

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Ιωάννης Τριανταφυλλίδης

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) αποτελούν την ευρύτερα χρησιμοποιούμενη σήμερα ομάδα φαρμάκων. Δεν είναι λίγοι εκείνοι που υποστηρίζουν ότι τα ΜΣΑΦ αποτελούν μία από τις μεγαλύτερες προσφορές της φαρμακολογίας προς το ανθρώπινο γένος. Όμως αν και το θεραπευτικό όφελος για τους ασθενείς είναι σημαντικό, σημαντικό είναι και το ποσοστό των ασθενών στους οποίους εμφανίζονται παρενέργειες άμεσα σχετιζόμενες με την χρήση των φαρμάκων αυτών. Υπολογίζεται ότι καθημερινώς περίπου 30 εκατομμύρια άτομα σε όλο τον κόσμο καταναλώνουν κάποιο είδος ΜΣΑΦ. Μόνο στις ΗΠΑ και στη διάρκεια του έτους 1991 είχαν αναγραφεί 70 εκατομμύρια συνταγές σχετιζόμενες με ΜΣΑΦ¹. Σύμφωνα με άλλους υπολογισμούς αναλογούν 278 συνταγές ανά 1000 κατοίκους. Θα πρέπει όμως να επισημανθεί ότι η πραγματική κατανάλωση ΜΣΑΦ είναι μεγαλύτερη αφού στους υπολογισμούς δεν περιλαμβάνονται άλλα ΜΣΑΦ και κυρίως ασπιρίνη, που λαμβάνονται ωρίς ιατρική συνταγή.

Σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς, διανύουμε περίοδο πραγματικής επιδημίας όσον αφορά στις παρενέργειες που προκαλούνται από τα ΜΣΑΦ.¹ Πάλι για τις ΗΠΑ έχει υπολογιστεί ότι 75.000 ασθενείς εισάγονται ετησίως στα νοσοκομεία εξαιτίας της χρήσης ΜΣΑΦ. Ακόμη, 7.500 ασθενείς -κυρίως ηλικιωμένα άτομα- πεθαίνουν ετησίως εξαιτίας της χρήσης ΜΣΑΦ. Σήμερα οι σοβαρές επιπλοκές από τη χρήση των ΜΣΑΦ (αιμορραγία και διάτρηση έλκους)

αποτελούν πεδίο εντατικής επιδημιολογικής και θεραπευτικής έρευνας.

Από την άλλη πλευρά είναι απόλυτα παραδεκτό ότι το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Ep*) είναι η κυριότερη αιτία πρόκλησης έλκους τόσο του στομάχου, όσο και του δωδεκαδακτύου. Το κύριο επιδημιολογικό χαρακτηριστικό της λοίμωξης από *Ep* είναι η αύξηση της επίπτωσής της με την πάροδο της ηλικίας. Υπολογίζεται ότι στα ηλικιωμένα άτομα η επίπτωση της λοίμωξης είναι μεγαλύτερη του 50 ή 60%. Ακόμη η επίπτωση αυτή βρίσκεται σε στενή συνάρτηση με το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο του πληθυσμού, όντας υψηλότερη όσο το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο είναι χαμηλότερο.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ ΜΣΑΦ ΑΠΟ ΤΟ ΠΕΠΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Οι παρενέργειες των ΜΣΑΦ από το πεπτικό μπορούν να διαιρεθούν στις συμπτωματικές (ναυτία, ανορεξία, δυσπεψία, οπισθοστερνικός καύσος, πόνος) ο' αυτές που προκαλούν ελκοπάθεια (νέα ή αναζωπύρωση παλαιάς) και ο' αυτές που είναι απειλητικές για τη ζωή όπως π.χ. διάτρηση στομάχου ή δωδεκαδακτύου και αιμορραγία και οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν αιφνιδίως. Ακόμη τα ΜΣΑΦ μπορεί να προσβάλλουν και άλλα σημεία του γαστρεντερικού σωλήνα (π.χ. το λεπτό έντερο) στο οποίο μπορούν να προκαλέσουν στενώσεις του αυλού ή/και αιμορραγία.²

Υπολογίζεται ότι 15-20% των ασθενών που λαμβάνουν χρονίως ΜΣΑΦ θα εμφανίσουν γαστρικό και περίπου 8% δωδεκαδακτυλικό έλκος αν και στην πλειονότητα των περιπτώσεων τα έλκη είναι ασυμπτωματικά. Σημασία ενέχουν οι επιπλοκές εκείνες οι οποίες οδηγούν τον ασθενή στο νοσοκομείο και οι οποίες ενδέχεται να προκαλέσουν το θάνατο. Ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας, διάτρησης ή απόφραξης της γαστρικής εξόδου στους χρόνιους χρήστες ΜΣΑΦ οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε προφυλακτική θεραπεία, υπολογίζεται σε 2-4% ετησίως. Σύμφωνα με άλλους υπολογισμούς ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών γαστρεντερικών συμβαμάτων σε χρόνιους χρήστες ΜΣΑΦ είναι τρεις φορές μεγαλύτερος συγκρινόμενος με τους μη χρήστες, αν και ο απόλυτος αριθμός τους είναι χαμηλός. Συνολικά η συνότητα σοβαρών γαστρεντερικών συμβαμάτων κυμαίνεται από 6,5-17 ανά 10.000 έτη λήψεως. Τα στατιστικά αυτά δεδομένα παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές στα ηλικιωμένα άτομα (π.χ. 263 εισαγωγές ανά 10.000 έτη ασθενών μεταξύ των νέων χρηστών ΜΣΑΦ μέσα στις πρώτες 30 ημέρες). Παρ' όλα αυτά ο απόλυτος κίνδυνος για κάθε ένα άτομο ξεχωριστά πρέπει να θεωρηθεί μικρός. Γαστροδωδεκαδακτυλικές ή άλλες βλάβες από ΜΣΑΦ μπορούν να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε ηλικία και η συνότητά τους είναι ανάλογη με το μέγεθος της κατανάλωσης τους. Τεράστιος αριθμός ατόμων εκτίθεται στον κίνδυνο εμφάνισης παρενεργειών από τα ΜΣΑΦ αφού τεράστιος είναι και ο αριθμός ατόμων που καταναλώνουν ΜΣΑΦ.

