

Χρόνια λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ)

Γεράσιμος Μάντζαρης

Τα μη-Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) και το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H. pylori*, *Hp*) είναι οι σημαντικότεροι εξωγενείς παράγοντες στη δημιουργία έλκους του στομάχου και του βολβού του δωδεκαδακτύλου. Έχει υπολογισθεί ότι περί το 10-15% των ασθενών με χρόνια λοίμωξη *Hp* θα εμφανίσουν νόσο του πεπτικού έλκους. Αντίστοιχα από όσους ασθενείς λαμβάνουν χρονίως ΜΣΑΦ, 15-20% θα αναπτύξουν έλκος στομάχου και 5-8% έλκος στο βολβό του δωδεκαδακτύλου και συνολικά 10-30% των χρηστών θα εμφανίσουν πεπτικό έλκος. Παράλληλα, οι χρόνιοι χρήστες ΜΣΑΦ που δεν λαμβάνουν προφυλακτική θεραπεία έχουν 4 φορές περισσότερο κίνδυνο να εμφανίσουν επιπλοκές των πεπτικών ελκών (αιμορραγία, διάτρηση)¹ (Πίνακας 1). Επιπλέον, οι χρόνιοι χρήστες ΜΣΑΦ είναι συνήθως ηλικιωμένοι ασθενείς και επομένως οι επιπλοκές είναι συχνά θανατηφόρες.^{2,3}

Είναι λογικός πειρασμός να υποθέσουμε ότι ΜΣΑΦ και λοίμωξη από *Hp* δρουν σε συνεργασία και ότι οι επί μέρους κίνδυνοι δρουν αθροιστικά και ενδεχομένως αθροιστικά. Εν τούτοις, η επιδημιολογία, η παθογένεια, τα ενδοσκοπικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά και οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης νόσου του πεπτικού έλκους σε χρήστες ΜΣΑΦ και ασθενείς με λοίμωξη από *Hp* αντίστοιχα διαφέρουν αρκετά έως σημαντικά. Συνεπώς, η επιβεβαίω-

Πίνακας 1. Τοξικότητα από ΜΣΑΦ στο πεπτικό σύστημα.

1. Εμφανίζονται στα 15-40% των χρηστών
2. Πεπτικό έλκος εμφανίζεται στα 10-30%
3. Προσβάλλεται κυρίως ο στόμαχος και ο βολβός
4. Συχνά τα έλκη είναι ασυμπτωματικά
5. Ενίοτε πρώτη εκδήλωση είναι επιπλοκή (αιμορραγία, διάτρηση)
6. Αυξημένος κίνδυνος
 - σε ηλικιωμένα άτομα, ιδίως με δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια
 - με "τοξικότερα" ή άνω των δύο ΜΣΑΦ
 - με αυξημένες δόσεις ΜΣΑΦ
 - όταν συγχωρηγούνται κορτικοειδή και δικουμαρινικά
 - σε πότες και καπνιστές
 - ιστορικό πεπτικού έλκους
 - λοίμωξη από *Ηρ*
7. Συχνή αιτία θανάτου σε ηλικιωμένα άτομα
 - Μ. Βρετανία: 1.200/έτος
 - Η.Π.Α.: 7.500/έτος

(χωρίς να συυπολογίζεται η ασπιρίνη)

ση ή η απόρριψη της προηγούμενης υπόθεσης θα επιχειρηθεί αφού παρατεθούν τα επιμέρους χαρακτηριστικά των ελκών που οφείλονται στο *Ηρ* και τα ΜΣΑΦ.

Επιδημιολογικά στοιχεία

Μολονότι ο επιπολασμός της λοίμωξης από *Ηρ* και της χρήσης των ΜΣΑΦ αυξάνονται δραματικά στην τρίτη ηλικία τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ελκών που προκαλούν αυτοί οι δύο μείζονες εξωγενείς παράγοντες ελκογένεσης του πεπτικού συστήματος διαφέρουν σημαντικά. Έλκη από ΜΣΑΦ εμφανίζονται σε κάθε κοινωνικοοικονομική ομάδα ενός δεδομένου πληθυσμού και η συχνότητά τους είναι ευθέως ανάλογη του ποσοστού των χρηστών στον γενικό πληθυσμό. Είναι συνεπώς συχνότερα στην τρίτη ηλικία. Η χρήση των ΜΣΑΦ και οι επιπλοκές τους έχουν λάβει επιδημικές καταστάσεις στις Δυτικές κοινωνίες και στις ΗΠΑ σχετίζονται άμεσα με 75.000 περίπου εισαγωγές στα Νοσοκομεία και περί τους 7.500 θανάτους^{1,3,4} (Πίνακας 1). Υπολογίζεται ότι 30 εκατομμύρια άνθρωποι λαμβάνουν καθημερινά ΜΣΑΦ και ότι το 40% εξ αυτών έχουν ηλικία άνω των 60 ετών. Η προϊούσα αύξηση της συνταγογραφίας οφείλεται στο γηρασμό του πληθυσμού, την ευχερή χωρίς

συνταγή προμήθεια των φαρμάκων και τέλος στη διεύρυνση των συνταγογραφικών ενδείξεων. Έτσι, τα ΜΣΑΦ ευθύνονται για το 20-25% των ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των φαρμάκων και εξ αυτών 20-40% αφορούν το πεπτικό σύστημα με συχνότητα πεπτικών ελκών (όπως προαναφέρθηκε) 10-30%. Αντίθετα, η επιδημιολογία της λοίμωξης από *Ηρ* είναι συνάρτηση των κοινωνικών και οικονομικών συνθηκών σε κάθε χώρα. Στον τρίτο κόσμο προσβάλλει όλες τις ομάδες πληθυσμού με μικρές ποσοστιαίες διαφορές ενώ στο Δυτικό κόσμο η συχνότητά της αυξάνεται κατά 10% περίπου ανά δεκαετία ηλικίας με τάση όμως μειώσεως. Αντίθετα, παραμένει υψηλότερη σε ομάδες μεταναστών, ιδρυματικών ατόμων και στα χαμηλού εισοδήματος στρώματα των Δυτικών κοινωνιών.

