

Διάγνωση και θεραπεία σε ασθενείς υπό ασπιρίνη ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

Γεώργιος Παπαθεοδωρίδης

Εισαγωγή

Η ασπιρίνη σε διάφορες μορφές χρησιμοποιείται στη θεραπευτική από την εποχή του Ιπποκράτη και η χρήση τους συνεχώς διευρύνεται. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) είναι επίσης ευρύτατα χρησιμοποιούμενα φάρμακα.¹ 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.^{2,3} Στις ΗΠΑ, υπολογίζεται ότι περισσότερο από 50% του πληθυσμού άνω των 65 ετών χρησιμοποιεί ασπιρίνη ή NSAIDs,⁴ 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.^{5,6} Υπολογίζεται ότι ενδοσκοπικά πεπτικό έλκος αναπτύσσεται σε 20%-25% και σοβαρή επιπλοκή του έλκους, συνήθως αιμορραγία, που απαιτεί εισαγωγή σε

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

νοσοκομείο σε 2%-5% των χρόνιων χρηστών ΜΣΑΦ.⁶⁻¹¹ Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η λήψη ΜΣΑΦ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας και από το κατώτερο πεπτικό.¹² Η γαστροτοξική δράση της ασπιρίνης είναι μάλλον ηπιότερη σε σχέση με αυτή των ΜΣΑΦ.¹³ 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)¹⁴ και τον κίνδυνο για εγκεφαλική αιμορραγία κατά 12 επεισόδια ανά 30000 ανθρώπους-έτη.¹⁵ 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.

Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*, *HP*) είναι γνωστός αιτιολογικός παράγοντας γαστρίτιδας, επιπλεγμένου και μη επιπλεγμένου πεπτικού έλκους, γαστρικού καρκίνου και MALT λεμφώματος.¹⁶ Η παρουσία *HP* λοίμωξης σε χρήστες ασπιρίνης ή ΜΣΑΦ θεωρείται σήμερα ότι σαφώς αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο ανάπτυξης πεπτικού έλκους αλλά και τον κίνδυνο αιμορραγίας ανώτερου πεπτικού.¹⁷ Συνεπώς, η ανάγκη για διάγνωση και εκρίζωση του *HP* σε χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ εντάσσεται στη γενικότερη προσπάθεια γαστροπροστασίας αυτών των ατόμων.

Ενδείξεις γαστροπροστασίας σε χρήστες ασπιρίνης ή ΜΣΑΦ

Ένδειξη γαστροπροστασίας έχουν μόνον οι χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου, αφού ο κίνδυνος επιπλοκών από το πεπτικό δεν είναι ιδιαίτερα υψηλός σε όλους τους χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ.^{4,18} 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, η χρόνια χρήση νεότερων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων (εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης) και η μεγάλη δόση ή η ταυτόχρονη λήψη ασπιρίνης και ΜΣΑΦ. Άλλοι παράγοντες κινδύνου θεωρούνται η διάρκεια της λήψης ασπιρίνης/ΜΣΑΦ, η παρουσία συνοδών νοσημάτων (σοβαρή καρδιακή νόσος, νεφρική ανεπάρκεια, αιμορροφιλία, θρομβοπενία, θρομβασθένεια, σοβαρή ρευματοειδής αρθρίτιδα, ίσως σακχαρώδης διαβήτης), η χρόνια χρήση στεροειδών η παρουσία πρόσφατης δυσπεψίας και η *HP* λοίμωξη⁴ (Πίνακας 1).

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.^{19,20} 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 πρόσφατη έναρξη (<1-3 μήνες) απ' ότι σε χρόνια (>3 μήνες) χρήση των φαρμάκων αυτών.¹⁹⁻²¹ Ειδικότερα, σε μία μετα-ανάλυση για τον κίνδυνο επιπλοκών πεπτικού σε χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ, ο σχετικός

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 >60-65 ετών
Λήψη αντιπηκτικών (ή άλλες καταστάσεις με διαταραχές αιμόστασης, όπως θρομβοπενία, αιμορροφιλία κ.λπ.)	Λήψη αντιπηκτικών (διαταραχή αιμόστασης)
Λήψη SSRIs	Λήψη SSRIs
Μεγάλη δόση ή ταυτόχρονη λήψη ασπιρίνης και ΜΣΑΦ	Ταυτόχρονη λήψη ασπιρίνης και ΜΣΑΦ
HP λοίμωξη	-
Πρόσφατη δυσπεψία	?
Διάρκεια λήψης ασπιρίνης/ΜΣΑΦ <3 μήνες	-
Συνοδά νοσήματα (καρδιοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια, σοβαρή ρευματοειδής αρθρίτιδα)	?
Άρρεν φύλο	-
Λήψη στεροειδών	-
Κατάχρηση αλκοόλ	-
Κάπνισμα	-

Παρουσία >1 παράγοντα κινδύνου αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο γαστροτοξικότητας. SSRIs: εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης.

