

Πόσο διαφορετική είναι η ασπιρίνη από τα άλλα ΜΣΑΦ σε σχέση με το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και ποιες πρέπει να είναι οι στρατηγικές πρόληψης των επιπλοκών;

Γεώργιος Παπαθεοδωρίδης

Εισαγωγή

Η ασπιρίνη σε υψηλές δόσεις και κυρίως τα ΜΣΑΦ σε συνήθεις δόσεις χρησιμοποιούνται για την αντιφλεγμονώδη δράση τους, ενώ η ασπιρίνη συνήθως σε χαμηλές δόσεις χρησιμοποιείται για την αντιαιμοπεταλιακή της δράση.^{1,2} 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}

Στην παρούσα ανασκόπηση σχολιάζονται οι διαφορές των μηχανισμών δράσης και τοξικότητας των φαρμάκων αυτών, οι διαφορές τους ως προς την αλληλεπίδρασή τους με το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (HP), έναν άλλο γνωστό αιτιολογικό

παράγοντα πεπτικού έλκους, και οι στρατηγικές πρόληψης των επιπλοκών τους από το ανώτερο πεπτικό.

Μηχανισμοί δράσης και τοξικότητας

Η ασπιρίνη και τα ΜΣΑΦ ασκούν τόσο τις θεραπευτικές όσο και τις τοξικές τους δράσεις κυρίως μέσω αναστολής των κυκλο-οξυγενασών (COX), ενζύμων βασικών για το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος προς παραγωγή προσταγλανδινών.¹ Υπάρχουν δύο κύριες μορφές COX: α) η COX-1 ή βασική, που παράγεται συνεχώς σε διάφορα όργανα ή κύτταρα επάγοντας την παραγωγή διαφόρων τύπων προσταγλανδινών (όπως προσταγλανδίνη E₂ στο στομάχο και τους νεφρούς, προσταγλανδίνη I₂ ή προστακυκλίνη στα αγγεία, θρομβοξάνη στα αιμοπετάλια κ.λπ.) και β) η COX-2 ή επαγωγή, που η παραγωγή της επάγεται κατά τη φάση της φλεγμονώδους αντίδρασης και μπορεί να επάγει την παραγωγή παρόμοιων με την COX-1 προσταγλανδινών ανάλογα με το φλεγμαίνον όργανο.¹

Είναι αυτονόητο ότι η θεραπευτική δράση των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ασκείται κυρίως μέσω αναστολής της COX-2 στο φλεγμαίνον όργανο και η θεραπευτική δράση της ασπιρίνης ως αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου ασκείται μέσω αναστολής της θρομβοξάνης των αιμοπεταλίων.⁵ Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο η αναστολή των COX έχει βλαπτικές επιδράσεις είναι πολύπλοκος και ίσως όχι ακόμη πλήρως διευκρινισμένος. Ειδικότερα, η βλαπτική δράση στο στομάχο ασκείται α) κυρίως μέσω αναστολής της COX-1, που επιφέρει μείωση παραγωγής των προσταγλανδινών E₂ και I₂ από το γαστρικό βλεννογόνο και τελικά εξασθένηση σημαντικών αμυντικών μηχανισμών (μείωση της αιμάτωσης, μείωση της παραγωγής διττανθρακικών και βλέννης) αλλά και μείωση της θρομβοξάνης και τελικά μειονεκτικής συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, β) αναστολής της COX-2, που επιφέρει επιβράδυνση της επούλωσης των πεπτικών ελκών και γ) ίσως και μέσω μείωσης παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου και θειούχων ριζών, που επίσης συμβάλλουν στην προστασία του γαστρικού βλεννογόνου. Η βλαπτική επίδραση των φαρμάκων αυτών στο καρδιαγγειακό σύστημα εξαρτάται κυρίως από τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής θρομβοξάνης και προστακυκλίνης (η θρομβοξάνη ευνοεί τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και την αγγειοσύσπασση και η προστακυκλίνη εξουδετερώνει τη δράση της θρομβοξάνης).⁵

Η γαστροτοξική δράση της ασπιρίνης είναι 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).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 χρησιμοποιεί το φάρμακο επί μακρόν έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μεγάλου αριθμού

