

ΤΟ ΒΗΜΑ ΤΟΥ ΑΣΚΛΗΠΙΟΥ



ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ	Ταχ. Γραφείο ΠΕΡΙΣΤΕΡΙΟΥ 2	Αριθμός Άδειας 251
--------------------	-------------------------------	-----------------------

VEMA OF ASKLIPIOS

OCTOBER - DECEMBER 2006 VOLUME 5 No 4

QUARTERLY EDITION BY THE 1st NURSING DEPARTMENT
OF ATHENS TECHNOLOGICAL EDUCATIONAL INSTITUTION

In cooperation with ION PUBLISHING GROUP

- Πολιτική Ανάπτυξης Προγραμμάτων Αγωγής Υγείας στη Σχολική Κοινότητα
- Γεφυρώνοντας το Χάσμα μεταξύ Νοσηλευτικής Θεωρίας και Πράξης
- Εισάγοντας Νοσηλευτικές Θεωρίες στην Κλινική Άσκηση
- Προσέγγιση του Προβλήματος των Μυοσκελετικών Κακώσεων της Οσφυϊκής Μοίρας
- Μη Στεροειδή, Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα
- Πεθαίνοντας από Ντόπινγκ για τη Νίκη
- Εγκυμοσύνη σε Μικρές και Μεγάλες Ηλικίες
- Επιπτώσεις στη Μητέρα, στο Έμβρυο και στο Νεογνό
- Συμπεριφορές Υγείας Νοσηλευτών
- Policy for the Development of Health Education Programs in the School Environment
- Bridging the Gap between Nursing Theory and Practice
- Introduction Nursing Theories in Clinical Practice
- Dealing with the Problem of Musculoskeletal Lumpar Damage
- Non Steroidal Antinflammatory Drugs
- Dying from Doping to Win
- Pregnancy in Young and Advanced Ages Consequences in Mother, Fetus and Newborn
- Health Attitudes and Professionals of Health Services

Σε συνεργασία με τον ΕΚΔΟΤΙΚΟ ΟΜΙΛΟ ΙΩΝ

Περιεχόμενα

Ανασκοπήσεις

**Πολιτική Ανάπτυξης Προγραμμάτων
Αγωγής Υγείας στη Σχολική Κοινότητα**
Z. Ρούπα, E. Μυλωνά 361

**Γεφυρώνοντας το Χάσμα μεταξύ Νοσηλευτικής
Θεωρίας και Πράξης: Η Συμβολή της Έρευνας**
*Παναγιώτα Μπέλλου-Μυλωνά,
Γεωργία Κ. Γερογιάννη* 366

**Εισάγοντας Νοσηλευτικές Θεωρίες στην Κλινική
Άσκηση: Ανάλυση μιας Καινοτομίας**
Αικατερίνη Ε. Χάληρη 375

**Προσέγγιση του Προβλήματος των
Μυοσκελετικών Κακώσεων της Οσφυϊκής
Μοίρας στο Νοσηλευτικό Προσωπικό**
Ζωή Ρούπα-Δαριβάκη, Αριστείδης Βασιλόπουλος 380

**Μη Στεροειδή, Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα
και Καρδιαγγειακός Κίνδυνος**
*I. Μυριοκεφαλitakis, X. Αντωνακούδης,
Σ. Καρόγιαννη* 387

Πεθαίνοντας από Ντόπινγκ για τη Νίκη
*Στυλιανός Χ. Αντωνιάδης,
Ελισάβετ Θ. Διονυσοπούλου* 398

Ερευνητική Εργασία

**Εγκυμοσύνη σε Μικρές και Μεγάλες Ηλικίες-
Επιπτώσεις στη Μητέρα, στο Έμβρυο
και στο Νεογνό**
*Αντωνιάδης Σ., Καβαλιεράτου Α., Αντωνάκου Α.,
Κλεάνθους Π., Λιώσης Γ., Χατζησταματίου Ζ.,
Μπαρούτης Γ.* 402

Συμπεριφορές Υγείας Νοσηλευτών
*Μαρβάκη Α., Αβραμίκα Μ., Καρκούλη Γ., Καδδά
Όλγα, Δρίζου Μ., Καλογιάννη Α., Νέστωρ Αθ.* 406

Οδηγίες για τους Συγγραφείς 413

Contents

Reviews

**Policy for the Development of Health Education
Programs in the School Environment**
Z. Roupa, E. Mylona 361

**Bridging the Gap between Nursing Theory and
Practice: The Contribution of Research**
Panagiota Bellou-Mylona, Georgia K. Gerogianni 366

**Introducing Nursing Theories in Clinical Practice:
Analysis of an Innovation**
Ekaterini E. Halarie 375

**Dealing with the Problem of
Musculoskeletal Lumpar Damage
in Nursing Staff**
Z. Roupa, A. Vasilopoulos 380

**Non Steroidal Antinflammatory Drugs
and Cardiovascular Risk**
*J. Myriokefalitakis, C. Antonakoudis,
S. Karogianni* 387

Dying from Doping to Win
*Stelios Antoniadis,
Elisabeth Th. Dionysopoulou* 398

Original Paper

**Pregnancy in Young and Advanced Ages-
Consequences in Mother, Fetus and Newborn**
*Antoniadis S., Kavalieratou A., Antonakou A.,
Kleanthous P., Liosis G., Hatzistamatiou Z.
Baroutis G.* 402

**Health Attitudes and Professionals
of Health Services**
*Marvaki K., Avramika M., Karkouli G., Kadda O.,
Drizou M., Kalogianni A., Nestor Ath.* 406

Instructions to Authors 413

ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ, ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Ι. Μυριοκεφαλιτάκης¹, Χ. Αντωνακούδης², Σ. Καρόγιαννη

¹ Ρευματολόγος Α Ρευματολογικής κλινικής Γ.Ν.Ασκληπείου Βούλας

² Αν. Διευθ. Καρδιολογικής κλινικής

J. Myriokefalitakis¹, C. Antonakoudis², S. Karogianni

¹ Rheumatology departments of the General Hospital of Asclapieion Voulas Athens, Greece

² Cardiology departments of the General Hospital of Asclapieion Voulas Athens, Greece

Περίληψη Τα μη στεροειδή, αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) είναι μια μεγάλη κατηγορία φαρμάκων που έχουν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά και που χρησιμοποιούνται εδώ και πολλές δεκαετίες, με πρώτη την ασπιρίνη, για την αντιφλεγμονώδη, αντιπυρετική και παυσίπονη δράση τους. Η ανακάλυψη του μηχανισμού δράσης τους από τον Vane το 1971, έδωσε την ευκαιρία για την περαιτέρω εξήγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ βοήθησε και στην παραγωγή νέων φαρμακευτικών ουσιών, που καταστέλλουν επιλεκτικά τις παραγόμενες κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους εξεργασίας προσταγλανδίνες, τους λεγόμενους COX-2 αναστολείς. Η χρήση των ΜΣΑΦ, οι ενδείξεις και ο τρόπος χορήγησής τους, έχει επεκταθεί σε όλο και περισσότερες παθήσεις και σε πολλές ιατρικές ειδικότητες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση πλέον του ενός ΜΣΑΦ όχι μόνο δεν αυξάνει την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων, αλλά αντίθετα αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και μάλιστα βαρύτερων εκείνων που παρουσιάζονται από τη χορήγηση μόνο του ενός.

Η εμφάνιση τα τελευταία χρόνια των αναστολέων της COX-2 αντιφλεγμονωδών φαρμάκων βοήθησε στην αποφυγή ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, ωστόσο άνοιξε τη συζήτηση για την επίδρασή τους ή όχι στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Λέξεις κλειδιά: Φλεγμονή, αντιφλεγμονώδη, μη στεροειδή, προσταγλανδίνες, αναστολείς COX-2.

NON STEROIDAL ANTINFLAMMATORY DRUGS AND CARDIOVASCULAR RISK

Abstract The non steroidal antinflammatory drugs (NSAIDs) are great family of the drugs, there are different chemistry groups, however with similar actions antinflammatory, antipyretic and analgesic. The discovery of the mechanism of their actions gave the opportunity for explaining their adverse effects and help the production of new drugs. These new drugs suppresses the COX-2 prostaglandins. The use and the indications of the NSAIDs are in common use for many illnesses and from many medical specialists. The contemporaneous descriptions more than one NSAID doesn't help the therapy, on the other hand product more adverse effects.