Αιτιολογία-παθογένεια

Τα έλκη από ΜΣΑΦ οφείλονται κύρια σε συνδυασμό τοπικής και συστηματικής δράσης των ΜΣΑΦ. Η τοπική δράση απαιτεί τη στενή επαφή του ΜΣΑΦ με τον βλεννογόνο, επισυμβαίνει εντός ωρών, εξαρτάται από το pH του μικροπεριβάλλοντος, και προκαλεί επιπολής βλάβες που εξατομικεύονται για το συγκεκριμένο ΜΣΑΦ. Όσον αφορά τη βλαπτική επίδραση ενός συγκεκριμένου ΜΣΑΦ στο γαστροδωδεκαδακτυλικό βλεννογόνο, αυτή μειώνεται όσο πιο ασθενέστερο οξύ και όσο λιγότερο λιποδιαλυτό είναι το ΜΣΑΦ στο όξινο pH του στομάχου⁵ ενώ μεταβάλλεται άρδην ανάλογα με το pH του στομάχου: όσο υψηλότερο είναι το pH τόσο μικρότερες και σπανιότερες είναι οι βλάβες (έλκη και διαβρώσεις). Η ελκογένεση που προκαλούν τα ΜΣΑΦ οφείλεται πιθανώς στη δυναμική συνέργεια μεταξύ ΜΣΑΦ και γαστρικού οξέος και την αναστολή της κυκλοοξυγονάσης 1 και της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης στα μιτοχόνδρια. Εκτός αυτών, τα ΜΣΑΦ αποτρέπουν την ταχεία επώλωση των ελκών, μειώνουν την υπερπλασία του επιθηλίου και μειώνουν πιθανώς την αγγειογένεση. Οι επιπολής βλάβες είναι διαβρώσεις, μικροεξελκώσεις και μικροαιμορραγίες, που μειώνονται όταν το σκεύασμα χρησιμοποιείται σε εντεροδιαλυτή μορφή ή σε πρόδρομη μορφή του ενεργού φαρμάκου, σπάνιως προκαλούν αξιοσημείωτη αιμορραγία και γενικώς εξαλείφονται μετά από παρατεταμένη επαναλαμβανόμενη χρήση του φαρμάκου.^{1,6} Όμως, η άμεση επαφή του ΜΣΑΦ με το βλεννογόνο του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου δεν είναι πάντα απαραίτητη για την πρόκληση βλάβης. Τα ΜΣΑΦ προκαλούν χρόνια έλκη όταν χορηγηθούν παρεντερικά, από το ορθό ή και το δέρμα.^{7,8} Οι συστηματικές δράσεις των ΜΣΑΦ, που κατ' εξοχήν ευθύνονται για τα χρόνια έλκη και τις επιπλοκές τους, οφείλονται στην αναστολή των ενδογενών προσταγλανδινών του γαστροδωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου (ειδικότερα της προσταγλανδίνης E₂), την κινητοποίηση, προσέλκυση και ενεργοποίη-

ση των λευκοκυττάρων στη θέση προσβολής και στη διαμεσολάβηση μηχανισμών βλεννογονικής βλάβης που είναι ανεξάρτητοι από τις προσταγλανδίνες.^{5,6,9-11} Ειδικότερα, τα ΜΣΑΦ αυξάνουν την έκφραση του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης (InterCellular Adhesion Molecule 1, ICAM1) στο ενδοθήλιο των γαστρικών μετατριχοειδικών φλεβολίων γεγονός που διευκολύνει τη διαπήδηση των λευκών αιμοσφαιρίων από τον αγγειακό χώρο στο βλεννογόνο ο οποίος παραβλάπτεται από την αποκοκκίωση των λευκοκυττάρων και την έκλυση ενζύμων, ελευθέρων ριζών οξυγόνου και άλλων διαμεσολαβητών φλεγμονής.⁹⁻¹¹ Σε πειραματικά πρότυπα, η κινητοποίηση αυτή των λευκοκυττάρων αναστέλλεται από τη λευκοπενία και τη χορήγηση αντισωμάτων κατά των συμπληρωματικών μορίων στο επιθήλιο των φλεβολίων και την επιφάνεια των λευκοκυττάρων που διευκολύνουν την προσκόλληση των λευκοκυττάρων. Όσον αφορά τις ενδογενείς προσταγλανδίνες, τα ΜΣΑΦ, αναλόγως του είδους τους, προκαλούν μείωση της βλεννογόνιας μικροκυκλοφορίας, μείωση της παραγωγής HCO_3^- και βλέννας με συνέπεια τη διάσπαση του βλεννογόνιου φραγμού και την ευχερή διάχυση ιόντων υδρογόνου από το γαστρικό αυλό στο χόριο, τα οποία προκαλούν οξεία και χρόνια βλάβη του βλεννογόνου.^{6,9} Η ελκογένεση συνεπώς οφείλεται στην ενεργοποίηση ποικίλλων μηχανισμών (μεταξύ αυτών και ανοσιακών) που εξαρθρώνουν τη φυσιολογική ομοιοσταση και τους μηχανισμούς κυτταροπροστασίας του γαστροδωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου, με συνέπεια να μην αντιροπείται πλέον η βλαπτική επίδραση φυσιολογικά εκκρινόμενου γαστρικού οξέος. Αντίθετα, η παθογένεια των ελκών από τη λοίμωξη *Hp* ακολουθεί τελείως διαφορετικούς μηχανισμούς. Αρχικά, το ενδοαυλικό παθογόνο προκαλεί βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων του στομάχου και κατ' επέκταση του βλεννογόνου (χρόνια επιφανειακή γαστρίτιδα) είτε άμεσα (μέσω τοξινών και ενζύμων) είτε έμμεσα, μέσω ενεργοποίησης ανοσιακών κυρίως μηχανισμών και έκκρισης χημειοτακτικών κυτταροκινών. Οι αλλοιώσεις αυτές κινητοποιούν μια περαιτέρω σειρά ανοσιακών, νευρικών και ορμονικών μηχανισμών, που δεν έχουν πλήρως ερμηνευθεί, με συνέπεια την αυξημένη βασική και μεταγευματινή έκκριση γαστρικού οξέος. Η τελευταία ενοχοποιείται ως ο προέχων παθογενετικός μηχανισμός ελκογένεσης αν και υπάρχουν έμμεσες ενδείξεις ότι η λοίμωξη μειώνει και την έκκριση και διττανθρακικού και ίσως της βλέννας, τουλάχιστον στο βολβό του δωδεκαδακτύλου. Η αυξημένη απόδοση HCl οξέος στον βολβό και η επακολουθούσα γαστρική μεταπλασία του βολβού δημιουργούν τις ασθενείς εκείνες θέσεις επί των οποίων αναπτύσσεται το έλκος. Μέχρι σήμερα, αν και έχουν διατυπωθεί υποθέσεις για συστηματική δράση των προϊόντων φλεγμονής του στομάχου εξ αιτίας της λοίμωξης από *Hp* σε άλλα όργανα ή συστήματα οργάνων (αμφιλεγόμενες συσχετίσεις) δεν έχει διατυπωθεί καμιά