περιπτώσεων οξείας αιμορραγίας πεπτικού από ασπιρίνη. Η ασπιρίνη επιτυγχάνει αναστολή της COX-1 κατά 166 φορές μεγαλύτερη από την αναστολή της COX-2.⁵ Έτσι, ο κύριος μηχανισμός δράσης της ασπιρίνης σε χαμηλές δόσεις (<325 mg την ημέρα) είναι η μόνιμη σημαντικού βαθμού (95%) αναστολή της θρομβοξάνης των αιμοπεταλίων. Επομένως, ο κύριος μηχανισμός γαστροτοξικότητας των χαμηλών δόσεων ασπιρίνης είναι η μειωμένη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και η διαταραχή της αιμόστασης με συνέπεια αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε ανάπτυξη πεπτικού έλκους. Βέβαια, η αναστολή της COX-1 επιφέρει και μείωση παραγωγής των προσταγλανδινών του γαστρικού βλεννογόνου, με συνέπεια εξασθένηση της άμυνας και αυξημένο κίνδυνο πεπτικού έλκους. Σε υψηλότερες δόσεις ασπιρίνης αυξάνεται περαιτέρω η αντιφλεγμονώδης δράση της (αναστολή της COX-2) αλλά και η μείωση παραγωγής των γαστρικών προσταγλανδινών, χωρίς να υπάρχει δυνατότητα σημαντικής περαιτέρω αύξησης της αντιαιμοπεταλιακής δράσης.⁵

Τα κλασικά ΜΣΑΦ αναστέλλουν τόσο την COX-1 όσο και την COX-2 με αναλογία που ποικίλλει από φάρμακο σε φάρμακο.⁸ Έτσι, τα φάρμακα αυτά ασκούν τη γαστροτοξικότητά τους μέσω ελάττωσης των αμυντικών μηχανισμών του γαστρικού βλεννογόνου, που αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης πεπτικού έλκους.^{5,8} Όλα τα φάρμακα και όλες οι δόσεις αυξάνουν τον κίνδυνο πεπτικού έλκους, αλλά το μέγεθος του κινδύνου εξαρτάται από τη δόση τους αλλά και το είδος του φαρμάκου. 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.^{4,9-13} Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η λήψη ΜΣΑΦ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας και από το κατώτερο πεπτικό.¹⁴

Τα εκλεκτικά της COX-2 ΜΣΑΦ αναπτύχθηκαν τα τελευταία χρόνια με στόχο τη διατήρηση της αντιφλεγμονώδους δράσης, μέσω αναστολής της COX-2, χωρίς επιπλοκές από το πεπτικό, αφού δεν επηρεάζουν την COX-1.¹ Ο βασικός στόχος επιτεύχθηκε, αφού οι παρενέργειες από το πεπτικό είναι σημαντικά χαμηλότερες σε χρήστες COX-2 εκλεκτικών απ' ό,τι σε χρήστες μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ, αλλά ο κίνδυνος επιπλοκών δεν είναι μηδενικός.¹² Ίσως η μειονεκτική επούλωση των πεπτικών ελκών λόγω της αναστολής της COX-2 να ευθύνεται για τη μικρή αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης πεπτικού έλκους. Τα COX-2 εκλεκτικά ΜΣΑΦ δεν επιδρούν στη θρομβοξάνη των αιμοπεταλίων και έτσι η μεμονωμένη μερική αναστολή της προστακυκλίνης φαίνεται ότι ευθύνεται για την αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους χρήστες των φαρμάκων αυτών.⁵

Αλληλεπιδράσεις με ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Το *HP* είναι γνωστός αιτιολογικός παράγοντας γαστρίτιδας και απλού ή επιπλεγμένου πεπτικού έλκους.¹⁵ Αν και αρχικά υπήρξαν διαφωνίες για την επίδραση της παρουσίας *HP* λοίμωξης σε χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ, σήμερα είναι ευρύτερα απο-

δεκτό ότι η *HP* λοίμωξη αυξάνει τον κίνδυνο οξείας αιμορραγίας ανώτερου πεπτικού σε χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ.¹⁶⁻¹⁹ 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.¹⁷

Η αλληλεπίδραση όμως του *HP* και της ασπιρίνης φαίνεται ότι είναι ισχυρότερη απ' ό,τι η αλληλεπίδραση *HP* και ΜΣΑΦ. Ειδικότερα, σε πρόσφατη μετα-ανάλυσή μας δείχθηκε ότι η παρουσία *HP* λοίμωξης αυξάνει κατά 5,4 φορές το σχετικό κίνδυνο πεπτικού έλκους σε χρήστες ασπιρίνης και κατά 2,1 φορές σε χρήστες ΜΣΑΦ, ενώ η χρήση ασπιρίνης και ΜΣΑΦ αυξάνουν το σχετικό κίνδυνο πεπτικού έλκους σε *HP* θετικά άτομα κατά 3,8 και 1,6 φορές αντίστοιχα.¹⁷ Αντίθετα, σε απουσία *HP* λοίμωξης, ο σχετικός κίνδυνος πεπτικού έλκους αυξάνει κατά 10,1 φορές από τη χρήση ΜΣΑΦ και μόλις κατά 2,4 φορές από τη χρήση ασπιρίνης.¹⁷

Την υπόθεση της ισχυρότερης αλληλεπίδρασης στην πρόκληση πεπτικού έλκους μεταξύ *HP* και ασπιρίνης απ' ό,τι μεταξύ *HP* και ΜΣΑΦ ενισχύουν και τα ευρήματα τυχαιοποιημένης παρεμβατικής κλινικής μελέτης.²⁰ Στη μελέτη αυτή, 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.²⁰ 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%, $P=0,005$).²⁰ 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 σε χρόνιους χρήστες ασπιρίνης αλλά όχι σε χρόνιους χρήστες ΜΣΑΦ, όπου η μακροχρόνια ισχυρή αντιεκκριτική θεραπεία με αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI) παρέχει σημαντικά ισχυρότερη γαστροπροστασία.