Key words: Inflammatory, antiinflammatory, non steroides, prostaglandines, COX-2 inhibitory

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Χ. Αντωνακούδης
Αγίου Ιωάννου 14
16341 Αθήνα
Τηλ 210 9921975
e-mail: antonakoud@yahoo.gr

Corresponding author:
Antonakoudis X.
46 Ag. Ioannou str
16341 Athens
Tel. 210 9921975
e-mail: antonakoud@yahoo.gr

Εισαγωγή

Τα μη στεροειδή, αντιφλεγμονώδη φάρμακα είναι μια μεγάλη κατηγορία φαρμάκων που μοιραζόταν ανήκουν σε διαφορετικές χημικές ομάδες, η πλειονότητά τους είναι ασθενή οργανικά οξέα και έχουν κοινή την αντιφλεγμο-

νώδη, την αντιπυρετική και την παυσίπονη δράση τους, καθώς επίσης και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η χρήση τους είναι ευρύτατη και αποτελούν τα υπ' αριθμόν ένα συνταγογραφούμενα COX-2 φάρμακα στην καθημερινή κλινική πρακτική^{1,2,3,4}. Χρησιμοποιούνται από πολλές ιατρικές ειδικότητες^{5,6,7} και είναι απαραίτητη η εις βάθος

γνώση του μηχανισμού δράσης τους και κατά συνέπεια η καλή χρήση τους και η πρόληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών τους. Ήδη από τον 4ο αιώνα π.Χ ο Ιπποκράτης αναφέρεται στην ευεργετική επίδραση των εκχυλίσμάτων του φλοιού της ιτιάς στην ανακούφιση των πόνων και του πυρετού⁸. Ενώ ο αιδεσιμότατος Edwart Stone το 1763 μ.Χ κατασκεύασε σκόνη από φλοιό ιτιάς, που είχε αντιπυρετική δράση σε ασθενείς με ελονοσία, στους οποίους και χορηγήθηκε. Το 1897 ο Γερμανός χημικός Felix Hoffman παρασκεύασε για πρώτη φορά στα εργαστήρια της φαρμακευτικής βιομηχανίας Bayer το μόριο του ακετυλοσαλικικού οξέος (ασπιρίνη), προερχόμενου από το εκχύλισμα του φλοιού του γνωστού από την αρχαιότητα για τις αντιπυρετικές και παυσίπονες ιδιότητές του Salice. Η ασπιρίνη ήταν και είναι το πρώτο από μια μεγάλη ομάδα φαρμάκων που υπάρχουν από τότε, και δημιουργούνται συνεχώς νέα, έχοντας κοινούς στόχους: Την αντιπυρετική,^{9,10,11} την αντιφλεγμονώδη και την παυσίπονη δράση συμπληρώνοντας την ομάδα των μη στεροειδών, αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ). Τα φάρμακα αυτά έχουν, αν και ανήκουν σε διαφορετικές χημικές ομάδες, όμοιο τρόπο δράσης και άλλα κοινά στοιχεία όπως: α) τα περισσότερα είναι οργανικά οξέα, β) δεσμεύονται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, γ) απορροφώνται εύκολα και πλήρως από το ανώτερο πεπτικό, δ) έχουν αντιφλεγμονώδη, αναλγητική και αντιπυρετική δράση, ε) μεταβολίζονται στο ήπαρ και απεκκρίνονται από τους νεφρούς, ζ) έχουν παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες και αντενδείξεις.

Βέβαια τα ΜΣΑΦ ανακουφίζουν από τον πόνο καταστέλλουν τη φλεγμονή, ρίχνουν τον πυρετό, σταματούν τον κωλικό, δεν έχουν όμως μείζονα επίδραση στην υποκείμενη εξεργασία της νόσου. Έχουν γρήγορη δράση μετά τη λήψη τους και γρήγορη υποτροπή των ενοχλημάτων μετά τη διακοπή τους, από τη στιγμή βέβαια που ο φλεγμονώδης μηχανισμός εξακολουθεί να υπάρχει.

Τα ΜΣΑΦ, με βάση τη χημική τους δομή, διακρίνονται στις οκτώ κατηγορίες που παρουσιάζονται στον πίνακα 5, ενώ ανάλογα με τη διάρκεια δράσης τους διακρίνονται σε ΜΣΑΦ βραχείας διάρκειας δράσης, κάτω από δέκα ώρες (πίνακας 6) και στην κατηγορία των ουσιών με παρατεταμένο χρόνο δράσης, όπως είναι η ναπροξένη, ετοντολάκη, νιμεσουλίδη, αζαπροπαζόνη, κετοπροφένη και οι κοξίμπες κ.ά που έχουν δώδεκα ώρες δράση, καθώς και οι ουσίες που έχουν περισσότερο από είκοσι τέσσερις έως και τριάντα έξι ώρες δράση, όπως είναι οι οξικάμες (πυροξικάμη, τενοξικάμη, μεθοξικάμη κ.ά).

Φαρμακοκινητική^{2,3,4}

Τα ΜΣΑΦ είναι οργανικά οξέα και δεσμεύονται σε ποσοστό 90% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Αυτή η ιδιότητά τους έχει ως συνέπεια την αύξηση της συγκέντρωσής τους στους φλεγμαίνοντες ιστούς, οι οποίοι είναι περισσότερο διαπερατοί από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Τα ΜΣΑΦ απορροφώνται πλήρως από το βλεννογόνο του στομάχου κυρίως και λιγότερο από το έντερο. Υπάρχουν βέβαια και οι εντεροδιαλυτές μορφές, καθώς επίσης και η μορφή των υπόθετων που απορροφώνται από το έντερο. Η χορήγηση επίσης ορισμένων απ' αυτά, κυρίως από τα παλαιότερα, γίνεται σε ενέσιμη μορφή όπως του ακετυλοσαλικικού οξέος, της ινδομεθακίνης, της δικλοφενάκης, των οξικάμων.

Μεταβολίζονται στο ήπαρ, όπου μετατρέπονται σε ιονισμένους μεταβολίτες και απεκκρίνονται από τους νεφρούς και σε μικρότερο ποσοστό από τη χολή. Εξαίρεση αποτελεί η σουλινδάκη, που έχει εντεροηπατικό κύκλο και απεκκρίνεται κυρίως από τη χολή και λιγότερο από τα ούρα. Μέτρια μείωση της σπειραματικής διήθησης παρατείνει πολύ λίγο το χρόνο κάθαρσης του ενεργού φαρμάκου από την κυκλοφορία. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε ηλικιωμένους ασθενείς απαιτείται τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος και όπου είναι δυνατόν επιλογή του κατάλληλου ΜΣΑΦ. Μέχρι πρότινος επιλέγονταν σε αυτές τις περιπτώσεις φάρμακα βραχείας διάρκειας υποδιπλάσιασμού που μεταβολίζονται και αποβάλλονται σε λίγες ώρες (πίνακας 8). Με την ύπαρξη φαρμάκων που επιλεκτικά καταστέλλουν το COX-2 ισοένζυμο της κυκλοοξυγενάσης κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους διεργασίας τα κριτήρια επιλογής τείνουν να τροποποιηθούν έχοντας ως γνώμονα την ανοχή στο φάρμακο που επιλέγουμε, κυρίως την ιδιοσυγκρασιακή, με δεδομένο ότι τα νεότερα αυτά φάρμακα δε θα βλάψουν τη νεφρική λειτουργία. Από τη μέχρι τώρα εμπειρία και τα διεθνή δεδομένα όμως, υπάρχει ηπατοτοξικότητα, ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές και το κυριότερο δεν υπάρχει η αντιαιμοπεταλιακή δράση, υπάρχει ωστόσο κατακράτηση υγρών και νατρίου κ.ά., που θα εξεταστούν αργότερα.