υπόθεση ότι η λοίμωξη αυτή καθ' αυτή ασκεί τις βλαπτικές της δράσεις στο γαστροδωδεκαδακτυλικό βλεννογόνο μέσω της συστηματικής οδού, όπως έχει δειχθεί για τα ΜΣΑΦ.

Ιστολογικά χαρακτηριστικά

Η ιστολογία του στομάχου και του βολβού επί παρουσίας πεπτικού έλκους διαφέρει όταν το αίτιο είναι η λοίμωξη από *Hp* ή τα ΜΣΑΦ. Όπως προαναφέρθηκε, η λοίμωξη από *Hp* εγκαθιστά χρόνια γαστρίτιδα καθ' υπεροχή στην περιοχή του γαστρικού άντρου. Η δραστηριότητα και η βαρύτητα της γαστρίτιδας και η περαιτέρω εξέλιξή της σε πολυεστιακή, διάχυτη, ατροφική κ.λπ. εξαρτώνται από τα λοιμογόνα χαρακτηριστικά του στελέχους του *Hp*, την πυκνότητα του μικροβιακού πληθυσμού, τη χρονιότητα της λοίμωξης, άλλες ατομικές συνήθειες (π.χ. κατανάλωση καπνού, οίνοπνεύματος, διαιτητικές συνήθειες), κ.λπ. Αντίθετα, τα ΜΣΑΦ δεν προκαλούν διάχυτη χρόνια ενεργό φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου. Οι φλεγμονώδεις αλλοιώσεις περιορίζονται στην περιοχή των οξέων ελκών ενώ ο γειτονικός βλεννογόνος είναι ιστολογικώς φυσιολογικός εκτός εάν ο ασθενής πάσχει από λοίμωξη *Hp*.¹²

Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης πεπτικού έλκους σε χρήστη ΜΣΑΦ είναι το ιστορικό έλκους μετά από προηγούμενη χρήση ΜΣΑΦ και δη το ιστορικό επιπεπλεγμένου έλκους, η προχωρημένη ηλικία, η λήψη αντιπηκτικών και η σύγχρονη λήψη στεροειδών.²⁻⁴ Ο πιο σημαντικός εξ αυτών είναι το ιστορικό επιπεπλεγμένης νόσου πεπτικού έλκους και ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών έλκους (ενίοτε με θανατηφόρο έκβαση) στους ασθενείς αυτούς είναι πολύ μεγαλύτερος στον πρώτο μήνα θεραπείας με ΜΣΑΦ. Αυτό δεν σημαίνει ότι η συνεχιζόμενη χρήση του συγκεκριμένου ΜΣΑΦ καθίσταται ακίνδυνη αφού η εμφάνιση επιπεπλεγμένου έλκους είναι 4 φορές συχνότερη σε χρόνιους χρήστες ΜΣΑΦ από μη χρήστες και τελικώς είναι συνάρτηση του είδους, της δόσης και του χρόνου χρήσης του ΜΣΑΦ. Λιγότερο τεκμηριωμένοι παράγοντες κινδύνου είναι το ιστορικό καρδιοπάθειας, συνυπάρχουσα κακοήθης νόσος ή ρευματοειδής αρθρίτιδα, η κατανάλωση οίνοπνεύματος και καπνού.^{1,4,13,14} Αντίθετα, για τη λοίμωξη από *Hp* έχει τεκμηριωθεί ότι ορισμένα στελέχη είναι πιο επιθετικά από άλλα και ενδεχομένως συνδυάζονται συχνότερα με παθολογικές καταστάσεις του γαστρικού βλεννογόνου τόσο θετικά (π.χ. *cagA+* στελέχη και έλκος του βολβού) όσο και αρνητικά (π.χ. *cagA+* στελέχη και οισοφαγίτιδα) αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί αν υφίσταται κάποια

θετική ή αρνητική δράση των παραγόντων κινδύνου νόσου του πεπτικού έλκους που προαναφέρθηκαν για τα ΜΣΑΦ.