Συχνότητα ενοχλημάτων

Τα συμπτώματα δυσπεψίας, ναυτίας, πόνου κ.λ.π. εμφανίζονται στο 20-25% των ατόμων που παίρνουν χρονίως ΜΣΑΦ αν και τα ποσοστά ποικίλουν ευρέως. Η εμφάνιση συμπτωμάτων εξαρτάται από τη δόση του ΜΣΑΦ και πολλές φορές δεν συνοδεύονται από ορατή μακροσκοπικώς βλάβη του βλεννογόνου.³ Η ταυτόχρονη λήψη αλκαλικών μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα (π.χ. το παλαιό σκεύασμα AlkaSeltzer που περιείχε ασπιρίνη και αντιόξινο) αυτό όμως μπορεί να καλύψει τα προειδοποιητικά συμπτώματα ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα. Όσον αφορά στην απώλεια αίματος από το πεπτικό αυτή μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια. Αν φτάσει τα 10 ml ημερησίως μπορεί να προκαλέσει χρόνια αναιμία. Ο κίνδυνος μαζικής αιμορραγίας είναι ξεχωριστή επιπλοκή προερχόμενη από τη λήψη ΜΣΑΦ. Ο κίνδυνος αιμορραγίας ενός χρόνιου πεπτικού έλκους είναι μεγαλύτερος στα άτομα που λαμβάνουν ΜΣΑΦ.

Συχνότητα μακροσκοπικών βλαβών

Οι ενδοσκοπικά ορατές βλάβες από ΜΣΑΦ περιλαμβάνουν πετέχειες του βλεννογόνου, που εμφανίζονται οξέως μετά εφάπαξ πρόσληψη ΜΣΑΦ και οι οποίες εντοπίζονται κυρίως στο άντρο και οι οποίες υποχωρούν όσο η λήψη του ΜΣΑΦ συνεχίζεται (βαθμός I). Το επόμενο στάδιο (βαθμός II) αφορά μικρές διαβρώσεις του βλεννογόνου (επιφανειακά έλκη που δεν φθάνουν στη βλεννογόνιο μυϊκή στιβάδα) του άντρου και οι οποίες εμφανίζονται σε χρόνιους χρήστες ΜΣΑΦ ή ασπιρίνης.² Διακρίνονται από τα stress έλκη και διαβρώσεις. Τα stress έλκη εμφανίζονται στο σώμα και στο θόλο και περιλαμβάνουν πάντα το ιστολογικό στοιχείο της καταστροφής αγγείων και επομένως εμπεριέχουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, σε αντίθεση με τα έλκη του άντρου. Ο βαθμός III αναφέρεται στα κλασικά βαθιά πεπτικά έλκη που διαπερνούν το μυϊκό χιτώνα ποσοστό 10-15% των οποίων μπορεί να αιμορραγήσει. Με σκοπό την καλύτερη κατανόηση των βλαβών που προκαλούνται από τα ΜΣΑΦ στο ανώτερο πεπτικό θα θεωρήσουμε ότι οι βαθμοί I και II δεν αποτελούν κλινικά επικίνδυνες καταστάσεις ενώ ο βαθμός III είναι οι κλινικά επικίνδυνες καταστάσεις 20% των οποίων είναι ασυμπτωματικές.

Από πολύ πρόσφατες μελέτες αποδεικνύεται ότι η χρήση των ΜΣΑΦ αυξάνει τη συχνότητα εισαγωγών στα νοσοκομεία με εξάρσεις ιδιοπαθούς φλεγμονώδους εντερικής νόσου, ιδιαίτερα αυτών με πρώτοεκδηλούμενη νόσο.⁴ Ακόμη τα ΜΣΑΦ επιδεινώνουν τα συμπτώματα προϋπαρχούσης ελκώδους κολίπιδος ή νόσου του Crohn.

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών που αναφέρονται στις παρενέργειες των ΜΣΑΦ είναι δύσκολο να συγκριθούν

μεταξύ τους αφού οι διαφορές στις δόσεις των ΜΣΑΦ που έχουν χρησιμοποιηθεί, οι διαφορετικές οδοί χορηγήσεως, ο βαθμός φλεγμονής και η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία μπορεί να είναι τελείως διαφορετικοί στις διάφορες μελέτες.

Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση βλαβών από χρήση ΜΣΑΦ

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση επιπλοκών από τη χρήση ΜΣΑΦ είναι η προχωρημένη ηλικία, σοβαρή συμπαροματούσα νόσος, σύγχρονη χρήση κορτικοστεροειδών ή αντιπηκτικών, καθώς και θετικό ιστορικό πεπτικού έλκους, αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού ή διατρήσεως πεπτικού έλκους.⁵ Ο πλέον σημαντικός όμως παράγων φαίνεται ότι είναι το θετικό ιστορικό προϋπαρχούσης επιπλοκής όπως αιμορραγία ή διάτρηση. Ο κίνδυνος αιμορραγίας από το πεπτικό είναι μεγαλύτερος στους χρήστες ΜΣΑΦ, μικρότερος στους διακόψαντες τη χρήση τους προσφάτως και πολύ μικρότερος σ' αυτούς που δεν χρησιμοποιούν ΜΣΑΦ. Ακόμη ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος όταν χρησιμοποιούνται δύο ΜΣΑΦ μαζί, καθώς και όταν χρησιμοποιούνται μεγάλες δόσεις. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στη διάρκεια του πρώτου μηνός, ενώ παραμένει σταθερός στη διάρκεια των επομένων μηνών θεραπείας. Λιγότερο τεκμηριωμένοι παράγοντες κινδύνου είναι προϋπάρχουσα καρδιοπάθεια, κακοήθης νόσος ή ρευματοειδής αρθρίτις, κατανάλωση αιθυλικής αλκοόλης και κάπνισμα.

Οι λόγοι για τους οποίους τα ηλικιωμένα άτομα εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα επιπλοκών από τα ΜΣΑΦ είναι α) η μεγαλύτερη τάση για αιμορραγία με την πάροδο της ηλικίας, β) η χρήση ΜΣΑΦ στη μεγάλη ηλικία είναι κατά πολύ μεγαλύτερη συγκρινόμενη με τις μικρές ηλικίες, και γ) η σύνθεση των προσταγλανδινών μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας.

