

Κεφάλαιο 63

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα στην ογκολογία

Μ. Σαμάρκος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID-ΜΣΑΦ) είναι μια κατηγορία φαρμάκων τα οποία αν και από χημικής απόψεως είναι ετερογενή, παρουσιάζουν παρόμοιες θεραπευτικές δράσεις αλλά και παρενέργειες. Τα ΜΣΑΦ είναι από τα πλέον χρησιμοποιούμενα φάρμακα σε ολόκληρο τον κόσμο. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ περίπου 17.000.000 άτομα καθημερινά χρησιμοποιούν διάφορα ΜΣΑΦ¹.

Η αντιπυρετική δράση του εκχυλίσματος του φλοιού της ιτιάς ήταν γνωστή από τον 18^ο αιώνα και το δραστικό συστατικό του εκχυλίσματος, η σαλικίνη, απομονώθηκε το 1829 από τον Leroux. Το 1899 η Bayer κυκλοφόρησε το ακετυλοσαλικυλικό οξύ σαν σκεύασμα με το όνομα «ασπιρίνη». Η ασπιρίνη είναι το αρχέτυπο της κατηγορίας των ΜΣΑΦ. Τη δεκαετία του 1950 κυκλοφόρησε η φαινυλβουταζόνη, το πρώτο μη σαλικυλικό ΜΣΑΦ και τη δεκαετία του 1960 η ινδομεθακίνη η οποία αποτέλεσε την αρχή μιας προσπάθειας να συντεθούν ΜΣΑΦ με μεγαλύτερη αντιφλεγμονώδη δράση και μικρότερη τοξικότητα².

Περίπου εκείνη την εποχή οι Β. Samuelsson και S. Bergstrom περιέγραψαν την οδό της σύνθεσης των προσταγλανδινών³ και το 1971 ο J.R. Vane έδειξε ότι τα ΜΣΑΦ ασκούν τη θεραπευτική τους δράση αναστέλλοντας ένα ένζυμο που

εμπλέκεται στη σύνθεση των προσταγλανδινών, την κυκλοοξυγενάση (COX)⁴. Για τις ανακαλύψεις τους αυτές οι Β. Samuelsson, S. Bergstrom και J.R. Vane τιμήθηκαν το 1982 με το βραβείο Nobel στη Φυσιολογία και την Ιατρική.

Στα τέλη της δεκαετίας του 1990 παρουσιάστηκε μια νέα τάξη ΜΣΑΦ, οι αναστολείς της COX-2 ή κοξίμπες⁵. Αρχικά θεωρήθηκε ότι η υποκατηγορία αυτή των ΜΣΑΦ θα ήταν απαλλαγμένη από τις μείζονες παρενέργειες των υπολοίπων ΜΣΑΦ ωστόσο με την πάροδο του χρόνου φάνηκε ότι και οι κοξίμπες είχαν σημαντική τοξικότητα και μάλιστα ορισμένες από αυτές αποσύρθηκαν από την φαρμακευτική αγορά το 2004⁶.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΕΩΣ

Ο κύριος μηχανισμός δράσης των ΜΣΑΦ είναι η αναστολή της δράσης της κυκλο-οξυγενάσης⁴. Έχει βρεθεί ότι θεραπευτικές δόσεις ασπιρίνης και άλλων ΜΣΑΦ μειώνουν τη βιοσύνθεση προσταγλανδινών στον άνθρωπο και υπάρχει γενικά καλή συσχέτιση μεταξύ της αντιφλεγμονώδους δράσης του κάθε ΜΣΑΦ και της ικανότητάς του να αναστέλλει τη βιοσύνθεση των προσταγλανδινών⁷.

Η κυκλοοξυγενάση (COX) ή συνθετάση της προσταγλανδίνης Η (PGHS) είναι ένα ένζυμο το οποίο συμμετέχει στη σύνθεση προσταγλανδινών και θρομβοξανών από το αραχιδονικό οξύ¹. Επομένως τα ΜΣΑΦ δρουν τελικά αναστέλλο-

ντας τη σύνθεση των παραπάνω ουσιών.