Μηχανισμός δράσης

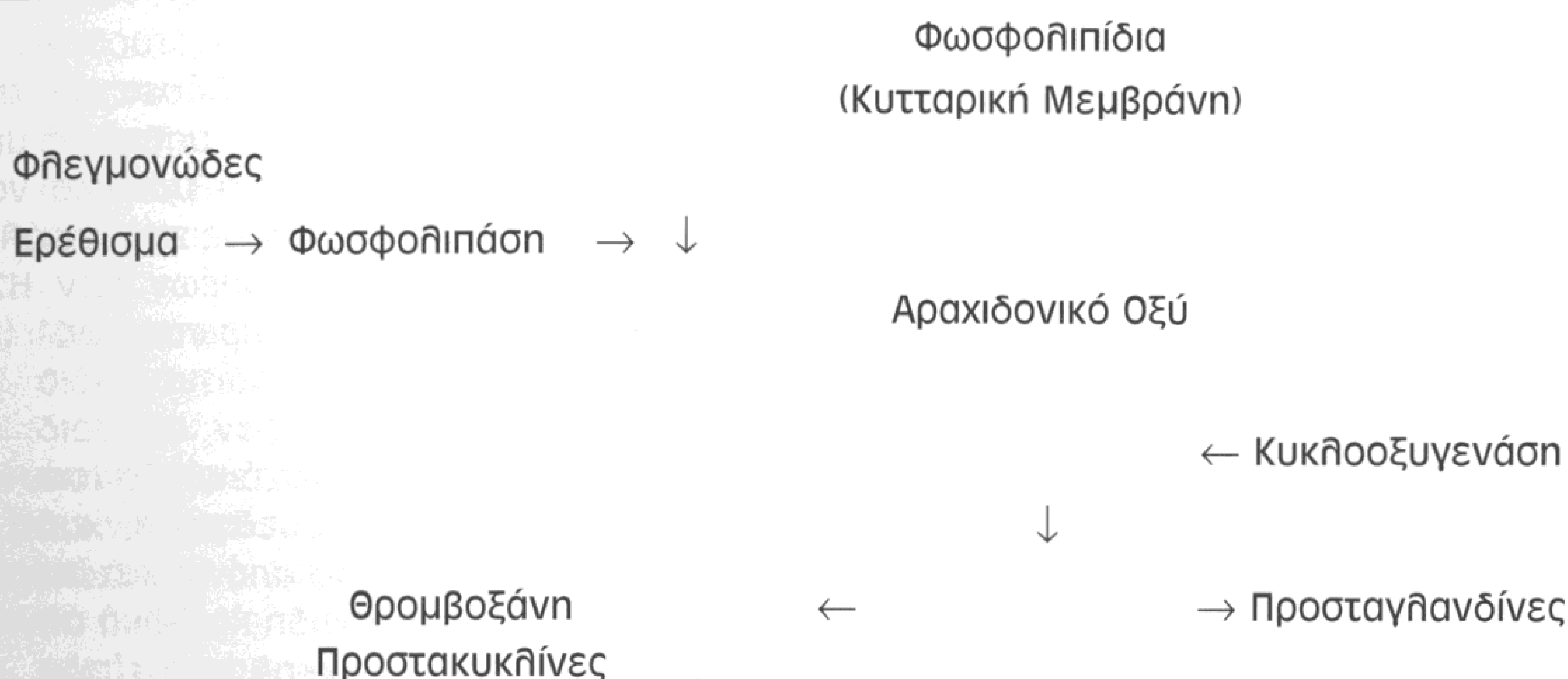
Το 1971 ο Vane και οι συνεργάτες του ανακοίνωσαν το μηχανισμό δράσης των ΜΣΑΦ^{9,10,11}. Το φλεγμονώδες ερέθισμα ενεργοποιεί ένα ένζυμο, τη **φωσφολιπάση**, η οποία δρα πάνω στα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης και από εκεί αρχίζει ο καταρράκτης του αραχιδονικού οξέος. Αυτό με τη σειρά του ενεργοποιεί ένα άλλο σημαντικό ένζυμο της **κυκλοοξυγενάσης**, που δίνει στη συνέχεια την παραγωγή των προσταγλανδινών, οι οποίες έχουν δράση και συμμετοχή στη φλεγμονή, όπως και στην παραγωγή θρομβοξάνης και ελευθέρων ριζών οξυγόνου (πίνακες 1, 2, 3, 4). Στη δεκαετία του '90 ανακαλύφθηκε ότι η κυκλοοξυγενάση έχει δυο ισοένζυμα συγκεκριμένα, το COX-1, που προάγει την παραγωγή των προστατευτικών προσταγλανδινών και το COX-2 ισοένζυμο που παράγεται από τους φλεγμαίνοντες ιστούς. Ορισμένες φαρμακευτικές ουσίες λιοπόν, όπως η ναμουμπετόνη, η ετοντολάκη, η μεθοξικάμη, οι κοξίμπες και άλλες που βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο, όπως η L-745337 και η SC-58125 δίδουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η αντιπυρετική

Πίνακας 1.

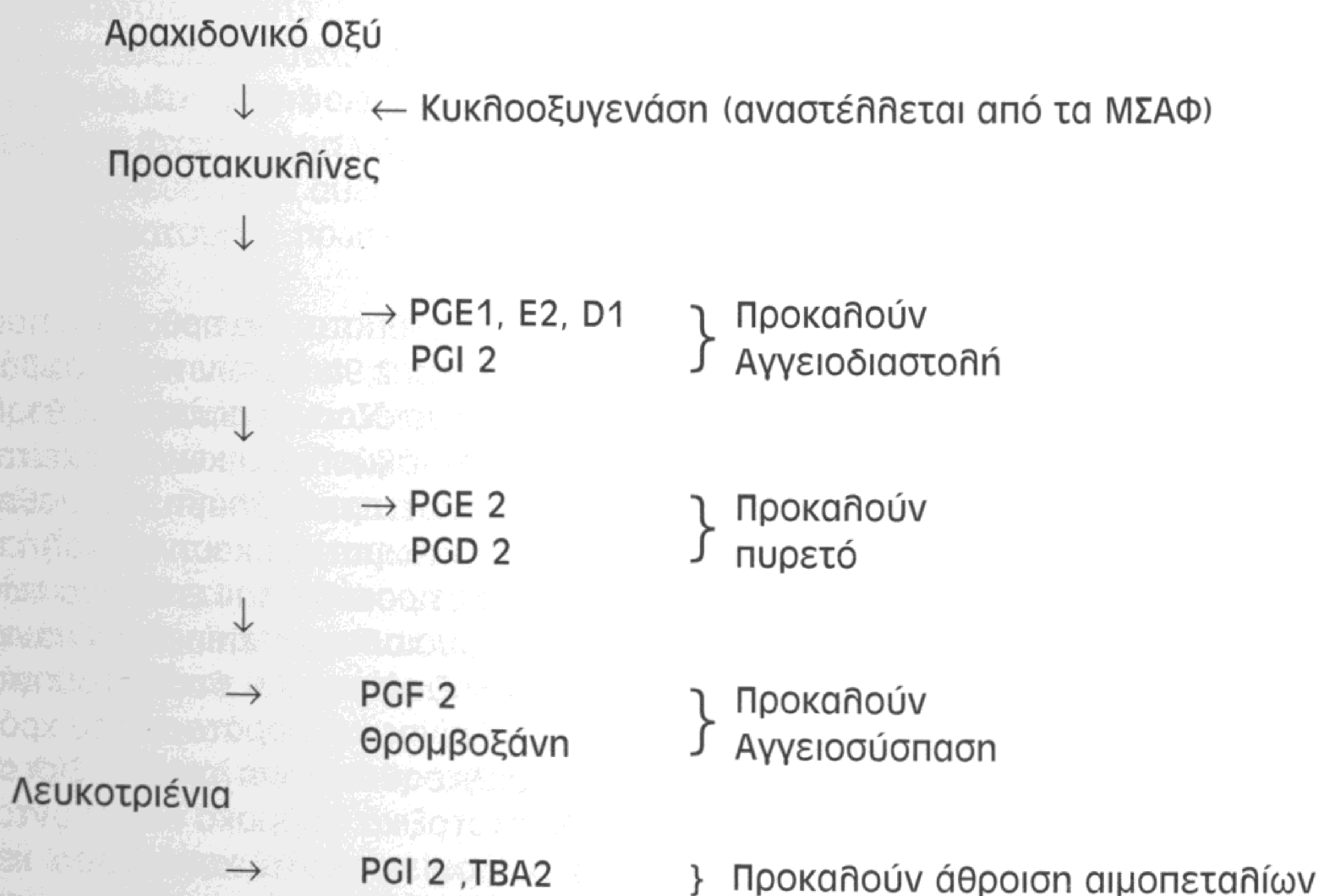
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΜΣΑΦ ^{9,10}

1. Εμποδίζουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών.
2. Αντισταμπεταθιακή δράση.Αποσυνδέουν την οξειδωτική φωσφορυλίωση και μειώνουν τη σύνθεση ATP.
4. Έχουν αντιβραδυκινική δράση.
5. Εμποδίζουν τη δράση της φωσφοδιεστεράσης με αύξηση ενδοκυτταρίου AMP-c.
6. Εμποδίζουν την απελευθέρωση ρισοζωμικών ενζύμων
7. Εμποδίζουν τη δράση των ενζύμων κοήλαγονάση και κατεψίνη.
- 8.Εμποδίζουν τη ηευκοκυτταρική μετανάστευση.
- 9.Εμποδίζουν τη φαγοκυττάρωση.
- 10.Εμποδίζουν τη σύνθεση των βηεννοποθισακχαριτών.

Πίνακας 2.^{9,10,11}



Πίνακας 3. 8,9,10,11,12,13



Πίνακας 4. Νεότερη θεωρία για τον τρόπο δράσης των ΜΣΑΦ^{14,15,16}

Φλεγμονώδες ερέθισμα → Απελευθέρωση κυτοκινών → Μακροφάγα → Σύνθεση COX-2 → Αραχιδονικό Οξύ → Προσταγλανδίνες → Πόνος, Φλεγμονή, Άνοδος της θερμοκρασίας, Οίδημα.

Αναστολή COX-2 από ΜΣΑΦ → Αντιφλεγμονώδης δράση ΜΣΑΦ.