Σύμφωνα με πολλούς συγγραφείς τα ΜΣΑΦ αποτελούν μία πολύ απαραίτητη, αλλά και πολύ επικίνδυνη κατηγορία φαρμακευτικών ουσιών. Οι παρενέργειες είναι δοσοεξαρτώμενες. Όσο μεγαλύτερη είναι η δόση τόσο μεγαλύτερος είναι και ο κίνδυνος εμφάνισης γαστρεντερικής βλάβης ή επιπλοκής. Η ανταπόκριση του πίστην και της φλεγμονώδους αντίδρασης στη χορήγηση των ΜΣΑΦ είναι διαφορετική. π.χ. δόση 200 mg ibuprofen παρουσιάζει τη μέγιστη αναλγητική δράση, δεν επιδρά όμως καθόλου στο βαθμό της φλεγμονής. Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι αυτή που σχετίζεται με την ιδανική δόση της ασπιρίνης για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Έχει βρεθεί ότι 30 mg ασπιρίνης ημερησίως ενώ δεν μειώνουν τα επίπεδα των προσταγλανδινών του θλεννογόνου του ανωτέρου πεπτικού, έχουν παρόμοιο αποτέλεσμα με τις υψηλότερες δόσης ασπιρίνης στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων.⁶

Σημαντικό είναι να απαντηθεί το ερώτημα αν υπάρχει ασφαλές ΜΣΑΦ ή ασφαλέστερη οδός χορήγησης. Δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι κάποιο

ΜΣΑΦ είναι ασφαλέστερο από κάποιο άλλο, ή ότι υπάρχει οδός χορήγησης με λιγότερες παρενέργειες, αφού η συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών είναι όμοια είτε τα φάρμακα χορηγηθούν από το στόμα, είτε χορηγηθούν από το ορθό ή παρεντερικά. Ακόμη και τα εντεροδιαλυτά δισκία δεν εμφανίζουν μικρότερη συχνότητα παρενεργειών. Η ερμηνεία των δεδομένων αυτών είναι προφανής, αφού οι παρενέργειες των ΜΣΑΦ οφείλονται στη συστηματική τους δράση και στην αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μέσω της οδού της κυκλοοιδυγενάσης. Τέλος η συχνότητα των επιπλοκών δεν φαίνεται να διαφέρει μεταξύ των διαφόρων ΜΣΑΦ αν και υπάρχουν επιδημιολογικές -κυρίως- μελέτες που υποδεικνύουν ορισμένα ΜΣΑΦ (όπως π.χ. azapropazone και piroxicam) ως τα πλέον επικίνδυνα για εμφάνιση επιπλοκών και άλλα (π.χ. ibuprofen, naproxen, diclofenac, ketoprofen, indomethacin) ως έχοντα παρόμοιο σχετικό κίνδυνο.⁷

Μηχανισμοί ιστικής βλάβης από ΜΣΑΦ

Ο γαστροδωδεκαδακτυλικός βλεννογόνος εκτίθεται συνεχώς σε ποικίλους βλαπτικούς παράγοντες όπως stress, ελκογόνα φάρμακα (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη) βλαπτικά για το βλεννογόνο βακτηρίδια (π.χ. ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού), καθώς και άλλα ενδογενή και εξωγενή βλαπτικά αίτια. Οι μηχανισμοί αμύνης του γαστροδωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου έναντι αυτών των βλαπτικών παραγόντων είναι αρκετοί. Οι μηχανισμοί αυτοί συνθέτουν ένα πραγματικά πολύπλοκο δίκτυο τα διάφορα στοιχεία του οποίου εμφανίζουν σημαντικό βαθμό αλληλεπίδρασης. Το δίκτυο των μηχανισμών αμύνης του βλεννογόνου περιλαμβάνει: 1) Εξωβλεννογονικά στοιχεία όπως είναι η βλέννη, τα επιφανειοδραστικά φωσφολιπίδια και τα διττανθρακικά, 2) το γαστρικό επιθήλιο, 3) τη μικροκυκλοφορία και τους υποεπιθηλιακούς αισθητικούς προσαγωγούς νευρόνες, 4) το ανοσολογικό βλεννογονικό σύστημα και 5) την ικανότητα του βλεννογόνου να αποκαθιστά τη βλάβη που προξενήθηκε.⁸ Σύμφωνα με άλλη διαίρεση οι αμυντικοί μηχανισμοί θα μπορούσαν να διακριθούν σε προεπιθηλιακούς (βλέννη, αλκαλική έκκριση), επιθηλιακούς (επιφανειοδραστικά φωσφολιπίδια, επιθηλιακή αναγέννηση και πολλαπλασιασμός) και μεταεπιθηλιακούς (βλεννογονική μικροκυκλοφορία).

Ο βλεννογόνος που εκτίθεται σε βλαπτικούς-επιθετικούς παράγοντες μπορεί να εμφανίσει οξείες βλάβες οι οποίες συνήθως επουλώνονται πλήρως μέσα σε λίγες ημέρες. Η επανειλημμένη όμως έκθεση στο εχθρικό περιβάλλον προκαλεί τη γένεση προσαρμοστικών μηχανισμών του βλεννογόνου προς το εχθρικό περιβάλλον, έτσι ώστε να διατηρηθεί η ακεραιότητά του. Η προσαρμογή αυτή μπορεί να είναι βραχείας διάρκειας (προσαρμοστική κυτταροπροστασία) και εμφανίζεται μετά έκθεση σε "ήπια" ερεθιστικά, τα οποία ενεργοποιούν την

