιάζει τον κίνδυνο επιπλοκών από το ανώτερο πεπτικό.²² Ειδικότερα, η εμφάνιση δυσπεψίας που συνδέεται με τη λήψη ασπιρίνης/ΜΣΑΦ φαίνεται ότι αυξάνει πολύ περισσότερο τον κίνδυνο επιπλοκών πεπτικού.²²

Το *HP* είναι γνωστός αιτιολογικός παράγοντας γαστρίτιδας και απλού ή επιπλεγμένου πεπτικού έλκους.²³ Αν και υπήρξαν διαφωνίες για την επίδραση της παρουσίας *HP* λοίμωξης σε χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ, σήμερα είναι ευρύτερα αποδεκτό ότι η *HP* λοίμωξη αυξάνει (σχεδόν διπλασιάζει) τον κίνδυνο οξείας αιμορραγίας ανώτερου πεπτικού σε χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ.^{14,24-27} Ειδικότερα, φαίνεται ότι η λήψη ασπιρίνης/ΜΣΑΦ και η παρουσία *HP* λοίμωξης δρουν ως ανεξάρτητοι βλαπτικοί παράγοντες για το γαστρικό βλεννογόνο ασκώντας τουλάχιστον αθροιστική βλαπτική επίδραση.²⁵

ΤΡΟΠΟΙ ΓΑΣΤΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ

Η γαστροπροστασία σε χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ μπορεί να βασισθεί α) στην εξουδετέρωση παραγόντων κινδύνου, β) στη χορήγηση παραγόντων/φαρμάκων προστατευτικών για το γαστρικό βλεννογόνο, γ) στη χορήγηση ασφαλέστερων φαρμάκων με δράση ασπιρίνης/ΜΣΑΦ, δηλαδή εκλεκτικών αντισταμοπεταλιακών ή ΜΣΑΦ, και δ) σε συνδυασμό κάποιων από τις παραπάνω μεθόδους. Ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στον περιορισμό των παρενεργειών από το πεπτικό έχει βέβαια και η προσοχή στη χρήση αυτών των φαρμάκων και ο αυστηρός έλεγχος των ενδείξεων χορήγησής τους.

Εξουδετέρωση παραγόντων κινδύνου – Εκρίζωση *HP*

Ο μόνος από τους παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία πεπτικού σε χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ που μπορεί να εξουδετερωθεί είναι η τυχόν παρουσία *HP*. Έτσι, οι χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ με υψηλό κίνδυνο για παρενέργειες από το πεπτικό θα πρέπει πιθανόν να ελέγχονται για παρουσία *HP* λοίμωξης και να λαμβάνουν θεραπεία εκρίζωσης επί θετικού αποτελέσματος. Παρακάτω συνοψίζονται τα δεδομένα των μελετών εκρίζωσης του *HP* για πρόληψη γαστροτοξικότητας σε διάφορες ομάδες χρηστών ασπιρίνης/ΜΣΑΦ.

Προληπτική εκρίζωση HP σε νέους χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ

Κλινικές δοκιμές παρέμβασης στην *HP* λοίμωξη για πρόληψη επιπλοκών από το γαστρεντερικό έχουν γίνει μόνο σε νέους χρήστες ΜΣΑΦ, αλλά όχι σε νέους χρήστες ασπιρίνης. Στην πρώτη σχετική μελέτη, η προληπτική θεραπεία εκρίζωσης του *HP* βρέθηκε να ελαττώνει σημαντικά τη συχνότητα ανάπτυξης ενδοσκοπικών ελκών μετά από 8 εβδομάδων θεραπεία με ναπροξένη σε 92 *HP* θετικούς ασθενείς με μυοσκελετικούς πόνους (3/45 ή 7% στην ομάδα *HP* εκρίζωσης έναντι 12/47 ή 26% στους μάρτυρες, $P=0,01$).²⁸ Σε παρόμοιου σχεδιασμού, αλλά μεγαλύτερης διάρκειας μελέτη, η προληπτική θεραπεία εκρίζωσης του *HP* σε ασθενείς με αρθρίτιδα και ιστορικό πεπτικού έλκους και/ή δυσπεψίας βρέθηκε να ελαττώνει σημαντικά (συγκριτικά με μη εκρίζωση) τη συχνότητα ανάπτυξης όχι μόνον των ενδοσκοπικών ελκών (12% έναντι 34%, $P=0,0085$) αλλά και των επιπλοκών τους (4% έναντι 27%, $P=0,026$) μετά από 6μηνη θεραπεία με δικλοφενάκη.²⁹