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.¹⁹

Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι ίσως και γενετικοί παράγοντες να επηρεάζουν τον κίνδυνο αιμορραγίας πεπτικού σε χρήστες ΜΣΑΦ. Ειδικότερα, ο κίνδυνος οξείας αιμορραγίας πεπτικού βρέθηκε να είναι 13 και 4 φορές αυξημένος σε χρήστες ΜΣΑΦ που είχαν έναν από δύο διαφορετικούς πολυμορφισμούς στο γονίδιο του κυτοχρώματος P450 2C9 σε σχέση με τους χρήστες ΜΣΑΦ χωρίς πολυμορφισμούς στο γονίδιο αυτό.²²

Αλληλεπιδράσεις Ελικοβακτηρίδιου του πυλωρού με ασπιρίνη και ΜΣΑΦ

Η αλληλεπίδραση 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.²³ Με βάση τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης σε 400 *HP* θετικούς χρήστες ασπιρίνης ή ΜΣΑΦ με οξεία αιμορραγία πεπτικού έλκους φαίνεται ότι, μετά την επούλωση του έλκους, η θεραπεία εκκρίζωσης 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.²³

Στρατηγικές πρόληψης των επιπλοκών

Οι στρατηγικές πρόληψης των επιπλοκών του ανώτερου πεπτικού σε χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ περιλαμβάνουν α) την εξουδετέρωση παραγόντων κινδύνου, δηλαδή πρακτικά του *HP*, 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 – Εκκρίωση *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 εκκρίωση του *HP* υπάρχουν μόνο σε νέους χρήστες ΜΣΑΦ²⁴ καθώς και χρήστες ασπιρίνης ή ΜΣΑΦ με πρόσφατη επιπλοκή από το πεπτικό.²³ 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 εκκρίζωση του *HP* σε όλους τους χρήστες ασπιρίνης/ΜΣΑΦ.¹⁸ 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 εκκρίζωσης 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 έχουνδειχθεί ότι ελαττώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης κυρίως των δωδεκαδακτυλικών ελκών,²⁵ οι PPIs ελαττώνουν περισσότερο τον κίνδυνο ανάπτυξης τόσο δωδεκαδακτυλικών όσο και τον κίνδυνο γαστρικών ελκών²⁶ και αποτελούν τα αντιεκκριτικά φάρμακα εκλογής για την πρόληψη της γαστροτοξικότητας από τη χρήση ασπιρίνης/ΜΣΑΦ.⁴ 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.¹⁸

Εκλεκτικά αντιαιμοπεταλιακά ή COX-2 εκλεκτικά ΜΣΑΦ

Η κλοπιδογρέλη είναι ένα αμιγώς αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο, που συστήνεται σε ασθενείς που έχουν ανάγκη μακροχρόνιας αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και υψηλό κίνδυνο επιπλοκών πεπτικού από τη λήψη ασπιρίνης.²⁷ Η χρήση κλοπιδογρέλης φαίνεται ότι ελαττώνει σημαντικά σε σχέση με την ασπιρίνη, αλλά δεν εξαφανίζει τον κίνδυνο ανάπτυξης επιπλοκών πεπτικού.²⁸ Εντούτοις, πολύ πρόσφατα δείχθηκε ότι, σε 320 ασθενείς με οξεία αιμορραγία πεπτικού έλκους υπό χαμηλή δόση ασπιρίνης, μετά από εκκρίζωση 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%, $P=0.001$).²⁹ Επομένως, η καλύτερη 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,^{10,11,30} ενώ το όφελος στη γαστροπροστασία ελαττώνεται σημαντικά σε περίπτωση συγχορήγησης χαμηλής δόσης ασπιρίνης.^{10,31} Σε μεγάλη τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή με 287 ασθενείς με οξεία αιμορραγία πεπτικού έλκους υπό ΜΣΑΦ, μετά από εκκρίζωση τυχόν *HP* λοίμωξης και επούλωση του έλκους, η χρήση σελεκοξίμπης ή η χρήση συνδυασμού δικλοφενάκης και ομεπραζόλης βρέθηκαν να σχετίζονται με παρόμοιο κίνδυνο υπο-