τοπική βιοσύνθεση προστατευτικών προσταγλανδινών και νιτρικού οξειδίου (ΝΟ) το οποίο ως γνωστόν ενισχύει την παραγωγή της βλέννης και ενισχύει την αιματική ροή, ενώ παράλληλα διεγείρουν τα αισθητικά νεύρα καθώς και τον πολλαπλασιασμό και μετανάστευση των βλεννογονικών κυττάρων μέσω αυξημένης έκκρισης αυξητικών παραγόντων όπως του επιδερμικού αυξητικού παράγοντος, του Transforming Growth Factor alpha και τριφυλλοειδών πεπτιδίων. Το γεγονός ότι οι εξωγενώς προσλαμβανόμενες προσταγλανδίνες, παράγοντες που απελευθερώνουν ΝΟ, αυξητικοί παράγοντες αλλά και διεγερτικοί αισθητικοί νευρώνες, προστατεύουν το βλεννογόνο από ισχυρούς τοξικούς παράγοντες (άμεση κυτταροπροστασία), ενισχύουν την άποψη ότι οι ενδογενώς παραγόμενες προσταγλανδίνες, ΝΟ, αυξητικοί παράγοντες και διεγερτικά αισθητικά νεύρα, εμπλέκονται στις ποικίλες διεργασίες της προσαρμοστικής κυτταροπροστασίας.⁹ Η επανειλημμένη έκθεση σε ελκογόνες ουσίες όπως π.χ. λήψη ασπιρίνης, αλλά και τοξίνες ελικοβακτηριδίου (κυρίως αμμωνία), έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη μακράς διάρκειας κυτταροπροστατευτικών μηχανισμών που συντελείται μέσω υπερέκφρασης EGF και TGF-α, αλλά και του υποδοχέα τους (EGFR) με αποτέλεσμα την αύξηση του πολλαπλασιασμού των βλεννογονικών κυττάρων και αύξηση του ρυθμού επούλωσης των βλεννογονικών βλαβών. Ανεπάρκεια βλεννογονικής προσαρμογής φαίνεται ότι παίζει ρόλο-κλειδί στην παθογένεση των γαστρικών διαβρώσεων και ελκωτικών βλαβών του στομάχου και δωδεκαδακτύλου. Ο βασικός αυξητικός παράγων των ιοθλαστών (Basic fibroblast growth factor) είναι μια πρωτεΐνη μοριακού βάρους 18 kDa που βρίσκεται υπό φυσιολογικές συνθήκες στο βλεννογόνο του στομάχου. Η πρωτεΐνη αυτή υπερεκφράζεται στον κοκκιώδη ιστό των ελκών. Η σημασία της στους μηχανισμούς επούλωσης των ελκών έχει δειχθεί προσφάτως σε πειραματόζωα.

Οι βλάβες που προκαλούνται από ΜΣΑΦ οφείλονται σε συνδυασμό τοπικής και συστηματικής δράσης. Η τοπική δράση οφείλεται στην άμεση επαφή των ΜΣΑΦ με το βλεννογόνο και επέρχεται σε σύντομο χρονικό διάστημα. Η βαρύτητα των αλλοιώσεων σχετίζεται κατά κύριο λόγο με το pH υπό την έννοια ότι όσο πιο ασθενέστερο οξύ είναι το ΜΣΑΦ και όσο λιγότερο λιποδιαλυτό είναι, τόσο μικρότερες είναι οι βλάβες που προκαλούνται. Οι γαστροδιαδεκαδακτυλικές βλάβες κυμαίνονται σε βαρύτητα από διαβρώσεις ή εξελκώσεις, μέχρι αδρή αιμορραγία. Οι βλάβες εξαρτώνται από το είδος του ΜΣΑΦ και γίνονται ηπιώτερες μετά από παρατεταμένη χορήγηση του φαρμάκου (ανάπτυξη ανοχής). Η τοπική δράση ασφαλώς δεν υφίσταται εφ' όσον το φάρμακο χορηγείται από το ορθό ή ενδομυϊκά ή χορηγείται υπό εντεροδιαλυτή μορφή. Όμως χρόνια έλκη μπορούν να εμφανιστούν σε περιπτώσεις που τα ΜΣΑΦ χορηγούνται παρεντερικά ή ακόμη και διαδερματικά γεγονός που αποδίδεται

στη συστηματική τους δράση.

Οι μηχανισμοί της ιστικής βλάβης σε περιπτώσεις συστηματικής χορήγησης των ΜΣΑΦ σχετίζονται κατά κύριο λόγο με την αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών και ιδιαίτερα της προσταγλανδίνης E2 του βλεννογόνου του ανωτέρου πεπτικού. Η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της βλεννογόνιας μικροκυκλοφορίας και τη μείωση της παραγωγής διττανθρακικών και βλέννης γεγονός που συνεπάγεται διάσπαση του βλεννογονικού φραγμού και την επαναδιάχυση των ιόντων υδρογόνου με αποτέλεσμα την χρόνια ιστική βλάβη. Ακόμη η ιστική βλάβη μπορεί να προκληθεί και από άλλους παράγοντες όπως είναι η προσέλκυση και η ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων, καθώς και η διαμεσολάβηση μηχανισμών που δεν σχετίζονται με τις προσταγλανδίνες. Τα ΜΣΑΦ αυξάνουν την έκφραση του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης στο ενδοθήλιο των γαστρικών μετατριχοειδικών φλεβιολίων και προκαλούν αυξημένη προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων, συσσώρευσή τους στο βλεννογόνο, έκλυση ελευθέρων ριζών οξυγόνου, άλλων διαμεσολαβητών φλεγμονής και ακολούθως πρόκληση ιστικής βλάβης.

Επίδραση των ΜΣΑΦ στη γαστρική έκκριση

Ορισμένα ΜΣΑΦ όπως η ασπιρίνη και η ινδομεθασίνη αυξάνουν τη βασική και μετά διέγερση έκκριση υδροχλωρικού οξέος,¹⁰ αλληλεπιδρώντας με εκκριταγωγά σε σημεία μεταξύ της καταλυτικής υπομονάδος ενεργοποίησης της αδενυλκυκλάσης και της αντλίας πρωτονίων.

Επίδραση στη στιβάδα της βλέννης

Η επίδραση στη γαστρική βλέννη είναι χαρακτηριστική ιδιότητα των ΜΣΑΦ. Τόσο η ασπιρίνη, όσο και η ινδομεθασίνη αναστέλλουν την έκκριση της βλέννης. Η ασπιρίνη επιπλέον αυξάνει την πρωτεόλυση της βλέννης, μειώνει την ελαστικότητα της βλέννης και αυξάνει τη διαπερατότητα των ιόντων υδρογόνου μέσω της βλέννης. Η ινδομεθασίνη αναστέλλει την ενεργό έκκριση διττανθρακικών από το γαστρικό βλεννογόνο.¹⁰ Φαίνεται ότι τα ΜΣΑΦ προκαλούν ρήξη του βλεννογόνιου φραγμού του στομάχου γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την επαναδιάχυση των ιόντων υδρογόνου και βλεννογονική βλάβη.