Εκρίζωση HP σε χρόνιους χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ χωρίς ιστορικό αιμορραγίας πεπτικού

Τα αποτελέσματα της κύριας κλινικής δοκιμής σε αυτή την ομάδα δημιούργησαν ερωτήματα για την ανεξέλεγκτη εκρίζωση του *HP* σε χρήστες ΜΣΑΦ.³⁰ Στη μελέτη

αυτή 285 *HP* θετικοί ασθενείς με ιστορικό πεπτικού έλκους και/ή δυσπεψίας, που ήδη ελάμβαναν χρονίως ΜΣΑΦ, τυχαιοποιήθηκαν σε 7ήμερη θεραπεία εκρίζωσης του *HP* και συνέχισαν θεραπεία για 3 ακόμη εβδομάδες με ομεπραζόλη 20 mg την ημέρα (Αρ.=142) ή σε 4 εβδομάδων θεραπεία με ομεπραζόλη 20 mg την ημέρα (Αρ.=143). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε γαστροσκόπηση στις 4 εβδομάδες και σε όσους διαπιστώθηκε μη επούλωμένο πεπτικό έλκος χορηγήθηκε πρόσθετη θεραπεία με ομεπραζόλη 40 mg την ημέρα για ακόμη 4 εβδομάδες. Τελικά, η ομάδα που έλαβε θεραπεία εκρίζωσης του *HP* δεν βρέθηκε να έχει μειωμένη συχνότητα παρουσίας δυσπεψίας και/ή πεπτικών ελκών (44% έναντι 47%, $P=0,80$) στους 6 μήνες της μελέτης, ενώ παρουσίαζε σημαντικά σπανιότερα επούλωση των πεπτικών ελκών στις 8 εβδομάδες (72% έναντι 100%, $P=0,006$).³⁰ Η μικρότερη συχνότητα επούλωσης των ελκών στην ομάδα που έλαβε θεραπεία εκρίζωσης οφείλεται πιθανότατα στην ισχυρότερη αντιεκκριτική δράση της ομεπραζόλης (και όλων των αναστολέων αντλίας πρωτονίων) σε *HP* θετικούς παρά σε *HP* αρνητικούς ασθενείς.³¹ Συμβατά είναι επίσης τα δεδομένα που υποστηρίζουν ότι γενικά η αντιεκκριτική θεραπεία επιτυγχάνει συχνότερα επούλωση των γαστρικών ελκών σε *HP* θετικούς παρά σε *HP* αρνητικούς ασθενείς.³²

Εκρίζωση HP σε χρόνιους χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ με πρόσφατη αιμορραγία πεπτικού

Ιδιαίτερη ομάδα ασθενών είναι οι χρόνιοι χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ με πρόσφατο επεισόδιο οξείας αιμορραγίας πεπτικού, που έχουν πολύ αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της αιμορραγίας σε περίπτωση συνέχισης της ασπιρίνης/ΜΣΑΦ. Σε πρόσφατη μεγάλη κλινική δοκιμή, 400 *HP* θετικοί χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ με οξεία αιμορραγία πεπτικού έλκους τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία εκρίζωσης του *HP* ή μακροχρόνια θεραπεία με ομεπραζόλη 20 mg την ημέρα, αφού αρχικά είχαν όλοι λάβει τουλάχιστον 8 εβδομάδων θεραπεία με ομεπραζόλη για επούλωση του έλκους.³³ Η θεραπεία εκρίζωσης του *HP* σε σχέση με τη μακροχρόνια χορήγηση ομεπραζόλης είχε παρόμοια αποτελεσματικότητα ως προς την πιθανότητα υποτροπής της αιμορραγίας στους 6 μήνες στους 250 ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν χαμηλή δόση ασπιρίνης (1,9% έναντι 0,9%), αλλά υστερούσε σημαντικά στους 150 ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν ΜΣΑΦ (19% έναντι 4%, $P=0,005$).³³ Με βάση τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, φαίνεται ότι, μετά την επούλωση του έλκους, η θεραπεία εκρίζωσης του *HP* είναι επαρκής για την πρόληψη της υποτροπής της αιμορραγίας ανώτερου πεπτικού για χρόνιους χρήστες ασπιρίνης αλλά όχι για χρόνιους χρήστες ΜΣΑΦ, που έχουν ανάγκη από μακροχρόνια ισχυρή αντιεκκριτική θεραπεία με αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI).