Αλληλεπιδράσεις ΜΣΑΦ και *Hp*

Πολλές από τις μελέτες στην πρόληψη ή την επούλωση ελκών από ΜΣΑΦ με αντιεκκριτικά φάρμακα έχουν γίνει στην προ του *Hp* εποχή και η συνεκτίμηση της λοίμωξης έχει γίνει αναδρομικά.^{1,9,18-22} Τα μόνα δύο αξιοσημείωτα στοιχεία από τις μελέτες αυτές ήταν ότι η επούλωση των ελκών είναι δυσχερής παρά την έντονη θεραπεία όσο συνεχιζόταν η σύγχρονη λήψη ΜΣΑΦ και ότι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων υπερέιχαν των δεσμευτών των H₂ υποδοχέων στο ρυθμό της επούλωσης.^{1,22} Όσον αφορά στην αλληλεπίδραση ΜΣΑΦ και λοίμωξης *Hp*, η ομάδα της Γλασκώβης έδειξε ότι ασθενείς με λοίμωξη και προϋπάρχουσες ευάριθμες διαβρώσεις που αρχίζουν θεραπεία με ΜΣΑΦ έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης έλκους στο βολβό του δωδεκαδακτύλου.²³ Τα τελευταία 3 χρόνια πραγματοποιούνται νέες μεγάλες, προοπτικές, πολυεθνικές μελέτες σε χρήστες ΜΣΑΦ με και χωρίς πεπτικό έλκος (SCUR, OMNIUM, ASTRONAUT, OPPULENT)²⁴⁻²⁷ στις οποίες λαμβάνεται υπ' όψιν τόσο ο τύπος του ΜΣΑΦ όσο (σε μερικές μελέτες) και η ύπαρξη λοίμωξης από *Hp* (HELP)²⁸ αλλά τα συμπεράσματα ως προς τη δράση των αντιεκκριτικών φαρμάκων παραμένουν τα ίδια με των προ της εποχής του *Hp* μελετών. Στη μελέτη SCUR (Scandinavian Collaborative Ulcer Recurrence) από τους ασθενείς με ιστορικό έλκους ή δυσπεψίας που έλαβαν ΜΣΑΦ εντός 3 μηνών 4,7% (4/85) όσων έλαβαν 20mg ομεπραζόλης και 16,7% (15/90) όσων έλαβαν εικονική θεραπεία εμφάνισαν πεπτικό έλκος και η δράση της ομεπραζόλης ήταν ανεξάρτητη από το ιστορικό πεπτικού έλκους ή την παρουσία λοιμώξεως από *Hp*. Δυσπεπτικά ενοχλήματα (με ή χωρίς έλκος ή διαβρώσεις) εμφανίσθηκαν σε 15/85 (15,3%) ασθενείς στην ομάδα της ομεπραζόλης έναντι 35,6% της ομάδας placebo. Στη μελέτη OPPULENT (Omeprazole versus Placebo as Prophylaxis of Ulcers and Erosions from NSAIDs Treatment), η υπολογισθείσα πιθανότητα να *μη εμφανισθούν* εντός 6 μηνών έλκη, διαβρώσεις ή δυσπεψία σε χρήστες ΜΣΑΦ ήταν 0,78 για την ομεπραζόλη (20mg) και 0,53 για την εικονική θεραπεία ($p=0,004$), ενώ έλκη εμφάνισαν 3 και 14 ασθενείς. Στη μελέτη OMNIUM (Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management), 935 ασθενείς με έλκος ή >10 διαβρώσεις έλαβαν 200mg qid μιζοπροστόλης ή 20mg ή 40mg ομεπραζόλης από το στόμα για 4 ή (επί μη επουλώσεως των ελκών) 8 εβδομάδες (φάση επουλώσεως) χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επούλωση των βλαβών. Η ομεπραζόλη όμως επούλωσε περισσότερα γαστρικά έλκη (δόση των 20mg) και έλκη του βολβού (δόσεις 20 και 40mg) ενώ η μιζοπροστόλη επούλωσε περισσότερες διαβρώσεις. Οι 732/

935 ασθενείς που μετά την ολοκλήρωση της φάσεως επουλώσεως δεν είχαν έλκος ή είχαν <5 διαβρώσεις έλαβαν 20mg ομεπραζόλης ή 200mg μιζοπροστόλης ή placebo για 6 μήνες (φάση συντηρήσεως). Τα ποσοστά υφέσεως ήταν αντίστοιχα 61%, 48% και 27%, με την ομεπραζόλη να υπερέχει της μιζοπροστόλης ($p < 0,001$), ενώ και τα δύο φάρμακα υπερείχαν της εικονικής θεραπείας. Τέλος, η μελέτη ASTRONAUT (the Acid-Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID- Associated Ulcer Treatment) ήταν απολύτως ίδια στο σχεδιασμό και την εκτέλεση με την OMNIUM, αλλά αντί μιζοπροστόλης χορηγήθηκε ρανιτιδίνη. Στη φάση επουλώσεως προϋπαρχόντων ελκών ή διαβρώσεων από ΜΣΑΦ (541 ασθενείς) οι δόσεις των 20 και 40mg ομεπραζόλης υπερείχαν των 300mg ρανιτιδίνης στην επούλωση κάθε είδους βλάβης (80%, 79% και 63% αντίστοιχα, $p < 0,001$). Στη φάση της συντηρήσεως, 432 ασθενείς έλαβαν 20mg ομεπραζόλης ή 300mg ρανιτιδίνης για 6 μήνες με υπολογισμένη διατήρηση της επουλώσεως 72% και 59% αντίστοιχα. Η συχνότητα υποτροπής των ελκών ήταν 5,7% για την ομεπραζόλη και 19,5% για τη ρανιτιδίνη. Σε μια μετανάλυση των μελετών ASTRONAUT και OMNIUM, ο Hawkey διατύπωσε την άποψη ότι τα ΜΣΑΦ προκαλούν ΔΕ συχνότερα σε άνδρες και ΓΕ συχνότερα σε γυναίκες αλλά ο σχετικός κίνδυνος ελκογένεσης από ΜΣΑΦ αυξάνεται και στα δύο φύλα όταν συνυπάρχει λοίμωξη *Hp*. Το είδος και η δόση του ΜΣΑΦ είναι άλλοι ανεξάρτητοι παράγοντες ελκογένεσης.