Επίδραση στη γαστρική διαπερατότητα

Τα ΜΣΑΦ και ιδιαίτερα η ασπιρίνη έχει δειχθεί πρόσφατα ότι αυξάνουν τη διαπερατότητα του βλεννογόνου του στομάχου. Η σουκρόζη μπορεί να απο-

τελέσει ένα χρήσιμο δείκτη οξείας γαστροδωδεκαδακτυλικής βλάβης από ασπιρίνη.¹⁰

Ιστολογικές βλάβες

Τα ΜΣΑΦ προκαλούν φλεγμονώδεις αλλοιώσεις που περιορίζονται στην περιοχή των ελκών ενώ ο γειτνιάζων βλεννογόνος δεν παρουσιάζει ιστολογικές αλλοιώσεις εκτός αν ο ασθενής έχει ταυτόχρονα λοίμωξη από *Επ*. Γίνεται σήμερα παραδεκτό ότι υπάρχουν δύο διαφορετικοί τύποι γαστρίτιδος προκαλούμενοι από τα ΜΣΑΦ. Η φλεγμονώδης (*Helicobacter associated*) και η χημική γαστρίτις.¹¹ Η φλεγμονώδης διήθηση του βλεννογόνου που εμφανίζεται τόσο στη γαστρίτιδα από *Επ*, όσο και στην γαστρίτιδα από ΜΣΑΦ αποδίδεται στην ιδιότητα και των δύο αυτών παραγόντων να διεγείρουν την παραγωγή του παράγοντος ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Η συνάθροιση των πολυμορφοπυρήνων συνδέεται στενά με τη δημιουργία του έλκους. Υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις που υποστηρίζουν αυτό το δεδομένο. Για παράδειγμα ουδετεροπενικά ποντίκια παρουσιάζουν σε πολύ μικρή αναλογία έλκη μετά xορήγηση παροχεν.

Η χημική γαστρίτις είναι μια άλλη ενδιαφέρουσα ιστολογική ανωμαλία, χαρακτηριστική της χρόνιας λήψης ΜΣΑΦ.¹¹ Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά είναι η υπερτροφία των βοθρίων, η διάταση των αγγείων, το οίδημα, η απουσία φλεγμονώδους διηθήσεως και η παρουσία μυϊκών ινών στο χόριο. Το *Επ* σπάνια ανευρίσκεται σ' αυτές τις περιπτώσεις. Η σημασία αυτής της γαστρίτιδος έγκειται στο γεγονός ότι υπάρχει αντιστοιχία μεταξύ του ιστολογικού score και του βαθμού της μακροσκοπικής βλάβης όπως αυτός καθορίζεται ενδοσκοπικά. Πεπτικά έλκη διαμέτρου 5 mm ανευρίσκονται συχνότερα σε χημική γαστρίτιδα ή γαστρίτιδα από *Επ* παρά σε άτομα χωρίς αυτές τις δύο προϋποθέσεις. Έχει δειχθεί ότι η συνχρήγηση μισοπροστόλης μειώνει την εμφάνιση χημικής γαστρίτιδος από ΜΣΑΦ στο 9% από 30% χωρίς λήψη ΜΣΑΦ.

Αναστολή κυκλοοξυγενάσης

Η οξείδωση του αραχιδονικού οξέος και η αναγωγή του καταλύονται από την κυκλοοξυγενάση.¹² Σήμερα γίνεται αποδεκτό ότι υπάρχουν τουλάχιστον δύο ισομερή της κυκλοοξυγενάσης που φέρονται με το όνομα COX-1 και COX-2. Η COX-1 είναι ένα δομικό ένζυμο που είναι πανταχού παρόν (κυρίως στον στόμαχο) και το οποίο θεωρείται ότι είναι απαραίτητο για τη διατήρηση της βλεννογονικής ακεραιότητος. Η COX-2 βρίσκεται μόνο στους ινοβλάστες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα. Η COX-2 θεωρείται ότι σχετίζεται με τη φλεγμονή. Η αναστολή της COX-2 φαίνεται ότι είναι ο μηχανισμός με τον

οποίο τα ΜΣΑΦ ασκούν την αντιφλεγμονώδη τους δράση. Επομένως η χορήγηση ΜΣΑΦ που θα αναστέλλουν εκλεκτικά την COX-2 φαίνεται ότι μπορεί να αποτελέσει ικανοποιητικό τρόπο μείωσης των παρενεργειών που προκαλούν τα ΜΣΑΦ. In vitro μελέτες δείχνουν ότι η indomethacin, sulindac και η piroxicam εκλεκτικά αναστέλλουν την COX-1 ενώ η ibuprofen και meclofenamate αναστέλλουν σε όμοιο ποσοστό τόσο την COX-1 όσο και την COX-2. Η nabumetone και η meloxicame θεωρείται ότι αναστέλλουν σε μεγαλύτερο βαθμό την COX-2 υπάρχουν όμως και δεδομένα που δεν υποστηρίζουν αυτή την άποψη.

Αλληλεπιδράσεις ΜΣΑΦ και αντιεκκριτικών

Υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις υποστηρικτικές της απόψεως ότι η χορήγηση προφυλακτικώς αντιεκκριτικών φαρμάκων μειώνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα των ΜΣΑΦ στον πυρετό και τον πόνο. Η μεγίστη πλειονότητα των ΜΣΑΦ είναι ασθενή οξέα με σταθερά ιονισμού κυμαινόμενη από 3 έως 5. Τα φάρμακα αυτά απορροφώνται σε μη ιονική κατάσταση.⁶ Η ποσότητα του φαρμάκου που βρίσκεται σε μη ιονισμένη μορφή εξαρτάται από το pH του περιβάλλοντος. Η φαρμακευτική (μέσω χορήγησης ομετραζόλης, ρανιτιδίνης ή μισοπροστόλης) εξουδετέρωση της γαστρικής οξύτητος με άνοδο του pH σε επίπεδα μεγαλύτερα της σταθεράς ιονισμού του συγκεκριμένου ΜΣΑΦ θα έχει ως αποτέλεσμα μείωση της βιοδιαθεσιμότητός του. Έτσι η ταυτόχρονη χορήγηση ενός ΜΣΑΦ και ενός αντιεκκριτικού φαίνεται ότι είναι μια ασφαλής στρατηγική όμως μειώνεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα του ΜΣΑΦ στην υποκείμενη ρευματοπάθεια.