Χορήγηση προστατευτικών φαρμάκων

Η καταστολή της γαστρικής οξύτητας αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την πρόληψη των πεπτικών ελκών και των επιπλοκών τους σε χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ. Αν και οι ανταγωνιστές υποδοχέων ισταμίνης τύπου 2 έχουν δειχθεί ότι ελαττώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης κυρίως των δωδεκαδακτυλικών ελκών,³⁴ οι PPIs ελαττώνουν περισσότερο τον κίνδυνο ανάπτυξης τόσο δωδεκαδακτυλικών όσο και τον κίνδυνο γαστρικών ελκών³⁵ και αποτελούν τα αντιεκκριτικά φάρμακα εκλογής για την πρόληψη της γαστροτοξικότητας από τη χρήση ασπιρίνης/ΜΣΑΦ.²

Η μισοπροστόλη, μία συνθετική προσταγλανδίνη E₁, βελτιώνει τους αμυντικούς μηχανισμούς του γαστρικού βλεννογόνου και έχει βρεθεί να ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης τόσο δωδεκαδακτυλικών όσο και γαστρικών ελκών σε χρήστες ΜΣΑΦ.³⁶ Εντούτοις, η αποτελεσματικότητα της μισοπροστόλης δεν φαίνεται να πλεονεκτεί της αποτελεσματικότητας των PPIs,³⁷ ενώ η μισοπροστόλη σχετίζεται συχνότερα με παρενέργειες από το πεπτικό (συνήθως διάρροιες), έχει χειρότερο δοσολογικό σχήμα (δισκία 3-4 φορές την ημέρα έναντι 1-2 για τους PPIs) και συνεπώς χειρότερη συμμόρφωση των ασθενών και παρόμοιο κόστος θεραπείας.^{2,36,37} Συνεπώς, οι PPIs αποτελούν την κύρια ομάδα φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για γαστροπροστασία σε χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ στην κλινική πράξη.

Εκλεκτικά αντιαιμοπεταλιακά ή COX-2 εκλεκτικά ΜΣΑΦ

Η κλοπιδογρέλη, ένα αμιγώς αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο που δρα δεσμεύοντας τους ADP υποδοχείς των αιμοπεταλίων και χωρίς να παρεμβαίνει στην παραγωγή των προσταγλανδινών,^{38,39} συστήνεται σε ασθενείς που έχουν ανάγκη μακροχρόνιας αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και υψηλό κίνδυνο επιπλοκών πεπτικού από τη λήψη ασπιρίνης.⁴⁰ Η χρήση κλοπιδογρέλης φαίνεται ότι ελαττώνει σημαντικά σε σχέση με την ασπιρίνη, αλλά δεν εξαφανίζει τον κίνδυνο ανάπτυξης επιπλοκών πεπτικού.⁴¹ Εντούτοις, πολύ πρόσφατα δείχθηκε ότι, σε 320 ασθενείς με οξεία αιμορραγία πεπτικού έλκους υπό χαμηλή δόση ασπιρίνης, μετά από εκρίζωση τυχόν *HP* λοίμωξης και επούλωση του έλκους, η χρήση κλοπιδογρέλης σχετιζόταν με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής της αιμορραγίας στους 12 μήνες έναντι της συνέχισης χαμηλής δόσης ασπιρίνης με ταυτόχρονη λήψη εσομεπραζόλης (8,6% έναντι 0,7%, P=0,001).⁴² Επομένως, η καλλίτερη στρατηγική σε χρήστες αντιαιμοπεταλιακών με υψηλό κίνδυνο για επιπλοκές πεπτικού φαίνεται ότι είναι η χορήγηση ασπιρίνης υπό προστασία με PPI.

Η τικλοπιδίνη, ένα άλλο αμιγώς αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο,^{38,39} δεν χρησιμοποιείται ευρέως λόγω σχετικά συχνών αιματολογικών παρενεργειών,⁴³ ενώ δεν υπάρχουν συγκριτικά δεδομένα για τον κίνδυνο γαστροτοξικότητας από χρήση τικλοπιδίνης έναντι της ασπιρίνης. Η χρησιμοποίηση στο μέλλον σύμπλοκων μορίων ασπιρίνης και

μονοξειδίου του αζώτου, που φαίνεται ότι διατηρούν όλες τις αντιαιμοπεταλιακές αλλά δεν έχουν τις γαστροτοξικές ιδιότητες της ασπιρίνης,⁴⁴ ίσως αποτελέσει μία ακόμη εναλλακτική λύση για αυτή την ομάδα.