Στρατηγικές πρόληψης των επιπλοκών

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.^{21,22} Ο κίνδυνος επιπλοκών από το γαστρεντερικό σε χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ φαίνεται ότι επηρεάζεται και από τη διάρκεια λήψης των φαρμάκων και ότι είναι υψηλότερος σε νέα ή πρόσφατης έναρξης (<1-3 μήνες) απ' ό,τι σε χρόνια (>3 μήνες) χρήση των φαρμάκων αυτών.²¹⁻²³ Ειδικότερα, σε μία μετα-ανάλυση 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.²¹ Δεδομένου όμως 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.^{24,25} Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για γαστροτοξικότητα σε χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ είναι το ιστορικό πεπτικού έλκους και/ή επιπλοκής του, η μεγάλη ηλικία (>60-65 ετών), η λήψη αντιπηκτικών, και η μεγάλη δόση ασπιρίνης/ΜΣΑΦ. Άλλοι παράγοντες κινδύνου θεωρούνται η διάρκεια της λήψης ασπιρίνης/ΜΣΑΦ, η παρουσία συνοδών νοσημάτων, η παρουσία δυσπεψίας, η χρήση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης, η χρόνια χρήση στεροειδών και η *HP* λοίμωξη.²⁴

Οι στρατηγικές πρόληψης των επιπλοκών του ανώτερου πεπτικού σε χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ περιλαμβάνουν α) την εξουδετέρωση παραγόντων κινδύνου, β) τη χορήγηση παραγόντων/φαρμάκων προστατευτικών για το γαστρικό βλεννογόνο, γ) τη χορήγηση ασφαλέστερων φαρμάκων με δράση ασπιρίνης/ΜΣΑΦ, δηλαδή εκλεκτικών αντιαιμοπεταλιακών ή COX-2 εκλεκτικών ΜΣΑΦ και δ) το 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, καθώς και η χρήση μικρότερων δόσεων και λιγότερο γαστροτοξικών φαρμάκων.

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*. Ισχυρά δεδομένα για την ωφέλεια από την εκρίζωση του *HP* υπάρχουν μόνο σε νέους χρήστες ΜΣΑΦ²⁶ καθώς και χρήστες ασπιρίνης ή ΜΣΑΦ με πρόσφατη επιπλοκή από το πεπτικό.²⁰ Εντούτοις, δεδομένου ότι οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η παρουσία *HP* λοίμωξης αυξάνει τον κίνδυνο πεπτικού έλκους και επιπλοκή τους σε όλες τις ομάδες χρηστών ασπιρίνης/ΜΣΑΦ, υπάρχει σήμερα γενική σύσταση για εκρίζωση του *HP* σε όλους τους χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ.²⁵ Έτσι, όλοι οι μακροχρόνιοι χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ και κυρίως εκείνοι με υψηλό κίνδυνο για παρενέργειες από το πεπτικό θα πρέπει να ελέγχονται για παρουσία *HP* λοίμωξης και να λαμβάνουν θεραπεία εκρίζωσης επί θετικού αποτελέσματος.

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,²⁷ οι PPIs ελαττώνουν περισσότερο τον κίνδυνο ανάπτυξης τόσο δωδεκαδακτυλικών όσο και τον κίνδυνο γαστρικών ελκών²⁸ και αποτελούν τα αντιαεκκριτικά φάρμακα εκλογής για την πρόληψη της γαστροτοξικότητας από τη χρήση ασπιρίνης/ΜΣΑΦ.²⁴

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.²⁹ Εντούτοις, η αποτελεσματικότητα της μισοπροστόλης δεν φαίνεται να πλεονεκτεί της αποτελεσματικότητας των PPIs,³⁰ 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.^{24,29,30} Συνεπώς, οι PPIs αποτελούν την κύρια ομάδα φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για γαστροπροστασία σε χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ στην κλινική πράξη. Ισχυρά δεδομένα για την ωφέλεια και σύσταση για μακροχρόνια χρήση PPI υπάρχουν σήμερα για τους μακροχρόνιους χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ που ανήκουν σε ομάδα πολύ υψηλού κινδύνου για επιπλοκή από το ανώτερο πεπτικό.²⁵