Η αίσθηση του πόνου και ο βαθμός του οιδήματος στις φλεγμαίνουσες περιοχές σχετίζονται άμεσα με την ποσότητα των προσταγλανδινών στις θέσεις αυτές. Οι προσταγλανδίνες όμως δεν παρουσιάζουν καμία επίδραση στη μετανάστευση των λευκοκυττάρων. Αντίθετα, η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών έχει ως αποτέλεσμα την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο και την ενεργοποίησή τους. Εξηγείται επομένως γιατί τα ΜΣΑΦ ανακουφίζουν από τα συμπτώματα (πόνο) αλλά δεν επιδρούν στη φυσική ιστορία της φλεγμονώδους διεργασίας.

Στρατηγικές προστασίας από βλάβες προκαλούμενες από ΜΣΑΦ

Η μισοπροστόλη θεωρείται ότι προλαμβάνει την εμφάνιση τόσο γαστρικών, όσο και δωδεκαδακτυλικών ελκών. Η σουκραλφάτη είναι αναποτελεσματική, ενώ οι H2 αναστολείς μειώνουν τη συχνότητα δωδεκαδακτυλικών αλλά όχι γαστρικών ελκών. Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων δρουν πιθανότατα όπως και οι H2 αναστολείς. Ο ρόλος του ελικοβακτηριδίου στις περιπτώσεις

αυτές δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.¹³ Μικρές δόσεις ασπιρίνης φαίνεται ότι μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης παρενεργειών από το γαστρεντερικό.

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 ενδεχομένως να αποτελούν την λύση για το πρόβλημα των παρενεργειών των ΜΣΑΦ από το γαστρεντερικό σωλήνα. Ακόμη, η παρασκευή ΜΣΑΦ που προκαλούν παραγωγή ΝΟ αναμένεται όχι μόνο να μην έχουν παρενέργειες από το πεπτικό, αλλά ακόμη και να βοηθούν στην επούλωση προϋπάρχοντος πεπτικού έλκους. Υπάρχει όμως και τρίτη πρόταση. Σύμφωνα με αυτή, ορισμένα ΜΣΑΦ όπως ασπιρίνη, ινδομεθασίνη, Naproxen και diclofenac έχουν την ικανότητα να σχηματίζουν ένα χημικό σύμπλοκο με τη διμεθυλπαλμιτούλφωσφατιδιλοχολίνη. Η προηγούμενη σύνδεση των φαρμάκων αυτών με το φωσφολιποειδές, έχει ως αποτέλεσμα η οξεία βλαπτική τους δράση σε πειραματόζωα να μειώνεται ενώ η αντιπυρετική τους δράση να αυξάνεται.

Με βάση τα όσα προαναφέρθηκαν οι στρατηγικές για προφύλαξη από τα ΜΣΑΦ είναι αρκετά δύσκολες. Οι περιστασιακοί χρήστες ΜΣΑΦ θα πρέπει ή να αποφεύγουν τη λήψη αντιεκκριτικών φαρμάκων ή να λαμβάνουν το ΜΣΑΦ αρκετή ώρα πριν από το αντιεκκριτικό φάρμακο.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ

Είναι γνωστό ότι το ήμισυ περίπου των συνταγών ΜΣΑΦ που αναγράφονται αφορούν σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών. Από την άλλη πλευρά, η επίπτωση της λοίμωξης από *Ep* σ' αυτή την ηλικία μπορεί να φτάσει και το 60%. Επομένως 25-40% όλων των ατόμων που λαμβάνουν για διαφόρους λόγους ΜΣΑΦ, αλλά και 30-50% των ηλικιωμένων ατόμων που λαμβάνουν ΜΣΑΦ θα έχουν αποκισμό του στομάχου από *Ep*. Οι ενδεχόμενες επιπτώσεις επομένως της λοίμωξης από το *Ep* στη μεγάλη αυτή ομάδα των ασθενών μπορεί να είναι σημαντικές.¹⁴

Ο ακριβής ρόλος του *Ep* στην παθογένεση των γαστροδωδεκαδκυλικών ελκών που προκαλούνται από λήψη ΜΣΑΦ παραμένει ασαφής. Θεωρητικώς η λοίμωξη από *Ep* θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης οξείας ή χρόνιας γαστροδωδεκαδκυλικής βλάβης, ή/και συμπτωμάτων από το ανώτερο πεπτικό σε άτομα που λαμβάνουν ΜΣΑΦ. Η λήψη ΜΣΑΦ σε ασθενή με προϋπάρχοντα αποκισμό του στομάχου από *Ep* ενδέχεται: α) να αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα όσον αφορά στην πρόκληση βλαβών του βλεννογόνου, β) να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης έλκους ή επιπλοκών του, και γ) να στερείται συνέργειας, ο κίνδυνος δηλαδή να είναι ανάλογος των δύο παραγόντων ξεχωριστά. Είναι γεγονός ότι οι μελέτες που αφορούν στην αλληλεπίδραση ΜΣΑΦ και *Ep* είναι συνήθως ετερογενείς, ελέγχουν μία κατάσταση σε μία δεδομένη στιγμή, τα ΜΣΑΦ είναι διαφορετικής χημικής δομής και ενδέχεται να

έχουν χορηγηθεί για διαφορετικό χρονικό διάστημα, ο αριθμός των ασθενών συνήθως είναι μικρός και γενικώς δεν υπάρχει ομοιογένεια στο σχεδιασμό και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Όμως παρά τις επιφυλάξεις που αναφέρθηκαν οι δημοσιευμένες μελέτες επιτρέπουν την εξαγωγή ορισμένων συμπερασμάτων. Τα πράγματα περιπλέκονται ακόμη περισσότερο αφού τα ίδια τα ΜΣΑΦ μπορεί να ασκούν βλαπτική επίδραση στο *Επ*.