Ενεργοποίηση της COX-1 (Δομικό ένζυμο) α) Δράση σε αιμοπετάλια → ΘρομβοξανήΤΧΑ 2 → Συσσώρευση αιμοπεταλίων

→ β) Δράση σε Ενδοθήλιο, στομαχικό βλεννογόνο →

→ Προστακυκλίνη PGI 2 → Γαστροπροστασία

γ) Δράση στους νεφρούς → Προσταγλανδίνη E2 → Αγγειοδιαστολή

ΑΝΑΣΤΟΛΗ COX-1 από ΜΣΑΦ → ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΜΣΑΦ

δράση των ΜΣΑΦ επιτυγχάνεται μέσω της σύνθεσης των PGE2, ενώ η αναλγητική τους δράση είναι μέσω της ανασταλτικής δράσης, που έχουν πάνω στους υποδοχείς του πόνου, μειώνοντας την ευαισθησία των υποδοχέων των περιφερικών νεύρων. Η αντιθρομβωτική τους δράση επιτυγχάνεται μέσω της μείωσης της σύνθεσης των θρομβοξανών και επομένως μέσω της μείωσης της ικανότητας συσσώρευσης των αιμοπεταλίων^{9,10,11,12,13,14,15}.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες των ΜΣΑΦ^{18,19,20}

Εκτός από αντιδράσεις δυσανεξίας οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες οφείλονται στον ίδιο το μηχανισμό δράσης τους και μάλιστα στην αντιπροσταγλανδινική τους δράση εκτός από τα νεότερα φάρμακα που θεωρητικά τουλάχιστον έχουν εκλεκτική δράση (COX-2 αναστολείς)

1) Γαστρεντερικό Σύστημα

α) Ανώτερο πεπτικό: Δυσπεψία, επιγαστρικό άλγος, ναυτία, εμετός, οπισθοστερνικό καύσος ή καυσήγία, διαβρωτική γαστρίτιδα, μικροαιμορραγίες, μαζική αιμορραγία, διάτρηση κ.ά. Αυτά, όπως έχει αποδειχθεί, οφείλονται σε: α) αναστολή της κυκλοοξυγενάσης και επομένως αναστολή της σύνθεσης των προστατευτικών (PG1) γαστρικών προσταγλανδινών (οι οποίες φυσιολογικά αυξάνουν την αιματική ροή στην περιοχή, ισχυροποιούν το βλεννογονικό φραγμό, αυξάνουν την παραγωγή βλεννης, μειώνουν την έκκριση γαστρικού οξέος και διατηρούν φυσιολογική τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων) και β) σε αναστολή της σύνθεσης των θρομβοξανών, η οποία είναι διαρκής και μόνιμη με τη χρήση ασπιρίνης και παροδική με τη χρήση άλλων ΜΣΑΦ, γι' αυτό η αιμορραγία από την ασπιρίνη είναι βαρύτερη σε σχέση με την αιμορραγία που προκαλείται από τα υπόλοιπα. Οι παρενέργειες αυτές είναι δοσοεξαρ-

τώμενες και αυξάνουν με τις υψηλές δόσεις, με τη μεγάλη διάρκεια θεραπείας για τους ασθενείς με ιστορικό πεπτικού έλκους. Συνιστάται μάλιστα να λαμβάνονται μετά τη λήψη τροφής ή με την παράλληλη χορήγηση αντιόξινων, αναστολέων των H2 υποδοχέων ή αναστολέων διαύλων πρωτονίων.

β) Κατώτερο πεπτικό.

Φάρμακα με αυξημένο εντερονηπατικό κύκλο (σουλινδάκη, μεφαιναμικό οξύ ινδομεθακίνη, κ.λπ.) παρουσιάζουν συχνά συμπτώματα από το κατώτερο πεπτικό, όπως: Διάρροια, κωλικοειδή κοιλιακά άλγη, δυσκοιλιότητα, αιμορραγία, εκκολληματίτιδα ή ακόμη και διάτρηση εκκολλημάτων (ανεπιθύμητες ενέργειες, που δικαιολογούνται από την αναστολή των PG1, που προστατεύουν και το κατώτερο πεπτικό. Σπάνιες παρενέργειες, από το πεπτικό είναι: Σιαλαδενίτιδα, στοματίτιδα, έλκη οισοφάγου, παγκρεατίτιδα. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στους ηλικιωμένους που στην πλειοψηφία τους έχουν εκκολλημάτα και κινδυνεύουν από ενδεχόμενη διάτρηση εντέρου.

γ) Ήπαρ.

Το 5,4% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λαμβάνουν ασπιρίνη και το 2,9% αυτών που λαμβάνουν άλλα ΜΣΑΦ παρουσιάζουν επίμονη αύξηση ενός ή περισσότερων ηπατικών ενζύμων, πρόκειται για αναστρέψιμη ηπατοκυτταρική βλάβη. Οι ασθενείς είναι συνήθως ασυμπτωματικοί και η διακοπή ή η μείωση της δόσης τους προκαλεί την επάνοδο των ηπατικών ενζύμων σε φυσιολογικά επίπεδα. Σπάνια έχουμε σοβαρή ηπατοτοξικότητα και δυσλειτουργία με αύξηση της χολερυθρίνης και παράταση του χρόνου προθρομβίνης, οπότε η διακοπή τους καθίσταται υποχρεωτική. Ηπατοτοξικά φάρμακα θεωρούνται η φαινυλβουταζόνη (που προκαλεί χολόσταση και κοκκιωματώδη ηπατίτιδα), η βενοξαπροφαίνη, που και αυτή αποσύρθηκε λόγω θανατηφόρων παρενεργειών ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους.

2) Νεφροί.

Τα ΜΣΑΦ προκαλούν τρεις τύπους ανεπιθύμητων ενεργειών στους νεφρούς.

α) Λόγω αναστολής της σύνθεσης των νεφρικών προστατευτικών προσταγλανδινών προκαλείται μείωση της νεφρικής αιματικής ροής και της σπειραματικής διήθησης σε συνδυασμό με κατακράτηση ύδατος, με συνέπεια την εμφάνιση οίδηματος και την αύξηση της κρεατινίνης ορού (ισχαιμικός τύπος νεφρικής ανεπάρκειας). Ασθενείς με συμφορητική καρδιοπάθεια ή ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, ηπατική βλάβη, ηλικιωμένα άτομα με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, είναι άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση αυτής της παρενέργειας. Η αναστολή της σύνθεσης των νεφρικών προσταγλανδινών προκαλεί μείωση της έκκρισης της ρενίνης και αλδοστερόνης με αποτέλεσμα την υπερκαλιαιμία, πιο συχνά εμφανιζόμενη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ήπια νεφρική ανεπάρκεια ή σε ασθενείς που λαμβάνουν β-blockers, ΜΕΑ και καλιοσυντηρητικά διουρητικά.

β) Μπορούν να προκαλέσουν ακόμη μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση με μαζική πρωτεϊνουρία και οξεία διάμεση νεφρίτιδα. Φαινόμενα υπερευαισθησίας, όπως πυρετός, εξάνθημα και ηωσινοφιλία, είναι συχνά. Κυρίως ενοχοποιείται η φαινοπροφένη, μπορεί όμως να εμφανιστούν με όλα τα ΜΣΑΦ. Συνήθως οι ασθενείς επανέρχονται μετά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου (σπάνια απαιτείται αιμοκάθαρση ή άλλες μείζονες φαρμακευτικές παρεμβάσεις).

γ) Μπορούν επίσης να προκαλέσουν ενδοσωληνιακή κατακρήμνιση κρυστάλλων ουρικού οξέος, που εμφανίζεται συνήθως με οξύ άλγος στις λαγόνιες χώρες άμφω, 2-3 ώρες μετά την πρώτη γίνεται η δεύτερη λήψη του φαρμάκου, διαρκεί 2-3 μέρες και συνοδεύεται με αύξηση της κρεατινίνης, μικροσκοπική αιματουρία, πρωτεϊνουρία και πολυουρία.

Γενικά θεωρείται πολύ σπάνιο να προκληθεί βαριά νεφρική ανεπάρκεια από τη χορήγηση των ΜΣΑΦ. Πρέπει, ωστόσο να ενυδατώνονται καλά οι ομάδες υψηλού κινδύνου, να λαμβάνουν μικρότερη θεραπευτική δόση ενός ήπιου αναστολέα της κυκλοοξυγενάσης και να βρίσκονται υπό παρακολούθηση. Επίσης καλό θα είναι να γίνεται έλεγχος νεφρικής λειτουργίας (ουρίας, κρεατινίνης, ηλεκτρολυτών, γενική ούρων) πριν από την έναρξη της θεραπείας αλλά κατά τη διάρκεια αυτής.

3) Αντιπηκτική και Αντιθρομβωτική δράση

Τα ΜΣΑΦ προκαλούν μείωση της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Η αναστολή της κυκλοοξυγενάσης από την ασπιρίνη είναι μη αναστρέψιμη. Έτσι για να αποφευχθεί αιμορραγία σε χειρουργημένους αρρώστους

υπό θεραπεία με ασπιρίνη ή με άλλα ΜΣΑΦ, αλλά και για να έχει καλή μετεγχειρητική πορεία (επούλωση), η χορήγησή τους πρέπει να διακόπτεται πολύ πριν από την εγχείρηση (χρειάζονται 10-12 μέρες περίπου για την αντικατάσταση των ακετυλιωμένων αιμοπεταλίων από νεο-παραχθέντα, τα οποία δεν έχουν εκτεθεί στην ασπιρίνη, ενώ για τα άλλα ΜΣΑΦ χρειάζεται η διακοπή τους να γίνει τόσο χρόνο πριν, όσος είναι ο χρόνος που απαιτείται για την απέκκρισή τους. Τα ΜΣΑΦ επίσης αυξάνουν τη δράση των αντιπηκτικών φαρμάκων (βαρφαρίνη), διότι συνδέονται με τα λευκώματα του πλάσματος, αφήνοντας ελεύθερα τα αντιπηκτικά να δράσουν, με αποτέλεσμα να αυξηθεί έτσι η αντιπηκτική τους δράση.