Η σύνθεση προσταγλανδινών και θρομβοξανών

Οι προσταγλανδίνες (PG) και οι θρομβοξανές (TX) ανήκουν στην ομάδα των βιολογικά δραστικών λιπιδίων που ονομάζονται εικοσανοειδή. Σχεδόν όλα τα εμπύρνα κύτταρα στον άνθρωπο έχουν την ικανότητα να συνθέτουν προσταγλανδίνες και θρομβοξανές. Οι προσταγλανδίνες και οι θρομβοξανές είναι γνωστές και με την κοινή ονομασία *προστανοειδή* και οι μεν προσταγλανδίνες φέρουν δακτύλιο 5 ατόμων ενώ ο δακτύλιος του μορίου των θρομβοξανών έχει 6 άτομα. Τα προστανοειδή συντίθενται μέσω της λεγόμενης οδού της κυκλοοξυγενάσης. Η οδός αυτή ξεκινά από το αραχιδονικό οξύ, από το οποίο συντίθεται προσταγλανδίνη H (PGH) με τη δράση της κυκλοοξυγενάσης. Στη συνέχεια από την PGH, μετά από διάφορα ενζυματικά βήματα, συντίθενται διάφορες προσταγλανδίνες (D2, E2, F2, I2) και θρομβοξανές (A2, B2). Εκτός από το αραχιδονικό οξύ, σαν βιοσυνθετικό υπόστρωμα μπορεί να χρησιμεύσει το διομογαμμαλινολενικό οξύ (DGLA) και το εικοσιπεντενοϊκό οξύ (EPA). Τα μόρια που προκύπτουν από το αραχιδονικό φέρουν το σημείο 2 (π.χ. προσταγλανδίνη E2) ενώ αυτά που προέρχονται από το DGLA φέρουν το σημείο 1 και από το EPA το σημείο 3. Η μεγάλη πλειοψηφία των φυσικών προσταγλανδινών προέρχονται ωστόσο από το αραχιδονικό οξύ^{8,9}.

Βιολογική δράση των προστανοειδών

Τα προστανοειδή εμπλέκονται στη διαδικασία της φλεγμονής, ωστόσο αν και *in vitro* οι δράσεις τους είναι συγκε-

κριμένες, *in vivo* η κατάσταση δεν είναι τόσο σαφής. Οι παράγοντες που προκαλούν την ασάφεια είναι η ταυτόχρονη παραγωγή μορίων με αντίθετες *in vitro* δράσεις, η διαφορετική δράση του ίδιου μορίου ανάλογα με το κύτταρο στόχο και η τροποποίηση της δράσεως υπό την επίδραση του μικροπεριβάλλοντος.

Η TXA2 προάγει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, ενώ η PGI2 που παράγεται στο τοίχωμα των αγγείων την αναστέλλει. Οι PGE2 και PGD2 προκαλούν διάταση και αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων της μικροκυκλοφορίας ενώ η TXA2 προκαλεί αγγειοσυσπασση. Η PGE2 προκαλεί υπεραλγησία και πυρετό ενώ οι PGD2, PGF2a και TXA2 προκαλούν βρογχόσπασμο^{8,9}.

Αξιοσημείωτη είναι η δράση των προσταγλανδινών στους νεφρούς όπου δρουν μέσω δύο μηχανισμών. Από τη μια πλευρά δρουν στα αγγεία, διατηρώντας τη νεφρική ροή αίματος και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης μέσω ενίσχυσης της αγγειοσυσπασσης που προκαλεί η αγγειοτασίνη II, αυξάνοντας την έκκριση ρενίνης και ανταγωνιζόμενα τυχόν συστηματική αγγειοσυσπασση. Από την άλλη πλευρά οι προσταγλανδίνες δρουν και στα νεφρικά σωληνάκια, ανταγωνιζόμενες τη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης⁹.

Η κυκλοοξυγενάση

Μέχρι στιγμής η COX φαίνεται να υπάρχει σε δύο ισομορφές την COX-1 και την COX-2¹⁰. Πρόσφατα έχει περιγραφεί και μια τρίτη ισομορφή η COX-3 η οποία όμως είναι πιθανώς splice-variant του γονιδίου COX-1 με μια επιπλέον πεπτιδική αλληλουχία. Οι δύο ισομορφές της COX κωδικοποιούνται σε διαφορετικά χρωμοσώματα αλλά οι δύο πρωτεΐνες έχουν σχεδόν το ίδιο μέγεθος (600 αμι-

νοξέα) με μοριακό βάρος 68 kDa πριν τις τροποποιήσεις που ακολουθούν τη μετάφραση¹¹. Παρά τις μοριακές τους ομοιότητες τα δύο ένζυμα διαφέρουν σημαντικά στο πως εκφράζονται στους ιστούς. Η COX-1 εκφράζεται στους περισσότερους ιστούς αλλά σε βαθμό που ποικίλλει από ιστό σε ιστό, ενώ η COX-2 είναι μη ανιχνεύσιμη στους περισσότερους ιστούς, σε φυσιολογικές συνθήκες. Η COX-2 εκφράζεται σε σταθερά επίπεδα στον εγκέφαλο, τους νεφρούς και τα οστά ενώ η έκφρασή της στους υπόλοιπους ιστούς αυξάνεται σε συνθήκες φλεγμονής, υπό την επίδραση των κυταροκινών και άλλων μεσολαβητών της φλεγμονής όπως η ιντερλευκίνες 1 και 2 ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων και ο λιποπολυσακχαρίτης. Αντίστροφα αντιφλεγμονώδεις κυταροκίνες όπως οι ιντερλευκίνες 3, 4 και 10 καθώς και τα κορτικοειδή καταστέλλουν την έκφραση της COX-2. Είναι σημαντικό ότι η COX-1 εκφράζεται στο στομάχι, σε αντίθεση με την COX-2^{10,11}.