Η παθογένεση του έλκους μετά λοίμωξη από *Επ* είναι διαφορετική συγκρινόμενη με την παθογένεση των ελκών που προκαλούνται από ΜΣΑΦ.¹⁵ Το *Επ* προκαλεί βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου του στομάχου με τη μορφή της χρόνιας γαστρίτιδας είτε άμεσα (μικροβιακές τοξίνες και ένζυμα) είτε έμμεσα (ενεργοποίηση ανοσιακών μηχανισμών). Αυτό έχει ως επακόλουθο την περαιτέρω ενεργοποίηση διαφόρων ανοσιακών, νευρικών ή ορμονικών μηχανισμών που έχουν ως τελικό επακόλουθο την αυξημένη βασική και μεταγευματική έκκριση οξέος, και ενδεχομένως της γαστρικής βλέννας και των διττανθρακικών. Μία ακόμη ειδοποιός διαφορά μεταξύ ελκογένεσης από ΜΣΑΦ και *Επ* είναι το γεγονός της απουσίας ενδείξεων ότι η δράση του *Επ* ασκείται μέσω συστηματικών επιδράσεων όπως στην περίπτωση των ΜΣΑΦ.

Ιστολογικώς η λοίμωξη από *Επ* έχει ως επακόλουθο την εγκατάσταση χρόνιας ενεργού επιφανειακής γαστρίτιδας στην περιοχή του άντρου κατά κύριο λόγο, αλλά και στο σώμα του στομάχου. Η διάχυτη αυτή γαστρίτιδα διαφέρει από την βλάβη των ΜΣΑΦ στην περίπτωση των οποίων οι φλεγμονώδεις αλλοιώσεις περιορίζονται στην περιοχή των οξέων ελκών. Είναι πάντως ευνόητο ότι αν ο ασθενής έχει συγχρόνως λοίμωξη από *Επ* οι ιστολογικές βλάβες θα έχουν στοιχεία σχετιζόμενα και με τους δύο αυτούς παράγοντες. Τέλος οι διαφορές στη συνότητα των γαστροδωδεκαδακτυλικών βλαβών θα πρέπει ενδεχομένως να σχετίζονται και με τη λοιμογόνο και τοξική δράση του συγκεκριμένου στελέχους του *Επ* (π.χ. τα στελέχη που είναι θετικά στην 120kDa πρωτεΐνη).

Από διάφορα επιδημιολογικά δεδομένα προκύπτει ότι στα άτομα που λαμβάνουν ΜΣΑΦ μπορεί να δημιουργηθεί πεπτικό έλκος χωρίς να υπάρχει λοίμωξη από *Επ*, καθώς και ότι ο επιπολασμός της λοίμωξης από *Επ* σε ασθενείς με γαστρικά έλκη που λαμβάνουν ΜΣΑΦ δεν διαφέρει από τους ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ και δεν έχουν έλκος. Από άλλα δεδομένα προκύπτει ότι όταν συγκρίνονται ασθενείς με γαστρικό έλκος που λαμβάνουν ΜΣΑΦ με ομάδα ασθενών με γαστρικό έλκος οι οποίοι δεν λαμβάνουν ΜΣΑΦ, σχετικά με τον επιπολασμό της λοίμωξης από *Επ*, οι ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ έχουν μικρότερο επιπολασμό λοίμωξης από *Επ*. Τα δεδομένα αυτά σημαίνουν ότι η λοίμωξη από *Επ* μπορεί να μην είναι σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας.

Συχνότητα μακροσκοπικών βλαβών

Από μεταανάλυση 9 σχετικών μελετών δεν προκύπτει ότι ο αποικισμός του στομάχου από *Επ* αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης έλκους στομάχου ή θολβού δωδεκαδακτύλου σε ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ.¹⁶ Από μεταανάλυση 6 σχετικών μελετών δεν προκύπτει ότι υπάρχει σημαντική διαφορά στη συχνότητα και βαρύτητα των δυσπεπτικών ενοχλημάτων μεταξύ ασθενών θετικών και αρνητικών στο *Επ* που λαμβάνουν ΜΣΑΦ.¹⁶ Σε μία ακόμη μελέτη φάνηκε επί πλέον ότι η συχνότητα βλεννογονικών βλαβών ήταν μικρότερη σε ασθενείς θετικούς στο *Επ* συγκριτικά με ασθενείς αρνητικούς στο *Επ*. Αυτό αποδίδεται στο ότι οι αρνητικοί στο *Επ* ασθενείς παρουσιάζουν μικρότερα ποσά προσταγλανδινών του βλεννογόνου (μεγαλύτερη αναστολή της σύνθεσής τους) συγκριτικά με τους ασθενείς που είναι θετικοί στο *Επ*. Είναι δηλαδή ενδεχόμενο το *Επ* να διεγείρει την παραγωγή ενδογενών προσταγλανδινών που αναστέλλονται από τα ΜΣΑΦ και έτσι να είναι ευεργετικό για τους χρόνιους χρήστες ΜΣΑΦ. Υπάρχουν όμως και δεδομένα μελετών των οποίων τα αποτελέσματα αν και δεν φθάνουν τα επίπεδα σημαντικότητος δείχνουν μεγαλύτερη αναλογία πεπτικού έλκους σε ασθενείς θετικούς στο *Επ* που λαμβάνουν ΜΣΑΦ σε σχέση με ασθενείς που λαμβάνουν επίσης ΜΣΑΦ αλλά είναι αρνητικοί στο *Επ*. Αυτό σημαίνει ότι και αν ακόμη υπάρχει κάποιος αυξημένος κίνδυνος, αυτός είναι μικρός.