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι χωρίς αμφιβολία η σύγχρονη επιδημία, αφού σήμερα υπολογίζεται ότι περίπου 18.000.000 θάνατοι ετησίως οφείλονται στη στεφανιαία νόσο (ΣΝ), ενώ μία καρδιακή προσβολή συμβαίνει¹ κάθε 5 δευτερόλεπτα²¹. Η ΣΝ αρχίζει πολύ νωρίς από την παιδική ηλικία (ίσως και από το έμβρυο) και μετά την ηλικία των 65 ετών τα καρδιαγγειακά νοσήματα ευθύνονται για το 50% των θανάτων. Το 20% των θανάτων αυτών αποδίδεται σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ), τα οποία δε συμβαίνουν μόνο στους ηλικιωμένους, περίπου το 20% αυτών συμβαίνει σε άτομα ηλικίας <60 ετών από τους οποίους το 1/3 δε θα εργαστεί ποτέ. Για τη μεγάλη αυτή νοσηρότητα και θνητότητα ευθύνονται οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου (ΠΚ): Υπέρταση, διαβήτης, κάπνισμα, χοληστερόλη, καθιστική ζωή καθώς και κάποιοι άλλοι νεότεροι²²⁻³³. Είναι προφανές ότι την καλύτερη ίσως αντιμετώπιση του προβλήματος αποτελεί η πρόληψη.

Σημαντικό στο θέμα της πρόληψης είναι τόσο ο υπολογισμός όσο και η μείωση στη συνέχεια, του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου (Κ/Α). Η ασπιρίνη, το φάρμακο με τη μεγαλύτερη ίσως συμβολή στη μείωση του κινδύνου, ιδιαίτερα στη δευτερογενή πρόληψη, χρησιμοποιείται ευρέως και στη θεραπεία των ρευματικών παθήσεων²⁹. Σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα ο Κ/Α κίνδυνος είναι πολλός φορές αυξημένος, στους ασθενείς λοιπόν αυτούς συχνά χρησιμοποιούνται και άλλα αντιρρευματικά φάρμακα, που πιθανόν ανταγωνίζονται την καρδιοπροστατευτική δράση της ασπιρίνης, όπως τα μη στεροειδή, αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs) και οι νεότεροι αναστολείς COX-2 (coxibs ή επί το Ελληνικότερον κοξίμπες) Κύριος σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της πιθανής αλληλεπίδρασης των φαρμάκων αυτών με την ασπιρίνη και η σημασία της επίδρασης αυτής στον Κ/Α κίνδυνο. Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφονται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος στα φλεγμονώδη νοσήματα, η αλληλεπίδραση ασπιρίνης και NSAIDs, οι στρατηγικές επίτευξης της μέγιστης αντιφλεγμονώδους δράσης με παράλληλη όμως προστασία του γαστρικού βλεννογόνου και της καρδιάς και τέλος η σημασία των ειδικών αναστολέων COX-2 ή όπως τείνει να επικρατήσει, ΚΟΞΙΜΠΩΝ, στα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Μηχανισμοί Δράσης Αντιρρευματικών
Φαρμάκων σχετικοί με Κ/Α Κίνδυνο

ΚΟΞΙΜΠΕΣ και καρδιαγγειακά νοσήματα

Η νέα αυτή κατηγορία αντιφλεγμονώδων φαρμάκων δημιουργήθηκε με σκοπό τις λιγότερες παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα (ΓΕΣ), συγκριτικά με τα NSAIDs, αλλά και με παράλληλη διατήρηση αντιφλεγμονώδους δράσης μέσω της αναστολής COX-2. Πράγματι φαίνεται ότι έχουν λιγότερες παρενέργειες από το ΓΕΣ, αφού δεν επηρεάζουν το COX-1. Η παρεμβολή των φαρμάκων αυτών σε μηχανισμούς θρομβογένεσης μέσω θρομβοξάνης αποκτά ενδιαφέρον για πιθανή επίδραση στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Στη μελέτη VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) παραδόξως, ασθενείς που έπαιρναν 50 mg rofecocib ημερησίως είχαν περισσότερα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σύγκριση με αυτούς που έπαιρναν 500 mg naproxen δις ημερησίως (20 έναντι 4 εμφραγμάτων ανά 2699 ανθρωποέτη παρακολούθησης- σχετικός κίνδυνος 0.20). Είναι προφανές ότι το εύρημα αυτό μπορεί να εξηγηθεί με 2 μηχανισμούς: Είτε από πιθανή αυξημένη καρδιοπροστατευτική δράση της naproxen ή πιθανή αυξημένη τάση θρομβογένεσης της rofecoxib.

Πιθανή επίταση θρομβογένεσης με rofecoxib μπορεί να εξηγηθεί μέσω των μεταβολών της σχέσης ενδοθηλιακής προστακυκλίνης και θρομβοξάνης. Η PGI2 είναι αντιαιμοπεταλιακή/αγγειοδιασταλτική ουσία που ανταγωνίζεται την αγγειοσυσπαστική δράση της θρομβοξάνης και τη δράση της στα αιμοπετάλια. Η ναπροξένη εκτός από την αναστολή της PGI 2 αναστέλλει και τη σύνθεση της TXA2 με αποτέλεσμα να παρέχει καρδιοπροστασία, ενώ η rofecoxib αναστέλλει μόνο τη σύνθεση PGI2 και επομένως μπορεί πιθανόν να οδηγήσει σε αρτηριακή θρόμβωση λόγω της υπεροχής της θρομβοξάνης (Σχήμα 1). Πρέπει όμως να τονιστεί ότι η PGI2 είναι μόνο ένα από τα μόρια που παράγονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και ανταγωνίζονται τη συγκόλληση και συνάθροιση αιμοπεταλίων (άλλα τέτοια μόρια είναι το NO, VCAM – 1, κ.ά.). Επομένως υπάρχουν πολλές άλλες οδοί θρομβοαντίστασης, που να επιτρέπουν να ρυθμίζεται η θρομβωτική διαδικασία ακόμη και αν η βιοσύνθεση PGI2 παροδικά καταστέλλεται κατά τη διάρκεια χορήγησης coxibs. Η υπόθεση αυτή της αυξημένης θρομβογένεσης αποδείχθηκε από πολλές μελέτες καθώς και από τη μετανάστευση όρων των τυχαιοποιημένων μελετών με coxibs, που δεν έδειξαν αυξημένο κίνδυνο αγγειακών επεισοδίων συγκριτικά με εικονικό φάρμακο ή άλλα NSAIDs. Επομένως με τα σημερινά δεδομένα δεν μπορεί να τεκμηριωθεί πιθανή προθρομβωτική δράση των coxibs.

Σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι η υπέρταση. Η επίδραση των φαρμάκων αυτών στα επίπεδα της πίεσης είναι άλληος ένας μηχανισμός επίδρασης στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τα μη ειδικά NSAIDs και οι coxibs προκαλούν αύξηση της πίεσης μέσω της επίδρασης στην προσταγλανδίνη νεφρών, που έχουν νεφρικές

Η ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΩΝ COX-2

- Προστασία γαστρεντερικού
 - Συνάθροιση αιμοπεταλίων
 - Νεφρική λειτουργία (αιματική ροή)
- Φλεγμονή
 - Πυρετός
 - Πόνος
 - Πονοκέφαλος
 - Καρκινογένεση