Η χρησιμοποίηση COX-2 εκλεκτικών ΜΣΑΦ φαίνεται ότι ελαττώνει σημαντικά αλλά δεν εξαφανίζει τον κίνδυνο επιπλοκών από το πεπτικό,^{11,12,45} ενώ πιθανότατα το όφελος ως προς τη γαστροπροστασία φαίνεται ότι ελαττώνεται σημαντικά σε περίπτωση συγχορήγησης χαμηλής δόσης ασπιρίνης.^{11,46} Επιπρόσθετα, σε μεγάλη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με 287 ασθενείς με οξεία αιμορραγία πεπτικού έλκους υπό ΜΣΑΦ, μετά από εκρίζωση τυχόν *HP* λοίμωξης και επούλωση του έλκους, η χρήση σελεκοξίμπης ή η χρήση συνδυασμού δικλοφενάκης και ομεπραζόλης βρέθηκαν να σχετίζονται με παρόμοιο κίνδυνο υποτροπής της αιμορραγίας στους 6 μήνες (4,9% έναντι 6,4%) και παρόμοιο κίνδυνο νεφρικών επιπλοκών.⁴⁷ Ένα ιδιαίτερο πρόβλημα με τη χρήση των COX-2 εκλεκτικών ΜΣΑΦ είναι η αύξηση του κινδύνου εμφραγμάτων και γενικά θρομβωτικών καρδιοαγγειακών επεισοδίων με συχνά θανατηφόρο κατάληξη, που προκαλείται από τη χρήση όλων των φαρμάκων αυτής της κατηγορίας.⁴⁸⁻⁵⁰ Το πρόβλημα επισημάνθηκε εντός του 2004 και έχει ήδη οδηγήσει στην απόσυρση της ροφεκοξίμπης,⁵¹ στη διακοπή μακροχρόνιων μελετών με τέτοια φάρμακα και σε γενικότερο προβληματισμό για την ευρεία χρήση των φαρμάκων αυτών.⁵² Επομένως, η καλλίτερη στρατηγική σήμερα για ασθενείς με ένδειξη (ειδικά μακροχρόνιας) χρήσης ΜΣΑΦ και υψηλό κίνδυνο για επιπλοκές πεπτικού φαίνεται ότι είναι η χορήγηση μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ υπό προστασία με PPI. Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα για τη θέση της εκρίζωσης του *HP* σε χρήστες COX-2 εκλεκτικών ΜΣΑΦ.

Συνδυασμένη γαστροπροστασία

Συνδυασμένη γαστροπροστασία μπορεί να είναι χρήσιμη σε ομάδες πολύ υψηλού κινδύνου για επιπλοκές πεπτικού από τη χρήση ασπιρίνης/ΜΣΑΦ, όπως ασθενείς με πρόσφατη οξεία αιμορραγία πεπτικού και ανάγκη για συνέχιση χρήσης ασπιρίνης/ΜΣΑΦ ή ηλικιωμένους χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ και αντιπηκτικών. Η συνδυασμένη γαστροπροστασία μπορεί να περιλαμβάνει: α) συνδυασμό εκρίζωσης υπάρχουσας *HP* λοίμωξης και στη συνέχεια μακροχρόνια χορήγηση PPI ή β) χρήση ασφαλέστερων αντιαιμοπεταλιακών ή COX-2 εκλεκτικών ΜΣΑΦ με ταυτόχρονη μακροχρόνια λήψη PPI.