Από την ανάλυση παλαιών μελετών που αφορούν στην πρόληψη εγκατάστασης ελκών με αντιεκκριτικά φάρμακα (κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα που ελάμβαναν ΜΣΑΦ), δεν μπορούν να απαντηθούν τα ερωτήματα που λογικά ανακύπτουν, αν δηλαδή το έλκος οφείλεται αποκλειστικά στο ΜΣΑΦ και η λοίμωξη από το *Επ* είναι απλώς συμπαροματούσα, αν το έλκος οφείλεται στο *Επ* και η λήψη των ΜΣΑΦ δεν συμμετέχει στις διεργασίες της ελκογένεσης και τέλος αν οι δύο αυτοί παράγοντες δρουν συνεργηστικά. Είναι πάντως παραδεκτό ότι η επούλωση των ελκών δυσχεραίνεται εφ' όσον συνεχίζεται η λήψη των ΜΣΑΦ καθώς και ότι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων επιτυγχάνουν καλύτερα αποτελέσματα σε περίπτωση συνέχισης της λήψης ΜΣΑΦ συγκριτικώς με τους H2 αναστολείς. Φαίνεται ότι η αντιεκκριτική θεραπεία επιτυγχάνει καλύτερα αποτελέσματα στους ασθενείς με έλκος από ΜΣΑΦ που είναι θετικοί στο *Επ* επειδή η λοίμωξη από το *Επ* συνδυάζεται με αύξηση της έκκρισης γαστρικού οξέος. Ο μηχανισμός με τον οποίο τα ΜΣΑΦ μειώνουν το ρυθμό επουλώσεως του ενεργού πεπτικού έλκους και προάγουν την εμφάνιση υποτροπών ενδέχεται να σχετίζεται με την ιδιότητα τους να προκαλούν αναστολή της αγγειογένεσης στον κοκιώδη ιστό καθώς και αναστολή του πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων γεγονός που ερμηνεύει και την

τάση των ελκών να υποτροπιάζουν στην ίδια θέση.

Όσον αφορά στη συχνότητα εμφάνισης δυσπεπτικών ενοχλημάτων μετά λήψη ΜΣΑΦ σε ασθενείς θετικούς ή αρνητικούς στο *Ep* τα υπάρχοντα δεδομένα δεν φαίνεται να υποστηρίζουν την άποψη ότι υπάρχει συνέργεια. Οι μελέτες όμως παρουσιάζουν αδυναμίες όπως μικρός αριθμός ασθενών, ανεπαρκή μεθοδολογία και τρόπος εκτίμησης των συμπτωμάτων κλπ. Το θέμα αυτό χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Περίπου 50% των ατόμων που λαμβάνουν ΜΣΑΦ και οι οποίοι αναφέρουν δυσπεπτικά ενοχλήματα, δεν παρουσιάζουν ενδοσκοπικώς βλάβες του γαστροδωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου.

Συστάσεις σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν ΜΣΑΦ σε σχέση με το *Ep*

Οι ασθενείς που έχουν όλες τις παραδεκτές σήμερα προϋποθέσεις για προφυλακτική χρήση κυτταροπροστατευτικών ή αντιεκκριτικών φαρμάκων (θετικό ιστορικό έλκους ή/και επιπλοκής του, μεγάλη ηλικία, θήλυ φύλο, χρόνια συμπαροματούντα νοσήματα) και οι οποίοι είναι θετικοί στο *Ep*, θα πρέπει προηγουμένως να υποβάλλονται σε θεραπεία εκριζώσεως του ελικοβακτηριδίου και ακολούθως να λαμβάνουν το ΜΣΑΦ παράλληλα με μισοπροστόλη ή αντιεκκριτικό φάρμακο. Η χρόνια χορήγηση αντιεκκριτικών μετά την εκριζώση του *Ep* στις περιπτώσεις αυτές ενδέχεται να είναι απαραίτητη.¹⁷

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Graham DY. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori* and ulcers: Where we stand ? Am J Gastroenterol 1996;91:675-81.
2. Hirschowitz BI, Lanas A. NSAID association with gastrointestinal bleeding and peptic ulcer. Progress in Inflammation Research and Therapy 1991;35:93-101.
3. Hollander D. Gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory bowel drugs: prophylactic and therapeutic strategies. Am J Med 1994;96:274-81.
4. Evans JMM, Mahon AD, Murray FE, McDevitt DG, McDonald TM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. Gut 1997;40:619-22.
5. Henry D, Dobson A, Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. Gastroenterology 1993;104:1078-88.
6. Guarner F. Prescribing nonsteroidal antiinflammatory drugs together with antisecretory agents is safe but may be useless (Editorial). Gastroenterology 1996;111:1145-47.
7. Langman MJS, Well J, Wainwright P et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated

- with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075-78.
8. Wallace JL, Granger DN. The cellular basis of gastric mucosal defence. *FASEB-J* 1996;10:731-40.
 9. Konturek PC. Physiological immunohistochemical and molecular aspects of gastric adaptation to stress, aspirin and to *H. pylori*-derived gastrotoxins. *J Physiol Pharmacol* 1997;48:3-42.
 10. Taha AS, Russell RI. *Helicobacter pylori* and nonsteroidal antiinflammatory drugs: uncofotable partners in peptic ulcer disease. *Gut* 1993;34:580-83.
 11. Taha AS, Nakshabendi I, Lee FD et al. Chemical gastritis and *Helicobacter pylori* related gastritis in patients recieving non-steroidal antiinflammatory drugs: comparison and correlation with peptic ulceration. *J Clin Pathol* 1992;45:135-39.
 12. Isaacs P. Misoprostol and NSAID ulcers. *Am J Gastroenterol* 1996;91:187-88.
 13. Raskin JB, White RH, Jaszewski R, Korsten MA, Schubert TT, Fort JG. Misoprostol and ranitidine in the prevention of NSAID-induced ulcers: a prospective double-blind, multicenter study. *Am J Med* 1996;91:223-27.
 14. Graham DY. Evolution of concepts regarding *Helicobacter pylori*: From a cause of gastritis to a public health problem. *Am J Gastroenterol* 1994;89:469-72.
 15. Fries JF, Williams CA, Bloch DA et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: Incidence and risk factors models. *Am J Med* 1991;91:213-22.
 16. Laine LA. *Helicobacter pylori* and complicated ulcer disease Am J Med 1996, 100:52S-59S.
 17. Silverstein FE, Graham DY, Senior JP et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis recieving nonsteroidal antiinflammatory drugs. A randomised, double-blind placebo controled study. *Ann Intern Med* 1995;123:241-49.