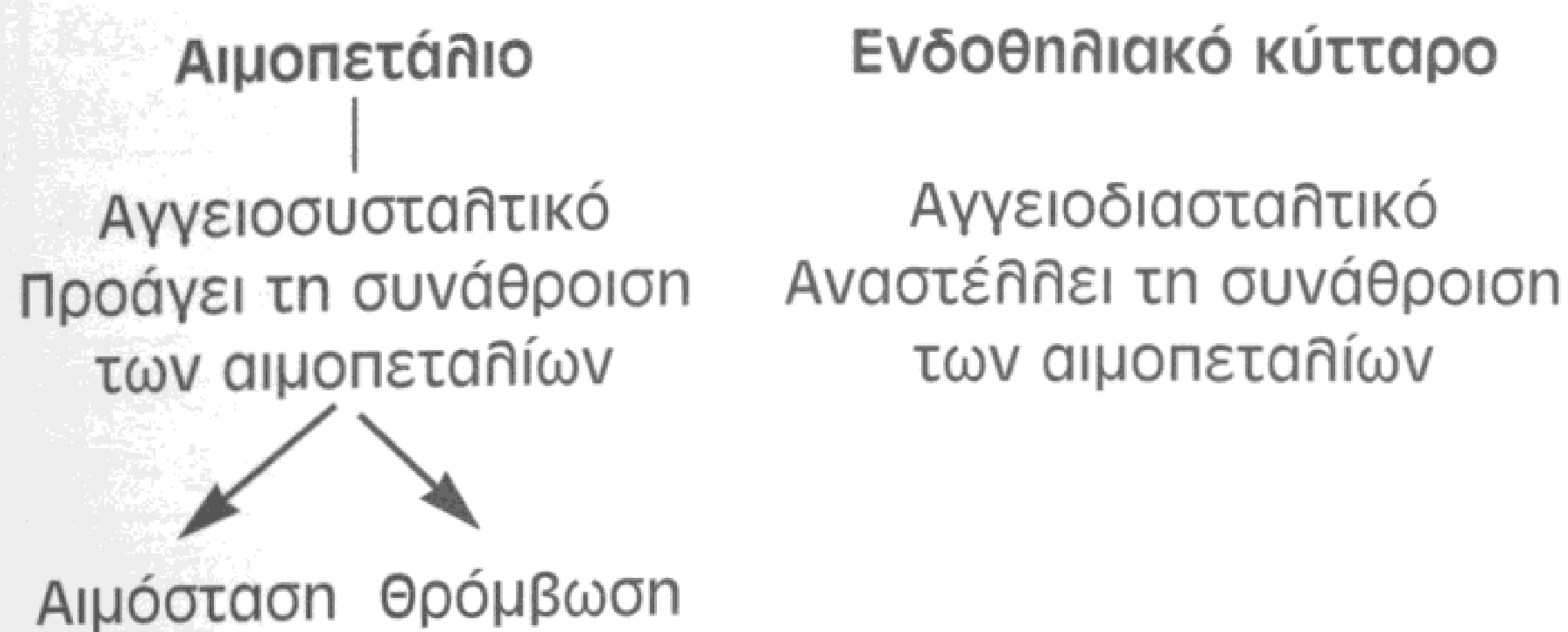
Σχήμα 1. Η υπόθεση σχηματισμού και δράσης των δύο ισόμορφων COX

(προστασία της σπειραματικής διήθησης) αλλά και άμεσες αγγειακές δράσεις (αγγειοδιαστολή λόγω μείωσης της αγγειοσυσπασσης ή αγγειοσυσπασση λόγω αύξησης της αγγειοτασίνης II ή της νορεπινεφρίνης). Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σύγκρισης μεταξύ NSAIDs και coxibs. Στη μελέτη VIGOR η rofecoxib προκάλεσε άνοδο πίεσης κατά 3.6 mmHg περισσότερο συγκριτικά με naproxen. Αυτό σημαίνει και αύξηση του κινδύνου εμφράγματος κατά 8% (αφού είναι γενικά αποδεκτό ότι αύξηση πίεσης κατά 10 mmHg αυξάνει τον κίνδυνο εμφράγματος κατά 25%). Η επίδραση αυτή όμως δεν μπορεί να εξηγήσει τη μεγαλύτερη επίπτωση εμφραγμάτων, που σημειώθηκε στη μελέτη αυτή στην ομάδα που έπαιρνε coxibs. Η αναστολή σύνθεσης προστανοειδών επηρεάζει ποικίλες φυσιολογικές διεργασίες, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται διεργασίες που ρυθμίζονται μέσω COX-1, COX-2 και ανάλογη παραγωγή θρομβοξάνης ή προστακυκλίνης. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές είναι πολυσύνθετες και όχι πλήρως κατανοητές. Για παράδειγμα ενώ COX-1 και COX-2 έχουν διαφορετικές και μερικές φορές αντίθετες δράσεις στη ρύθμιση της πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας, τα εν χρήσει αντιφλεγμονώδη NSAIDs και Coxibs έχουν γενικά παρόμοιες αρνητικές επιδράσεις στη φυσιολογία του νεφρού και στην αρτηριακή πίεση^{14,15,16,17,18}. Οι αρνητικές επιδράσεις των NSAIDs στο νεφρό ασφαλώς συνδέονται με αναστολή της σύνθεσης προστανοειδών. Όπως είναι γνωστό τα φάρμακα αυτά μπορεί να οδηγήσουν σε κατακράτηση νατρίου με αποτέλεσμα την πρόκληση περιφερικού οιδήματος και την αύξηση της πίεσης, μπορεί να προκαλέσουν, επίσης, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και υπερκαλιαιμία.

Ακόμη μεγάλη σημασία έχει το γεγονός ότι παρεμβάλλονται στη δράση αντιυπερτασικών φαρμάκων. Αυτό έχει αποδειχθεί ότι σίγουρα συμβαίνει με τη δράση των αΜΕΑ, των οποίων η σημασία στην υπέρταση και ειδικά σε νεφροπαθείς ή διαβητικούς είναι πολύ σημαντική^{39,40}.

1. Τα προστανοειδή, στα οποία συμπεριλαμβάνονται η TXA2, PGF2a, PGD2 και PGE2 έχουν ποικίλες δράσεις και αλληλεπιδράσεις στη φυσιολογία και λειτουργία του νεφρού, αφού ορισμένα δρουν ως αγγειοδιασταλτικά, άλλα ως αγγειοσυσπαστικά και άλλα και με τους δύο μηχανισμούς. COX-1 και COX-2 έχουν διά-

ΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ COX-2 ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ



Σχήμα 2. Αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αιμοπετάλια και τόνος των αγγείων

φορη κατανομή και ρόλους στη νεφρική φυσιολογία, περιπλέκοντας ακόμη περισσότερο την κατανόηση της δράσης των ΜΣΑΦ στην πίεση^{40,41}. Σημαντική φαίνεται να είναι και η επίδραση σε φλεγμονώδεις παραμέτρους, όπως ο TNFα ο οποίος παίζει σημαντικότατο ρόλο στην καρδιαγγειακή παθοφυσιολογία⁴¹.

Πιστεύεται πάντως, ότι ΜΣΑΦ και ΚΟΞΙΜΠΕΣ έχουν παρόμοιο νεφρικό προφίλ και παρόμοια αρνητική δράση στην πίεση. Οι μηχανισμοί με τους οποίους και οι δύο αυτές κατηγορίες φαρμάκων οδηγούν στην αύξηση της πίεσης φαίνονται στο Σχήμα 2. Τα φάρμακα αυτά, όπως φαίνεται στο σχήμα 3, αναστέλλουν την παραγωγή προσταγλανδινών PGE2/PGI2 και επομένως μπορεί να προκαλέσουν:

1. Μείωση της νεφρικής ροής με αποτέλεσμα τη μείωση της σπειραματικής διήθησης, αύξηση της εγγύς σωληναριακής επαναρρόφησης, αύξηση κατακράτησης νατρίου και ύδατος με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης.
2. Αύξηση της επαναρρόφησης NaCl στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, που οδηγεί φυσικά σε αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου και ύδατος με τελικό πάλι αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης.
3. Αύξηση της δράσης της βασοπρεσσίνης με τα ίδια ως άνω αποτελέσματα.
4. Αύξηση της νεφρικής ενδοθηλίνης-1, η οποία οδηγεί σε αύξηση της πίεσης με δύο μηχανισμούς, α) αύξηση επαναρρόφησης NaCl, που οδηγεί σε κατακράτηση νατρίου και ύδατος και επομένως στην αύξηση της πίεσης και β) άμεση αγγειοσυσπαστική δράση στη συστηματική κυκλοφορία με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης, είναι άλλωστε γνωστόν ότι η ενδοθηλίνη αποτελεί ίσως τον ισχυρότερο αγγειοσυσπαστικό παράγοντα.

Φαίνεται λοιπόν ότι στην αντιμετώπιση της υπέρτασης και ιδίως της ανθεκτικής υπέρτασης ισχύουν τα ακόλουθα ότι:

- 1) Τόσο τα μη επιλεκτικά ΜΣΑΦ, όσο και οι εκλεκτικοί COX-2 αναστολείς προδιαθέτουν σε κατακράτηση νατρίου και οίδημα στα κάτω άκρα.

- 2) Σε ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο ή μειωμένη νεφρική αιμάτωση μπορεί να μειώσουν δραματικά τη σπειραματική διήθηση.
- 3) Τα φάρμακα αυτά μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της πίεσης σε ορισμένα άτομα και ιδιαίτερα σε άτομα με προϋπάρχουσα υπέρταση.
- 4) Φαίνεται ότι η δράση των εκλεκτικών COX-2 αναστολέων στην πίεση είναι παρόμοια με τη δράση των μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ.