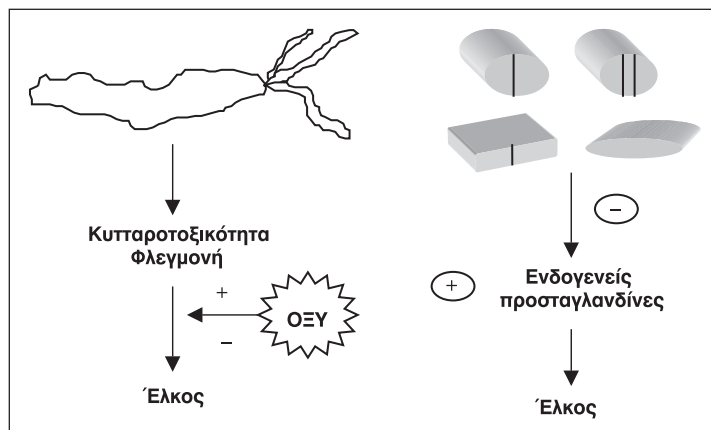
Τα τελευταία 2 χρόνια έχουν δημοσιευθεί κάποιες μελέτες που αποπειράονται να συγκρίνουν την επούλωση και ύφεση ελκών από ΜΣΑΦ σε ασθενείς με και χωρίς λοίμωξη *Hp*. Οι μελέτες αυτές διαφέρουν σημαντικά ως προς την ομοιογένεια των πληθυσμών που μελετώνται, την ύπαρξη σαφώς καθορισμένων ομάδων ελέγχου, τον ορισμό των ελκών ως απότοκων θεραπείας ΜΣΑΦ ή/και *Hp*, τα πρωτόκολλα (κριτήρια εισαγωγής-αποκλεισμού, προτεινόμενες θεραπείες επούλωσης των ελκών ή εκρίζωσης της λοίμωξης, το είδος, τη δόση και τον αριθμό των ΜΣΑΦ που ελάμβαναν οι ασθενείς, κ.λπ.), τη δράση άλλων συμπαραγόντων, εμφανών ή λανθανόντων (confounding factors) κ.λπ. Στη μελέτη του Hong-Kong συμπεριλήφθηκαν ασθενείς χωρίς ιστορικό πεπτικού έλκους ή θεραπείας με ΜΣΑΦ. Ασθενείς με λοίμωξη έλαβαν κλασική τριπλή αγωγή εκρίζωσης (BTT) ή εικονική θεραπεία για 2 εβδομάδες και παράλληλα ΜΣΑΦ για 2 μήνες. Στο διάστημα των 2 μηνών αυτών 7% των ασθενών που έλαβαν BTT εμφάνισαν γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος έναντι 26% όσων έλαβαν εικονική θεραπεία.²⁹ Είναι πιθανό ότι το βισμούθιο, που εκτός της αντι-*Hp* δράσης του έχει και ευρείες κυτταροπροστατευτικές δράσεις στο γαστρικό βλεννογόνο, ευθύνεται για τη σημαντική διαφορά εμφάνισης ελκών στις δύο ομάδες θεραπείας. Σε πρόσφατη μελέτη των Aalyke et al³⁰ 132 ασθενείς με αιμορραγία από λήψη ΜΣΑΦ (στις οποίες συμπεριλήφθηκαν

και αιμορραγίες από ασπιρίνη), ήτοι 58 από γαστρικό, 54 από δωδεκαδακτυλικό, 12 από γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος και 8 από αιμορραγική γαστρίτιδα συγκρίθηκαν με 136 χρήστες ΜΣΑΦ χωρίς επιπλοκές από το γαστροδωδεκαδακτυλικό βλεννογόνο. Συνολικά 57% από τους αιμορραγήσαντες έναντι 43% της ομάδας ελέγχου είχαν λοίμωξη από *Hp*. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας στους *Hp+* χρήστες ΜΣΑΦ με έλκη ήταν αυξημένος κατά 1,81 φορές έναντι των *Hp-* χρηστών ΜΣΑΦ.³⁰ Η κριτική στην εργασία συνίσταται στο γεγονός ότι η ασπιρίνη ίσως συμπεριφέρεται τελείως διαφορετικά από τα ΜΣΑΦ και ότι στην ως άνω μελέτη η εκρίζωση του *Hp* θα μειώσει τον σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας από ΜΣΑΦ μόλις κατά 16%.