Η πρόληψη υποτροπών των επιπλοκών πεπτικού έλκους σε χρόνιους χρήστες χαμηλής δόσης ασπιρίνης έχει διερευνηθεί σε κλινική δοκιμή 123 *HP* θετικών ασθενών με επιπλοκή έλκους υπό χαμηλή δόση ασπιρίνης.⁵³ Όλοι οι ασθενείς έλαβαν αρχικά 7ήμερη θεραπεία εκρίζωσης του *HP* και στη συνέχεια θεραπεία με φαμοτιδίνη 40 mg την ημέρα για 5 ή 13 εβδομάδες μέχρι την επούλωση του έλκους, οπότε έλαβαν εκ νέου ασπιρίνη 100 mg την ημέρα και τυχαιοποιημένα λανσοπραζόλη 30 mg την ημέρα ή placebo για 12 μήνες. Υποτροπή επιπλοκής πεπτικού έλκους παρατηρήθηκε

σημαντικά συχνότερα στην ομάδα του placebo έναντι της λανσοπραζόλης (15% ή 9/61 έναντι 1,6% ή 1/62, $P=0,008$), αν και θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε 4 από τους 9 ασθενείς της ομάδας του placebo που παρουσίασαν υποτροπή επιπλοκής του έλκους δεν είχε επιτευχθεί εκρίζωση του *HP*, ενώ ακόμη 2 ασθενείς αυτής της ομάδας είχαν λάβει πρόσθετα NSAID.⁵³ Παρά τα σχετικά προβλήματα της τελευταίας μελέτης, φαίνεται ότι η μακροχρόνια θεραπεία με PPI μετά τη θεραπεία εκρίζωσης του *HP* πιθανότατα προσφέρει πρόσθετο όφελος στην πρόληψη των υποτροπών των επιπλοκών των πεπτικών ελκών σε χρόνιους χρήστες ασπιρίνης.⁵⁴ Έτσι, παρά την έλλειψη ισχυρών θεραπευτικών δεδομένων, εκρίζωση του *HP* συστήνεται σε όλους τους χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκής πεπτικού έλκους, λόγω της αύξησης κινδύνου επιπλοκών πεπτικού έλκους από την παρουσία *HP* που έχει παρατηρηθεί στις επιδημιολογικές μελέτες.^{14,54}

Ο συνδυασμός χορήγησης ασφαλέστερων αντιαιμοπεταλιακών ή COX-2 εκλεκτικών ΜΣΑΦ και PPI δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Σε μία μελέτη σε ασθενείς με ενεργό πεπτικό έλκος, η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης και PPI δεν είχε βρεθεί να υπερέχει της συγχορήγησης ασπιρίνης και PPI ως προς την επούλωση του έλκους.⁵⁵ Δεδομένα κλινικών δοκιμών που δεν έχουν ακόμη πλήρως δημοσιευθεί υποστηρίζουν ότι η συγχορήγηση εσομεπραζόλης ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο πεπτικών ελκών αλλά και την παρουσία συμπτωμάτων δυσπεψίας ή γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης τόσο σε χρήστες μη εκλεκτικών όσο και σε χρήστες COX-2 εκλεκτικών ΜΣΑΦ.^{56,57}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η γαστροπροστασία χρηστών ασπιρίνης/ΜΣΑΦ σήμερα βασίζεται κυρίως σε εκρίζωση τυχόν υπάρχουσας *HP* λοίμωξης και/ή συγχορήγηση PPI.¹⁴ Αν και οι δύο παραπάνω τρόποι γαστροπροστασίας θα ήταν δυνητικά ωφέλιμοι για όλους τους χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ, στη σύγχρονη κλινική πράξη που πρέπει να διέπεται και από εκτίμηση του κόστους σε σχέση με την ωφέλεια/αποτελεσματικότητα της κάθε παρέμβασης, ειδικά όταν η παρέμβαση αυτή αφορά μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες, η προσέγγιση των χρηστών ασπιρίνης/ΜΣΑΦ πρέπει να εξατομικεύεται.

Με βάση όλα τα προαναφερθέντα, *HP* εκρίζωση συστήνεται για *HP* θετικά άτομα που α) πρόκειται να λάβουν ή έχουν ξεκινήσει προσφάτως (<3 μήνες) ασπιρίνη ή ΜΣΑΦ ανεξαρτήτως ένδειξης γαστροπροστασίας ή β) λαμβάνουν μακροχρονίως ασπιρίνη/ΜΣΑΦ και έχουν ένδειξη για γαστροπροστασία. Ισχυρά δεδομένα για το όφελος από την εκρίζωση του *HP* υπάρχουν για τους νέους χρήστες ΜΣΑΦ και για τους χρόνιους χρήστες ασπιρίνης με πρόσφατη επιπλοκή πεπτικού έλκους¹⁴ (Πίνακας 2). Συστήνεται επίσης η τυχόν θεραπεία εκρίζωσης *HP* σε άτομα που ήδη λαμβάνουν ασπιρίνη/ΜΣΑΦ να γίνεται μετά από έλεγχο και επούλωση τυχόν πεπτικού έλκους.