Η ΑΥ είναι ο πιο συχνός ΠΚ για εγκεφαλικό έμφρακτο ή αιμορραγία. Η συχνότητα ενός πρώτου αληθιά και νέου επεισοδίου αυξάνεται ανάλογα με την αύξηση της πίεσης και στους ηλικιωμένους συνδέεται κυρίως με τη συστολική υπέρταση²⁴. Η θεραπεία της υπέρτασης μειώνει την επίπτωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές στους διαβητικούς, εκεί έχει αποδειχθεί ότι ο έλεγχος της υπέρτασης είναι η πιο αποδοτική/αποτελεσματική μέθοδος πρόληψης, αφού έχει βρεθεί μείωση έως και 50 – 60% ΑΕΕ.

Τα ΜΣΑΦ και οι ΚΟΞΙΜΠΕΣ αυξάνουν την πίεση πιο πολύ στους υπέρτασιους συγκριτικά με τους νορμοτασικούς. Η δράση αυτή είναι πιο εμφανής στη ΣΑΠ ιδιαίτερα στους ενήλικες. Στον Πίνακα 1 φαίνεται η υπέρτασιογόνος δράση των διαφόρων αντιφλεγμονώδων φαρμάκων.

Οι COX-2 αρχικά θεωρούσαμε ότι εκφράζονται μόνο κατά τη διάρκεια φλεγμονώδους αντίδρασης, πρόσφατες όμως έρευνες δείχνουν ότι εκφράζονται και φυσιολογικά και η δράση αυτή ανταγωνίζεται τη δράση αντιϋπερτασικών φαρμάκων ειδικά των αΜΕΑ.

Ο αποκλεισμός COX-2 ενζύμου θεωρείται ο κύριος μηχανισμός με τον οποίο ΜΣΑΦ και ΚΟΞΙΜΠΕΣ αυξάνουν την πίεση. Υπάρχουν δύο τουλάχιστον τρόποι, μέσω των οποίων οι προσταγλανδίνες επηρεάζουν την πίεση α)μέσω νεφρικών επιδράσεων και β)μέσω αγγειακών επιδράσεων.

ΜΣΑΦ και ΚΟΞΙΜΠΕΣ επηρεάζουν το αντιϋπερτασικό αποτέλεσμα όλων των κατηγοριών φαρμάκων εκτός από τους ανταγωνιστές ασβεστίου. Η ασπιρίνη σε δοσολογία μέχρι 1.5gr ημ. δε φαίνεται να έχει δυσμενή επίδραση.

Κατά μέσο όρο αναμένεται μια αύξηση 4-6 mmHg και δεν είναι ίδια σε όλους τους ασθενείς. Σε πολλούς μπορεί να φθάσει μέχρι και 20 mmHg. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε ηλικιωμένους με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, νατριοευαισθησία, με μεμονωμένη συστολική κυρίως υπέρταση και είναι δοσοεξαρτώμενοι.

Αλληλεπίδραση Ασπιρίνης με άλλα ΜΣΑΦ

Σε ασθενείς με φλεγμονώδεις παθήσεις όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα χρησιμοποιείται ευρέως η ασπιρίνη. Ορισμένοι από τους ασθενείς αυτούς βρίσκονται λόγω

Πίνακας 5 Ταξινόμηση των ΜΣΑΦ

Σαλικυλικά Ακετυλοσαλικικό οξύ (ασπιρίνη) Διφλοουνιζάλη	5) Παράγωγα φαινυλοξειικού οξέος Δικλοφενάκη Φαινυλοφενάκη
2) Παράγωγα πυροζολόνης Φαινυλβονταζόνη Αζαπροπαζόνη	6) Παράγωγα ινδολίου Ινδομεθακίνη Ασεμετασίνη Σουλινδάκη Τολμετίνη
3) Οξικάμες <i>Πιροξικάμη</i>	7) Παράγωγα προπιονικού οξέος Θειαπροφενικό οξύ Ιβουπροφένη Κετοπροφένη
<i>Τενοξικάμη</i> Ισοξικάμη Μεθοξικάμη	Φαινβουφένη Φλουρβιπροφένη Πιρπροφένη Ναπροξένη
4) Παράγωγα ανθρανιλικού οξέος Μεφαιναμικό οξύ Νιφλουμικό οξύ Μεκλοφαιναμικό νάτριο Φλουφαιναμικό οξύ	8) Κοξίμπες (Σελεκοξίμπη, Ροφεκοξίμπη, Βαλδεκοξίμπη)

Πίνακας 6

ΜΣΑΦ με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής < 10ώρες	
Ινδομεθακίνη	2 - 4 ώρες
Ιβουπροφένη	2 - 3 ώρες
Φαινοπροφένη	2,7 ώρες
Τολμετίνη	2 ώρες
Μεκλοφαιναμικό νάτριο	3 ώρες
Δικλοφενάκη	2 - 3 ώρες
Φλουρβιπροφένη	5 ώρες

ύπαρξης παραγόντων κινδύνου, σε ενδιαμέσο ή υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και σε αυτούς έχει θέση η προληπτική χορήγηση μικρών δόσεων ασπιρίνης. Στη συγχορήγηση ασπιρίνης με άλλα αντιφλεγμονώδη πρέπει όμως να λαμβάνεται υπόψη 1) ότι τα NSAIDs ανταγωνίζονται την αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης και 2) η ασπιρίνη μπορεί να αυξήσει τις γαστρεντερικές επιπλοκές των NSAIDs.

Αν και ορισμένα NSAIDs σε συγκεκριμένη δοσολογία έχουν κάποια αντιαιμοπεταλιακή δράση η ασπιρίνη είναι το φάρμακο εκλογής στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων και επομένως πρέπει να χορηγείται παράλληλα με τα άλλα αντιφλεγμονώδη, που ενδεχομένως

Πίνακας 7 Υπερτασική δράση (mm Hg) αντιφλεγμονώδων φαρμάκων κατά κατηγορία και παράγοντα

	υπερτασικοί	φυσιολογικοί
NSAIDs (συνοδικά)	3.6-5.4	1.0-1.1
Indomethacin	4.8-6.0	1.0
Naproxen	3.1-6.1	–
Piroxicam	2.9-6.2	–
Sulindac	(-)1.6-2.2	(-)1.6
Aspirin	(-)1.8-1.0	0.6
COXIBs		
Rofecoxib	2.6-4.7	3.4
Celecoxib	(-)0.4	4.3

απαιτούνται, αφού δεν μπορεί να καθοριστεί το αντιαιμοπεταλιακό τους αποτέλεσμα. Η αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης όμως πιθανόν λόγω ανταγωνιστικής δράσης να μειώνεται με ορισμένα τουλάχιστον NSAIDs. Φαίνεται όμως ότι η αντιαιμοπεταλιακή αυτή δράση δε μειώνεται σημαντικά με τα νεότερα φάρμακα coxibs. Επομένως τα φάρμακα αυτά πρέπει να προτιμώνται έναντι των κλασικών NSAIDs, όταν επιβάλλεται καρδιοπροστασία με ασπιρίνη, μάλιστα είναι πιθανότερο να έχουν λιγότερες γαστρεντερικές επιπλοκές.

Πίνακας 8: Στρατηγική αντιφλεγμονώδους αγωγής και καρδιοπροστασίας σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα ανάλογα με τα επίπεδα κινδύνου

	Κίνδυνος ΓΕΣ επιπλοκών		
Καρδιαγγειακός Κίνδυνος	χαμηλός <0,2 % έτος	ενδιάμεσος 0.2 – 0.5 % έτος	υψηλός >0.5 % έτος
Χαμηλός (<1 % έτος)	NSAIDs ή Coxibs, όχι ASA	Coxibs, όχι ASA	Coxibs, όχι ASA
Ενδιάμεσος (1 – 3 % έτος)	NSAIDs ή Coxibs (αν ενδείκνυται ASA)	Coxibs ± ASA χαμηλή δόση	Coxibs ± ASA χαμηλή δόση
Υψηλός (>3 % έτος)	Coxibs + ASA χαμηλή δόση	Coxibs + ASA χαμηλή Δόση	Coxibs + ASA χαμηλή δόση

Καρδιαγγειακός Κίνδυνος σε Ασθενείς με Φλεγμονώδη Νοσήματα

Ως καρδιαγγειακός κίνδυνος ορίζεται η πιθανότητα θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος σε 10 χρόνια. Άτομα με πιθανότητα > 5 % θεωρούνται σήμερα άτομα σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Είναι γνωστή η σημασία της ασπιρίνης ιδιαίτερα στη δευτερογενή πρόληψη.

Η πιθανή αλληλεπίδραση ασπιρίνης με NSAIDs ή coxibs δημιουργεί προβληματισμούς για τη σημασία της συγχορήγησης ως προς την πρόληψη των ΚΑΝ.

Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία από τη μελέτη ΑΤΤ, ασπιρίνη πρέπει να χορηγείται προληπτικά σε όλους, όταν ο κίνδυνος είναι >3% ανά έτος και ίσως σε ορισμένους ασθενείς με ενδιάμεσο κίνδυνο 1 – 3%. Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου ή σχέση όφελος /κίνδυνος είναι ασαφής. Λέγεται ότι η ρευματοειδής αρθρίτιδα συνεπάγεται αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πάντως συνδέεται με μέτριο κίνδυνο θανάτου (1.5 – 3πλάσιο) από καρδιαγγειακά νοσήματα ιδιαίτερα στις γυναίκες, που η ΡΑ είναι πιο συχνή. Επομένως ίσως δεν πρέπει να θεωρείται απαραίτητη η προληπτική χορήγηση ασπιρίνης (αν λάβουμε υπόψη μας και τις επιπλοκές). Η χορήγηση ασπιρίνης πρέπει να βασίζεται και σε άλλα κριτήρια όπως η ηλικία, το φύλο και η συνύπαρξη άλλων ΠΚ ιδίως του Σακχαρώδους Διαβήτη. Στον Πιν. 2 φαίνεται η συνιστώμενη στρατηγική αναλγητικής αντιφλεγμονώδους αγωγής και καρδιοπροστασίας σε ασθενείς με φλεγμονώδη νοσήματα και διάφορα επίπεδα καρδιαγγειακού και γαστρεντερικού κινδύνου. Οι COX-2 φαίνεται ότι υπάρχουν σε αιμοπετάλια και σε φλεγμονώδη κύτταρα, από αθηρωματικές πλάκες. Είναι πολύ ανθεκτικοί σε χαμηλές δόσεις ασπιρίνης. Αυτό μπορεί να ευθύνεται για σύνθεση TXA2 (ανθιστάμενη στην ασπιρίνη) σε ΟΣΣ και ΑΕΕ.

Βιβλιογραφία

1. Baum C, Kennedy DL, Forbes MB. Utilization of non steroidal anti inflammatory drugs. Arthritis Rheum. 1985, 28: 686 – 692.

2. Delmas PD. A review of the current use of anti-inflammatory. In proc 7th APLAR congress of Rheumatology. Tokyo 1992.

3. Brooks P. Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am. J. Med 1998 ; 104 :9 S- 13 S.

4. Simon LS. the evolution of arthritis antiinflammatory care: where are we today? J. Rheumatology 1999; 26 Suppl 56: 11 – 17.

5. Jenkins CA, Bruera E. Non steroidal anti-inflammatory drugs as adjuvant analgesics in cancer patients. Palliat Med 1999; 13: 183 – 196.

6. Morgan G. Beneficial effects of NSAIDs in the gastrointestinal tract. Eur. J. Gastroenterology Hepatol 1999;11: 393 – 400.

7. Nourhashemi F, Gillette-Guyonnet Sandrieu S et al. Alzheimer’s disease: protective factors. Am J Clin Nutr 2000 Feb; 71 (2): 646 S – 649 S

8. J.R.Vane and R.M. Botting.The history of anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. The new Targets in inflammation. William Harvey Press 1996.

9. Φλεγμονή. Κ. Ζέρβας , Ι. Μυριοκεφαλιτάκης. Εήλ Ρευμ Οκτ.1996 : 7,4,274.

10. Vane JH, Willis AL. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature.1971; 231:235-7.

11. Flower RJ. Vane JR. Inhibition of prostaglandin biosynthesis. Biochem Pharmacol. 1974; 23: 1439-50.

12. Jampel HD, Duff GW, Gershan RK, et al: Fever and immunoregulation. J Exp Med 1983, 157:1229.

13. Vane JR, Botting RM. The mode of action of anti-inflammtory drugs. Postgrad Med J. 1990; 66 (suppl.4): S3-S17.

14. Whittle BJR, Higgs GA, Eakins KE, Vane JR. Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa. Nature.1980;284:271-3.

15. Fu J-Y, Masferrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P. The induction and suppression of prostaglandin H2 syntetase (cyclooxygenase) in human monocytes. J Biol Chem.1990;265:16737-40.

16. Mitchel JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Vane JR.Selectivity of NSAD as Inhibitors of constitutive

- and inducible cyclooxygenase. *Proc.Nat.Acad.Sci USA*,1993;90:11693-7.
17. Vane JR, Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm.Res.* 1995;44:1-10.
18. Samuelson B: Leucotrienes: Mediators of immediate Hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 1983;220:568.
19. K. Rainsford. Side-effects of anti-inflammatory drugs: renal, hepatic, and other systems. *Trends Pharm.Sci.* 1984 ; 5:156-159
20. M.J Dunn, M. Simonson, E.W. Davidson, L.A. Scharschmidt, K.R. Sedor. NSAID and renal function. *J.Clin.Pharm.* 1988;28:524-529.
21. World Health Organisation. World health statistics annual. Geneva, 1996.
22. Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factor to the coronary epidemics: time to end the only 50% myth. *Arch Intern Med* 2001;161:2657-60.
23. Clarke R, Shipley M, Lewington S et al. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *Am J Epidemiol* 1999;150:341-53.
24. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-13.
25. Clarke R, Lewington S, Youngman I et al. Underestimation of the importance of blood pressure and cholesterol for coronary heart disease mortality in old age. *Eur heart J* 2002; 23:286-93.
26. Empana JP, Ducimetiere P, Arveiller D et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations. The PRIME Study. *Eur Heart J* 2003;24:1903-11.
27. Eidelman RS, Lamas GA, Hennekens CH. The new National Cholesterol Education Program guidelines: Clinical challenges for more widespread therapy of lipids to treat and prevent coronary heart disease. *Arch Int Med* 2002;162:2033-6.
28. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan LM et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Commun Health* 2003;57:634-8.
29. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324 : 71 – 86.
30. European Stroke Initiative (EUSI). Recommendation for Stroke Management: Update 2003, *Cerebrovascular Dis* 2004, vol 17, suppl 2.
31. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA.* 1991; 265: 3255 – 3264.
32. Philip A Wolf. Cerebrovascular risk, in *Hypertension Primer*, 3rd edition, From Council on High Blood Pressure Research , American Heart Association 2003, Ch B82, pp 239-243.
33. Bronner LL, Kanter DS, Manson JE. Primary prevention of stroke. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1392 – 1400.
34. Cannon GW, Caldwell JR, Holt P, et al. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. *Arthritis Rheum*, 2000;43:978-987.
35. De Leeuw PW. Non steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. The risks in perspective. *Drugs* 1996; 51:179-187.
36. Sack MN. Tumor necrosis factor- α in cardiovascular biology and the potential role for anti-tumor necrosis factor- α therapy in heart disease. *Pharmacology and Therapeutics* 2002; 94:123-135.
37. Fitzgerald GA. The choreography of cyclooxygenases in the kidney. *J Clin Invest.* 2002; 110:33-34.
38. Gurwitz JH, Avorn J, Bohn RL, et al. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal and anti-inflammatory drug therapy. *JAMA.* 1994; 272:781-786.
39. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1994; 121:289-300.
40. Pope JE, Anderson IJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med.* 1993; 152:477-484.
41. Schwartz JI, Vandormael K, Malice MP, et al. Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72:50-61
42. Whelton A, White WB, Bello AE, et al. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients ≥ 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol*; 90:959-963.
43. Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase – 2. *N Engl Med* 2001; 345: 433 – 41.
44. FDA Advisory Committee. Cardiovascular safety review of rofecoxib. Rockville. MD: Food and Drug Administration; 2001. Available at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_06_cardio.pdf.
45. Shah AA, Thjodleifsson B, Murray FE, Kay E, Barry M, Sigthorsson G, et al. Selective inhibition of COX – 2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. *Gut* 2001; 48: 339 – 46.
46. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099 – 104.

47. Watson DJ, Rhodes, T, Cai B, Guess HA. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1105 – 10.
48. Rahme E, Pilote I, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 111 – 25.
49. Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Nonsteroidal anti – inflammatory drugs and risk of serious coronary heart failure: an observational cohort study. *Lancet* 2002; 359: 118 – 23.
50. FitzGerald GA, Cheng Y, Austin S. COX – 2 inhibitors and the cardiovascular system. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (Suppl 25): S31 – 36.
51. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104: 2280 – 8.
52. White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, Verburg KM, et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002; 89:425-30.
53. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effect of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345:1809-17.
54. Boers M. NSAIDs and selective COX-2 inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection. *Lancet* 2001; 357:1222-3.
55. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1985; 290:1797-9.
56. Myllykangas R, Aho K, Kautiainen H, Isomaki H. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22:1065-7.
57. Rocca B, Secchiero P, Ciabattoni G, Ranelletti FO, Catani L, Luitotti L, et al. COX-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99:7634-9.
58. Van-Kooten F, Ciabattoni G, Koudstaal PJ, Grobbee DE, Kluft C, Patrono C. Increased thromboxane biosynthesis is associated with post-stroke dementia. *Stroke* 1999; 30:1542-7.
59. Eikelboom JW, Hirsh J, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105:1650-5.
60. Narumiya S, Fitzgerald GA. Genetic and pharmacological analysis of prostanoid receptor function. *J Clin Invest* 2001; 108:25-30.