Ο αντίλογος για την ευεργετική δράση της εκρίζωσης στην πρόληψη/επούλωση των ελκών από ΜΣΑΦ έρχεται κύρια από την ομάδα του καθηγητή C Hawkey στο Nottingham. Η ομάδα υποστηρίζει ότι η επούλωση των γαστρικών ελκών ή διαβρώσεων από ΜΣΑΦ (αλλά όχι των ελκών του βολβού) είναι ταχύτερη σε *Hp+* ασθενείς όταν επιχειρείται με αντιεκκριτικά (αλλά αυτό **δεν παρατηρείται με τη μιζοπροστόλη**). Υποστηρίζει επίσης ότι το ίδιο ισχύει και για τις υποτροπές των γαστρικών ελκών: Οι *Hp+* ασθενείς με γαστρικά έλκη διατηρούνται σε ύφεση για μακρύτερο χρονικό διάστημα και με μικρότερες δόσεις αντιεκκριτικών συγκριτικά με τους *Hp-* ασθενείς. Άρα θεραπεία εκρίζωσης δεν πρέπει να δίνεται στους ασθενείς με *Hp* λοίμωξη που πρόκειται να λάβουν ΜΣΑΦ (μετανάλυση των OMNIUM/ASTRONAUT). Τα συμπεράσματά τους βασίζονται επιπλέον στη σημαντική μελέτη HELP.²⁸ Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν 285 ασθενείς με λοίμωξη από *Hp* και συνεχή θεραπεία με περισσότερα του ενός ΜΣΑΦ (η πλειοψηφία τους ελάμβανε δικλοφενάκη ή ινδομεθακίνη) σε όλη τη διάρκεια της μελέτης ΜΣΑΦ. Οι ασθενείς είχαν ενεργό έλκος βολβού ή στομάχου από χρόνια χρήση ΜΣΑΦ ή αναφερόμενο έλκος στα τελευταία 5 έτη ή δυσπεπτικά ενοχλήματα ή και τα δύο κατά την είσοδό τους στη μελέτη. Από τους ασθενείς 142 έλαβαν OAC₇ και 143 Ομεπραζόλη και εικονικά αντιβιοτικά (O-Placebo). Εν συνεχεία οι ασθενείς έλαβαν ομεπραζόλη (20mg) για 3 εβδομάδες και, αν δεν είχε επουλωθεί το έλκος τους, 40mg μέχρι την 8^η εβδομάδα οπότε η επούλωση του έλκους επανελέγχθηκε ενδοσκοπικά. Οι ασθενείς με επουλωμένα έλκη εισήλθαν στη χρόνια φάση της μελέτης όπου ελέγχθηκαν η υποτροπή έλκους ή δυσπεπτικών συμπτωμάτων εντός 6 μηνών συνεχούς θεραπείας με ΜΣΑΦ χωρίς αντιεκκριτική αγωγή. Γαστροσκόπηση επαναλήφθηκε στους 1, 3 και 6 μήνες θεραπείας ενώ η εκρίζωση του *Hp* ελέγχθηκε με UBT στους 3 και ενδοσκοπικά στους 6 μήνες. (εύρος στις διάφορες χώρες 55-78%). Τα εντυπωσιακά αποτελέσματα ήταν: α) Η υπολογισμένη πιθανότητα υφέσεως (χωρίς έλκος) στους 6 μήνες ήταν 0,56 για τη θεραπεία εκρίζωσης έναντι 0,53 για τη θεραπεία ελέγχου (O-

Placebo) ($p=0,8$). β) Μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπήρχαν διαφορές ως προς τον χρόνο αποτυχίας της θεραπείας για την ύφεση του έλκους ή της δυσπεψίας μόνο (ανάλυση PP) ή το status του *Hp*. γ) Τα ποσοστά εκρίζωσης του *Hp* ήταν 66% κατά μέσο όρο με OAC_7 (εύρος στις διάφορες χώρες 55-78%) έναντι 14% (εύρος 8-20%) με O -placebo ($p<0.001$). δ) Η επούλωση του πεπτικού έλκους στις 8 εβδομάδες ήταν 72% για την OAC_7 έναντι 100% για τη θεραπεία με O -placebo ($p=0,006$). Στη φάση επούλωσης ασθενείς χωρίς λοίμωξη από *Hp* ($N=143$) είχαν στατιστικώς σημαντικά βραδύτερη επούλωση γαστρικών αλλά όχι των ελκών του βολβού από ασθενείς με λοίμωξη ($N=142$). ε) Περαιτέρω, η εκρίζωση του *Hp* δεν απέτρεψε την υποτροπή των ελκών στο 6μηνο θεραπείας με ΜΣΑΦ (άρα ο χρόνος και η συχνότητα υποτροπής των πεπτικών ελκών εντός του 6μήνου ήταν ανεξάρτητος του *Hp* status). στ) Σε μικρό αριθμό ασθενών με λοίμωξη από *Hp* που ελάμβαναν χρονίως ΜΣΑΦ παρατηρήθηκε εκρίζωση της λοίμωξης στο τέλος της μελέτης, γεγονός που εγείρει σκέψεις ότι τα ΜΣΑΦ έχουν κάποια δράση εναντίον του *Hp*. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής αλλάζουν το προφίλ όσων πιστεύαμε και οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η λοίμωξη από *Hp* "προστατεύει" έναντι της βλαπτικής δράσης της χρόνιας χρήσης ΜΣΑΦ επειδή πιθανώς:

- ι. το *Hp* διεγείρει την παραγωγή ενδογενών προσταγλανδινών που αναστέλλονται από τα ΜΣΑΦ (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) προκαλούν έλκη αναστέλλοντας τις ενδογενείς προσταγλανδίνες ενώ το *H. pylori* προκαλεί έλκος κινητοποιώντας μηχανισμούς ανοσιακώς διαμεσολαβούμενης φλεγμονής. Οι τελευταίοι ευοδώνουν τη διέγερση της βιοσύνθεσης των ενδογενών προσταγλανδινών μηχανισμός που ίσως συμβάλλει σημαντικά στην αποτροπή ως ένα βαθμό της βλαπτικής δράσης των ΜΣΑΦ.