τροπής της αιμορραγίας στους 6 μήνες (4,9% έναντι 6,4%) και παρόμοιο κίνδυνο νεφρικών επιπλοκών.³²

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.³³⁻³⁵ 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.³⁶ 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^{18,37,38} 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.³⁹ Δεδομένα κλινικών δοκιμών υποστηρίζουν επίσης 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.^{40,41} Επιπρόσθετα, σε πρόσφατη μελέτη δείχθηκε ότι η χρήση COX-2 εκλεκτικού ΜΣΑΦ και εσομεπραζόλης υπερέχει σημαντικά της χρήσης COX-2 εκλεκτικού ΜΣΑΦ ως προς τη μείωση της πιθανότητας υποτροπής της αιμορραγίας ανώτερου πεπτικού σε χρόνιους χρήστες ΜΣΑΦ με πρόσφατο επεισόδιο οξείας αιμορραγίας ανώτερου πεπτικού.⁴² Έτσι, σε χρήστες ΜΣΑΦ που έχουν πολύ υψηλό κίνδυνο επιπλοκών ανώτερου πεπτικού και δεν έχουν υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών συστήνεται σήμερα η χρήση COX-2 εκλεκτικών ΜΣΑΦ και PPI.

Συμπεράσματα

Γαστροπροστασία επιβάλλεται σε όλους τους χρήστες ασπιρίνης ή ΜΣΑΦ που ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για επιπλοκές ανώτερου πεπτικού. Εφόσον υπάρχει ένδειξη γαστροπροστασίας, πρέπει αρχικά να γίνεται έλεγχος παρουσίας *HP* λοίμωξης και να χορηγείται θεραπεία εκρίζωσης του *HP* επί θετικού αποτελέσματος. Σε χρήστες ασπιρίνης με πολύ υψηλό κίνδυνο επιπλοκών ανώτερου πεπτικού θα πρέπει, πέραν της θεραπείας εκρίζωσης του *HP*, να συγχωρηγείται PPI. Η συγχωρήγηση ασπιρίνης και PPI είναι ασφαλέστερη για το πεπτικό από την αντικατάσταση της ασπιρίνης από κλοπιδογρέλη. Σε χρήστες ΜΣΑΦ με υψηλό κίνδυνο επιπλοκών ανώτερου πεπτικού η γαστροπροστασία βασίζεται, μετά την εκρίζωση του *HP*, σε συγχωρήγηση κλασικού ΜΣΑΦ και PPI ή σε αντικατάσταση του κλασικού ΜΣΑΦ από COX-2 εκλεκτικό ΜΣΑΦ. Οι δύο τελευταίες προσεγγίσεις έχουν παρόμοια χαμηλό κίνδυνο επιπλοκών πεπτικού και η επιλογή τους βασίζεται στην παρουσία κινδύνου για καρδιαγγειακές επιπλοκές. Σε χρήστες ΜΣΑΦ πολύ υψηλού κινδύνου για επιπλοκές πεπτικού μπορεί να συσταθεί και συγχωρήγηση COX-2 εκλεκτικού ΜΣΑΦ με PPI, προσέγγιση που ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο γαστροτοξικότητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Baum C, Kennedy DL, Forbes MB. Utilization of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1985;28:686-692.
2. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97-120.
3. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 2003;110:255-258.
4. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drugs use in the high-risk patient. *Gastroenterology* 2001;120:594-606.
5. Lauer MS. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2002;346:1468-1474.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, et al. Comparative toxicity of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Pharmacol Ther* 1994;62:175-191.
14. 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.
15. 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.
16. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175-1186.
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, Archimandritis AJ. Role of *Helicobacter pylori* eradication in aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drug users. *World J Gastroenterol* 2005;11:3811-3816.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, et al. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology* 2007;133:465-471.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
 28. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Hermann M, Ruschitzka F. Coxibs, non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risks. *Intern Med J* 2006;36:308-319.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.

42. Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007;369:1621-1626.
43. 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.