Μακροχρόνια χορήγηση PPI, που θα πρέπει να ακολουθεί την εκρίζωση τυχόν υπάρχουσας *HP* λοίμωξης, συστήνεται για όλους τους χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ με

Πίνακας 2. Συστάσεις και δεδομένα για την ανάγκη ελέγχου και εκρίζωσης της λοίμωξης με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (HP) και/ή μακροχρόνιας αντιεκκριτικής θεραπείας με αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI) σε χρήστες ασπιρίνης ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (ΜΣΑΦ).¹⁴

	Έλεγχος για HP Εκρίζωση	Μακροχρόνια χορήγηση PPI
Νέοι χρήστες ασπιρίνης	Σύσταση	Όχι
Νέοι χρήστες NSAIDs	Σύσταση - Ισχυρά δεδομένα ^{28,29}	Όχι
Χρόνιοι χρήστες ασπιρίνης Με πρόσφατη επιπλοκή έλκους	Σύσταση* - Ισχυρά δεδομένα ^{33,53}	Σύσταση - Ισχυρά δεδομένα ⁵³
Υψηλού κινδύνου για επιπλοκή έλκους	Σύσταση*	Σύσταση
Χαμηλού κινδύνου για επιπλοκή έλκους	Όχι	Όχι
Χρόνιοι χρήστες NSAIDs Με πρόσφατη επιπλοκή έλκους	Δυνητική ωφέλεια*#	Σύσταση - Ισχυρά δεδομένα ³³
Υψηλού κινδύνου για επιπλοκή έλκους	Δυνητική ωφέλεια*#	Σύσταση
Χαμηλού κινδύνου για επιπλοκή έλκους	Όχι	Όχι

* Η θεραπεία εκρίζωσης του HP σε χρόνιους χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ με πρόσφατη επιπλοκή ή υψηλού κινδύνου για επιπλοκή έλκους θα πρέπει να χορηγείται μετά την επούλωση προϋπάρχοντος πεπτικού έλκους

Θεραπεία εκρίζωσης του HP σε χρόνιους χρήστες ΜΣΑΦ με πρόσφατη επιπλοκή ή υψηλού κινδύνου για επιπλοκή έλκους μπορεί να χορηγείται μόνον ως πρόσθετη, δυνητικά ωφέλιμη, παρέμβαση στη μακροχρόνια αντιεκκριτική θεραπεία με PPI

ένδειξη γαστροπροστασίας. Ισχυρά δεδομένα για ελάττωση κινδύνου επιπλοκών πεπτικού έλκους από τη χρήση PPI υπάρχουν για τους χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ με πρόσφατη επιπλοκή πεπτικού έλκους¹⁴ (Πίνακας 2).

Ο ρόλος των ασφαλέστερων αντιαιμοπεταλιακών ή COX-2 εκλεκτικών ΜΣΑΦ και τα συγκριτικά αποτελέσματά τους σε σχέση με τη συγχορήγηση ασπιρίνης/ΜΣΑΦ και PPI χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Baum C, Kennedy DL, Forbes MB. Utilization of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1985;28:686-692.
2. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drugs use in the high-risk patient. *Gastroenterology* 2001;120:594-606.
3. Lauer MS. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2002;346:1468-1474.

4. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, et al. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996;156:1530-1536.
5. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, et al. Comparative toxicity of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Pharmacol Ther* 1994 ;62:175-191.
6. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001;85:265-271.
7. He J, Whelton PK, Vu B, et al. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomised trials. *JAMA* 1998;280:1930-1935.
8. Hawkey CJ, Laine L, Simon T, et al. Incidence of gastroduodenal ulcers in patients with rheumatoid arthritis after 12 weeks of rofecoxib, naproxen, or placebo: a multicentre, randomised, double blind study. *Gut* 2003;52:820-826.
9. Geis GS. Update on clinical developments with celecoxib, a new specific COX-2 inhibitor: what can we expect? *J Rheumatol* 1999;26(Suppl. 56):31-36.
10. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, 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;123:241-249.
11. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, 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;284:1247-1255.
12. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-1528.
13. Laine L, Connors LG, Reicin A, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288-292.
14. Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Role of *Helicobacter pylori* eradication in aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drug users. *World J Gastroenterol* 2005;11:3811-3816.
15. Lanza LL, Walker AM, Bortnichak EA, et al. Peptic ulcer and gastrointestinal hemorrhage associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients younger than 65 years. A large health maintenance organization cohort study. *Arch Intern Med* 1995;155:1371-1377.
16. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115:787-796.
17. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993;153:1665-1670.
18. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991;114:735-740.
19. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991;114:257-263.

20. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075-1078.
21. Papatheodoridis GV, Karamanolis DG. Prevalence and impact of upper and lower gastrointestinal symptoms in the Greek urban general population. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:412-421.
22. Hansen JM, Hallas J, Lauritsen JM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and complications: a risk factor analysis for clinical decision-making. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:126-130.
23. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175-1186.
24. Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, et al. *Helicobacter pylori* and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study. *Gastroenterology* 1999;116:1305-1309.
25. Papatheodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ. Effects of *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:130-142.
26. Papatheodoridis GV, Papadelli D, Cholongitas E, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the risk of upper gastrointestinal bleeding in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2004;116:601-605.
27. Huang J-Q, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.
28. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350:975-979.
29. Chan FK, To KF, Wu JC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:9-13.
30. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter Eradication for Lesion Prevention*. *Lancet* 1998;352:1016-1021.
31. van Herwaarden MA, Samsom M, van Nispen CH, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on intragastric pH during dosing with lansoprazole or ranitidine. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:731-740.
32. Campbell DR, Haber MM, Sheldon E, et al. Effect of *H. pylori* status on gastric ulcer healing in patients continuing nonsteroidal anti-inflammatory therapy and receiving treatment with lansoprazole or ranitidine. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2208-2214.
33. Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967-973.
34. Ehsanullah RSB, Page MC, Tildesley G, et al. Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *Br Med J* 1988;297:1017-1021.
35. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group*. *N Engl J Med* 1998;338:719-726.

36. Graham DY, White RH, Moreland LW, et al. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritic patients taking NSAIDs. *Ann Intern Med* 1993;119:257-262.
37. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:727-734.
38. Nurden AT. New thoughts on strategies for modulating platelet function through the inhibition of surface receptors. *Haemostasis* 1996;26(Suppl. 4):78-88.
39. Schafer AI. Antiplatelet therapy. *Am J Med* 1996;101:199-209.
40. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893-1900.
41. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
42. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-244.
43. Weinberger J. Adverse effects and drug interactions of antithrombotic agents used in prevention of ischaemic stroke. *Drugs* 2005;65:461-471.
44. Fiorucci S, Santucci L, Gresele P, et al. Gastrointestinal safety of NO-Aspirin (NCX-4016) in healthy human volunteers: a proof of concept endoscopic study. *Gastroenterology* 2003;124:600-607.
45. Hawkey CJ, Laine L, Harper SE, et al. Influence of risk factors on endoscopic and clinical ulcers in patients taking rofecoxib or ibuprofen in two randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1593-1601.
46. Sorensen HT, Mellekjaer L, Blot WJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2218-2224.
47. Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-2110.
48. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-1102.
49. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071-1080.
50. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;352:1081-1091.
51. Oberholzer-Gee F, Inamdar SN. Merck's recall of rofecoxib - A strategic perspective. *N Engl J Med* 2004;351:2147-2149.
52. Drazen JM. COX-2 inhibitors - A lesson in unexpected problems. *N Engl J Med* 2005;352:1131-1102.
53. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-2038.

54. Hunt RH, Bazzoli F. Should NSAID/low-dose aspirin takers be tested routinely for *H. pylori* infection and treated if positive? Implications for primary risk of ulcer and ulcer relapse after initial healing. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(Suppl. 1):9-16.
55. Ng FH, Wong BC, Wong SY, et al. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk – a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:359-365.
56. Scheiman JM, Vakil NB, Hawkey CJ, et al. Esomeprazole prevents gastric and duodenal ulcers in at-risk patients on continuous non-selective or COX-2-selective NSAID therapy. *Gastroenterology* 2004;126(Suppl. 2):A-82.
57. Hawkey CJ, Yeomans N, Talley NJ, et al. Esomeprazole relieves NSAID-associated upper GI symptoms in patients taking either continuous COX-2 selective NSAIDs or non-selective NSAIDs. *Gut* 2003;52(Suppl. 6):A226.