II. Ασθενείς με λοίμωξη *Hp* έχουν αυξημένη βασική και μεταγευματινή έκκριση γαστρικού οξέος σε σχέση με ασθενείς χωρίς λοίμωξη. Συνεπώς η αντιεκκριτική θεραπεία καταστέλλει πιο αποτελεσματικά την έκκριση του γαστρικού οξέος, γεγονός που ερμηνεύει τόσο τα καλύτερα αποτελέσματα τόσο στην επούλωση όσο και τα στην πρόληψη της υποτροπής του γαστρικού έλκους της αντιεκκριτικής θεραπείας σε ασθενείς με λοίμωξη *Hp*. Έχει δειχθεί ότι σε ασθενείς με λοίμωξη *Hp* και δωδεκαδακτυλικό έλκος η λοίμωξη αυξάνει την ανασταλτική δράση της ομεπραζόλης στην έκκριση του HCl οξέος.³¹

Οι ερευνητές προτείνουν ότι σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που λαμβάνουν ΜΣΑΦ η εκρίζωση της λοίμωξης *Hp* εκτός του ότι ίσως δεν ευεργετεί τον ασθενή, δεν αποτρέπει την εμφάνιση ελκών και θα πρέπει παράλληλα να χορηγείται προφυλακτική αντιεκκριτική θεραπεία. Ίσως μάλιστα η μακρόχρονη προφυλακτική θεραπεία να υπερέχει της εκρίζωσης της λοίμωξης όσον αφορά στην επούλωση γαστρικών ελκών και την αποτροπή εμφάνισης νέων ελκών υπό θεραπεία. Επ' αυτού υπάρχουν πρόσφατες ενδείξεις ότι η εκρίζωση του *Hp* είναι αναποτελεσματική στην πρόληψη της αιμορραγίας από ΜΣΑΦ αφού υστερεί της συνεχούς θεραπείας με ομεπραζόλη για την πρόληψη υποτροπής της αιμορραγίας από ΜΣΑΦ γαστρικά έλκη.³²

Συμπεράσματα

Δεν είναι ακόμη αποσαφηνισμένη η σχέση ΜΣΑΦ και λοίμωξης από *Hp* στην παθογένεια, την επούλωση ελκών και την πρόληψη της υποτροπής των ελκών από ΜΣΑΦ. Φαίνεται ότι η παθογένεια των ΜΣΑΦ ελκών είναι διαφορετική από εκείνων που προκαλεί το *Hp* και δεν φαίνεται να δρουν συνεργικά αλλά η παρουσία της λοίμωξης αυξάνει την πιθανότητα ελκογένεσης σε άνδρες και γυναίκες όταν λαμβάνουν ΜΣΑΦ και πιθανώς αυξάνει και τον κίνδυνο αιμορραγίας. Η εκρίζωση του *Hp* πιθανώς επιβαρύνει την πρόγνωση ενός γαστρικού έλκους όσον αφορά τη συχνότητα και ταχύτητα επούλωσης με αντιεκκριτικά και τη συχνότητα υποτροπής αλλά και τη δόση των αντιεκκριτικών που απαιτείται για την επούλωση και διατήρηση της ύφεσης ενός έλκους.

Συστάσεις

Αναφέρονται σε ασθενείς που πρόκειται να πάρουν **χρονίως (και όχι παροδικά) ΜΣΑΦ**.

- I. Έλεγχος για λοίμωξη από *Hp* κάθε ασθενούς που πρέπει να λάβει **χρόνια θεραπεία** ΜΣΑΦ και δεν έχει ιστορικό έλκους, δυσπεπτικά ενοχλήματα ή

δεν ανήκει σε ομάδα μεγάλου κινδύνου για επιπλοκή από ΜΣΑΦ δεν έχει λογική, επιστημονική και οικονομική βάση, ενώ η θεραπεία εκρίζωσης είναι δυνητικά επικίνδυνη με βάση μερικά δεδομένα, και δεν πρέπει να εκτελείται.¹

- II. Ασθενείς με επιβεβαιωμένο ενδοσκοπικά **στο παρελθόν** πεπτικό έλκος, ιδίως επιπεπλεγμένο, που δεν έχουν ελεγχθεί για λοίμωξη από *Hp*, **με βάση τις τρέχουσες ενδείξεις** θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο αντισωμάτων στον ορό και επί θετικού ευρήματος θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία εκρίζωσης της λοίμωξης πριν αρχίσει η χρόνια θεραπεία με ΜΣΑΦ.
- III. Ασθενείς με χρόνια **μη ελεγχθείσα δυσπεψία** που πρόκειται να λάβουν **χρόνια θεραπεία** με ΜΣΑΦ θα πρέπει να υποβάλλονται σε γαστροσκόπηση και επί ευρημάτων (έλκος, διαβρώσεις) να ελέγχονται για *Hp* και να λάβουν θεραπεία εκρίζωσης.
- IV. Τα οφέλη από την αγωγή εκρίζωσης και η προστασία από την υποτροπή του έλκους με βάση τις τρέχουσες ενδείξεις είναι ισχνά. Συνεπώς, οι ασθενείς των ομάδων I & II θα πρέπει να λάβουν θεραπεία συντήρησης (αντιεκκριτικά ή, στο γαστρικό έλκος, μιζοπροστόλη) όσο λαμβάνουν τα ΜΣΑΦ ιδίως αν συνυπάρχουν λόγοι κοινωνικοοικονομικοί (π.χ. ναυτικοί ποντοπόρων πλοίων) ή ανήκουν στην ομάδα μεγάλου κινδύνου αιμορραγίας από ΜΣΑΦ.
- V. Ασθενείς χωρίς λοίμωξη πρέπει να λάβουν προφυλακτική αντιεκκριτική ή κυτταροπροστατευτική θεραπεία όταν συνυπάρχουν οι προαναφερθέντες λόγοι κοινωνικοοικονομικοί ή ιατρικοί λόγοι.