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,^{31,32} συστήνεται σε ασθενείς που έχουν ανάγκη μακροχρόνιας αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και υψηλό κίνδυνο επιπλοκών πεπτικού από τη λήψη ασπιρίνης.³³ Η χρήση κλοπιδογρέλης φαίνεται ότι ελαττώνει σημαντικά σε σχέση με την ασπιρίνη, αλλά δεν εξαφανίζει τον κίνδυνο ανάπτυξης επιπλοκών πεπτικού.³⁴ 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).³⁵ Επομένως, η καλλίτερη στρατηγική σε χρήστες αντιαιμοπεταλιακών με υψηλό κίνδυνο για επιπλοκές πεπτικού φαίνεται ότι είναι η χορήγηση ασπιρίνης υπό προστασία με PPI.

Η χρησιμοποίηση COX-2 εκλεκτικών ΜΣΑΦ φαίνεται ότι ελαττώνει σημαντικά αλλά δεν εξαφανίζει τον κίνδυνο επιπλοκών από το πεπτικό,^{12,13,36} ενώ πιθανότατα το όφελος ως προς τη γαστροπροστασία φαίνεται ότι ελαττώνεται σημαντικά σε περίπτωση συγχορήγησης χαμηλής δόσης ασπιρίνης.^{12,37} Σε μεγάλη τυχαίοποιημένη 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.³⁸

Ένα ιδιαίτερο πρόβλημα με τη χρήση των COX-2 εκλεκτικών ΜΣΑΦ είναι η αύξηση του κινδύνου εμφραγμάτων και γενικά θρομβωτικών καρδιαγγειακών επεισοδίων με συχνά θανατηφόρο κατάληξη, που προκαλείται από τη χρήση όλων των φαρμάκων αυτής της κατηγορίας.³⁹⁻⁴¹ Το πρόβλημα επισημάνθηκε εντός του 2004 και έχει ήδη οδηγήσει στην απόσυρση της ροφεκοξίμης,⁴² στη διακοπή μακροχρόνιων μελετών με τέτοια φάρμακα και σε γενικότερο προβληματισμό για την ευρεία χρήση των φαρμάκων αυτών.⁴³ Σήμερα είναι γνωστό ότι το μέγεθος του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων κυμαίνεται από φάρμακο σε φάρμακο της κατηγορίας αυτής, ενώ αυξημένος κίνδυνος μπορεί να υπάρχει και με χρήση μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ.⁵ Με βάση τα παραπάνω, η καλλίτερη στρατηγική για ασθενείς με ένδειξη μακροχρόνιας χρήσης ΜΣΑΦ και υψηλό κίνδυνο για επιπλοκές πεπτικού φαίνεται ότι είναι η χορήγηση μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ υπό προστασία με PPI.

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, που σαφώς συστήνεται στις ομάδες αυτές^{25,44,45} ή β) χρήση ασφαλέστερων αντιαιμοπεταλιακών ή COX-2 εκλεκτικών ΜΣΑΦ με ταυτόχρονη μακροχρόνια λήψη PPI.

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.⁴⁶ 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.^{47,48} Παρά τη σχετική έλλειψη δεδομένων, η χρήση COX-2 εκλεκτικών ΜΣΑΦ και PPI συστήνεται σήμερα σε χρήστες ΜΣΑΦ που έχουν πολύ υψηλό κίνδυνο επιπλοκών ανώτερου πεπτικού και δεν έχουν υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών. Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο επιπλοκών ανώτερου πεπτικού αλλά και καρδιαγγειακού, σταθμίζεται το μέγεθος του κάθε κινδύνου και εφαρμόζεται η καταλληλότερη στρατηγική πρόληψης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97-120.
2. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 2003;110:255-258.
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. Hermann M, Ruschitzka F. Coxibs, non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risks. *Intern Med J* 2006;36:308-319.
6. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, et al. Comparative toxicity of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Pharmacol Ther* 1994;62:175-191.
7. 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.
8. Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104:413-421.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Laine L, Connors LG, Reicin A, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with non-selective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288-292.
15. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175-1186.
16. 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.
17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drugs use in the high-risk patient. *Gastroenterology* 2001;120:594-606.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Nurden AT. New thoughts on strategies for modulating platelet function through the inhibition of surface receptors. *Haemostasis* 1996;26 (Suppl. 4):78-88.
32. Schafer AI. Antiplatelet therapy. *Am J Med* 1996;101:199-209.
33. 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.

34. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
35. 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.
36. 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.
37. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2218-2224.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Oberholzer-Gee F, Inamdar SN. Merck's recall of rofecoxib - A strategic perspective. *N Engl J Med* 2004;351:2147-2149.
43. Drazen JM. COX-2 inhibitors - A lesson in unexpected problems. *N Engl J Med* 2005;352:1131-1132.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Scheiman JM, Vakili 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.
48. 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.