Ασθενείς που εμφανίζουν δυσπεψία ή έλκος στη διάρκεια χρόνιας θεραπείας με ΜΣΑΦ πρέπει να ενδοσκοπούνται και

- I. Ασθενείς με έλκος, διαβρώσεις ή δυσπεψία πρέπει να λάβουν έντονη αντιεκκριτική αγωγή ή μιζοπροστόλη (για γαστρικές διαβρώσεις) και ει δυνατό να διακόψουν παροδικά ή να πάρουν ένα λιγότερο βλαπτικό ΜΣΑΦ (ή ένα COX2 αναστολέα) ή κορτιζόνη μέχρι να επουλωθούν οι βλάβες.¹³ Αν η διακοπή των ΜΣΑΦ δεν είναι εφικτή, τότε θα πρέπει να χορηγούνται μεγάλες δόσεις αναστολέων της αντλίας πρωτονίων για πιο παρατεταμένο χρονικό διάστημα.¹ Οι τρέχουσες μελέτες δεν αποσαφηνίζουν αν είναι ευεργετική ή, αντίθετα, βλαπτική η χορήγηση αγωγής εκρίζωσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Graham DY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *helicobacter pylori*, and ulcers: Where we stand. Am J Gastroenterol 1996;91:2080-6.
2. 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;114:257-63.
3. Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 1988;2:1277-80.
4. Graham DY, Lidsky MD, Cox AM, et al. Long-term NSAID use and *helicobacter pylori*. Gastroenterology 1991;100:1653-7.
5. Davenport HW. Damage to the gastric mucosa: effects of salicylates and stimulation. Gastroenterology 1965;49:189-96.
6. Bjorkman DJ, Kimmey MB. NSAIDs and gastrointestinal disease: pathophysiology, treatment and prevention. Ann Int Med 1991;114:257-63.
7. Lanza FL, Umbenhauer ER, Nelson RS, et al. A double-blind randomized, placebo-controlled trial to compare the effects of indomethacin capsules and indomethacin suppositories on the gastric mucosa of human volunteers. J Rheumatol 1982;9:415-9.
8. Zimmerman J, Singuencia J, Tsvang E. Upper gastrointestinal haemorrhage associated with cutaneous application of diclofenac gel. Am J Gastroenterol 1995;90:2032-4.
9. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs and cytoprotection. Gastroenterol Clin North Am 1992;21:631-41.
10. Kim JG, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric or duodenal ulcer in arthritic patients receiving chronic NSAID therapy. Am J Gastroenterol 1994;89:203-7.
11. Wallace JL, Hogaboam GM, Kubes P. Immunopathology of NSAID-gastropathy: Inhibitory effects of interleukin-I and cyclosporin A. Ann NY Acad Sci 1992;664:400-7.
12. Laine L, Marin-Sorensen M, Weinstein WM. The histology of gastric erosions in patients taking NSAIDs: A prospective study. Gastroenterology 1987;94:A427.
13. Gubbins GP, Schubert TT, Attanasio F, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with rheumatoid arthritis: effect of NSAIDs and gold compounds. Am J Med 1992;93:412-8.
14. Lancaster-Smith MJ, Jadarberg ME, Jackson DA. Ranitidine in the treatment of NSAID associated gastric and duodenal ulcers. Gut 1991;32:252-5.
15. Langman MJS. Ulcer complications and NSAIDs. Am J Med 1988;84(suppl 2A):15-9.
16. Laine L, Cominelli F, Sloane R, et al. Interactions of NSAIDs and *helicobacter pylori* on gastroduodenal injury and prostaglandin production: a controlled double-blind trial. Aliment Pharmacol Ther 1995;9:127-35.
17. Laine L, Marin-Sorensen M, Weinstein WM. NSAID-associated gastric ulcers do not require *helicobacter pylori* for their development. Am J Gastroenterol 1992;87:1398-402.

18. Smalley WF, Ray WA, Daugherty JR, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of hospitalizations for peptic ulcer disease in the elderly patients. *Am J Epidemiol* 1995;141:539-45.
19. Graham DY. Prevention of gastroduodenal injury induced by chronic NSAID therapy. *Gastroenterology* 1989;96:675-81.
20. Walan A, Bader JP, Classen M, et al. Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N Engl J Med* 1989;320:69-75.
21. Mannische C, Malchow-Miller, Andersen JR, et al. Randomised study of the influence of NSAIDs on the treatment of peptic ulcer in patients with rheumatic disease. *Gut* 1987;28:226-9.
22. Wallace JL, Keenan GM, Granger DN. Gastric ulceration induced by NSAIDs is a neutrophil dependent process. *Am J Physiol* 1990;259:G642-7.
23. Taha AS, Sturrock RD, Russell RI. Mucosal erosions in longterm NSAID users: predisposition to ulceration and relation to *helicobacter pylori*. *Gut* 1995;36:334-6.
24. Ekstrom P, Carling L, Wetterhus S, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:753-8.
25. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al for the ASTRONAUT Study Group. A comparison of omeprazole and ranitidine for treating and preventing ulcers associated with non steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.
26. Hawkey CJ, Karrash JA, Szczepanski L, et al for the ONIUM Study Group. A comparison of omeprazole and misoprostole for treating and preventing ulcers associated with non steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
27. Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, et al for the OPPULENT Study Group. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:135-40.
28. Hawkey C, Tulassay Z, Szczepanski L, et al. Randomized controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs (HELP study). *Lancet* 1998;352:1016-21.
29. Chan FKL, Sung JY, Chung SCS, et al. Randomized eradication of *H. pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350:975-9.
30. Aalyke 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;116:1035-9.
31. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, et al. *H. pylori* augments the pH-increasing effect of omeprazole in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1996;110:725-32.
32. Chan FKL, Sung JY, Suen R, et al. Eradication of *H. pylori* versus maintenance acid suppression to prevent recurrent ulcer haemorrhage in high risk NSAID users: a prospective randomized study. *Gastroenterology* 1998;114:A87.