Οι δύο ισομορφές της COX έχουν παρόμοια ενζυμική δραστηριότητα: δρουν στα ίδια υποστρώματα, παράγουν τα ίδια προϊόντα και καταλύουν την ίδια αντίδραση με όμοιο καταλυτικό μηχανισμό. Η κύρια δομική διαφορά τους είναι στο αμινοξύ 590 όπου η COX-1 φέρει ισολευκίνη ενώ η COX-2 φέρει βαλίνη με αποτέλεσμα η COX-2 να έχει μεγαλύτερο θύλακο σύνδεσης και επομένως μεγαλύτερο φάσμα υποστρωμάτων. Στη μοριακή αυτή διαφορά στηρίζεται και η εκλεκτικότητα των αναστολέων της COX-2 οι οποίοι λόγω του μεγαλύτερου όγκου τους μπορούν να φθάσουν στη θέση συνδέσεως του υποστρώματος της COX-2 αλλά όχι της COX-1 μια και αυτή είναι όπως αναφέρθηκε μικρότερη¹².

Η αναστολή της δράσης της COX γίνεται με διάφορους μηχανισμούς:

- Μη αντιστρεπτή αναστολή όπως προκαλεί η ασπιρίνη ακετυλιώνοντας το ενεργό κέντρο του ενζύμου.
- Αντιστρεπτή, ανταγωνιστική αναστολή όπως στην περίπτωση της ιβουπροφαίνης αλλά και των περισσότερων ΜΣΑΦ τα οποία δρουν σαν ανταγωνιστικά υποστρώματα.
- Αντιστρεπτή, μη ανταγωνιστική αναστολή η οποία προκαλείται από την παρακεταμόλη (ακεταμινοφαίνη) μέσω δέσμευσης ελευθέρων ριζών.

Τα περισσότερα από τα ΜΣΑΦ που υπήρχαν πριν από τους εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2 δεν εμφανίζουν εκλεκτικότητα στην αναστολή των δύο ισομορφών της COX ή αναστέλλουν περισσότερο την COX-1 (π.χ. ινδομεθακίνη, ναπροξένη, ιβοπροφαίνη). Ωστόσο ορισμένα από αυτά εμφανίζουν καθ' υπερβολή αναστολή της COX-2 όπως η νιμεσουλίδη και η ετοδολάκη και σε μικρότερο βαθμό η μελοξικάμη και η δικλοφαινάκη. Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 (ροφεκοξίμπη και σελεκοξίμπη σε θεραπευτικές δόσεις αναστέλλουν την COX-2 200 με 300 φορές ισχυρότερα από την COX-1⁵.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Προς το παρόν στην Ελλάδα κυκλοφορούν πάνω από 20 διαφορετικά ΜΣΑΦ¹³. Με βάση τη χημική τους δομή τα ΜΣΑΦ μπορεί να καταταχθούν σε κατηγορίες με διαφορετικά χαρακτηριστικά (πίνακας 1).

Τα ΜΣΑΦ σαν ομάδα έχουν παρεμφερή φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά. Απορροφώνται γρήγορα και σε μεγάλο βαθμό από του στόματος και κατανέμονται σε μικρό βαθμό στους ιστούς εξαι-

τίας του μεγάλου ποσοστού δέσμευσής τους από τις πρωτεΐνες (π.χ. λευκωματινή). Έχουν ελάχιστο ηπατικό μεταβολισμό και αποβάλλονται από τους νεφρούς είτε με σπειραματική διήθηση ή με σωληναριακή έκκριση¹⁴.

Πίνακας 1. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα*

Παράγωγα σαλικυλικού οξέος

(Καρβοξυλικά οξέα)

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, Διφλουνιζάλη

Παράγωγα οξεϊκού οξέος

Ινδομεθακίνη, Ασμετασίνη, Ετοδολάκη, Δικλοφενάκη, Τολμετίνη, Σουλινδάκη

Παράγωγα προπιονικού οξέος

Φαινοπροφαίνη, Φλουρβιπροφαίνη, Ιβουπροφαίνη, Κετοπροφαίνη, Ναπροξένη, Θειοπροφαινικό οξύ,

Παράγωγα ανθρανιλικού οξέος

(Φαιναμάτες)

Μεφαιναμικό οξύ, Τολφαιναμικό οξύ

Παράγωγα ενολικού οξέος (Οξικάμες)

Πιροξικάμη, Μελοξικάμη, Τενοξικάμη, Φαινυλβουταζόνη

Αλκανόνες

Ναβουμετόνη

Εκλεκτικοί αναστολείς COX-2

Νιμεσουλίδη, Σελεκοξίμπη, Ροφεκοξίμπη

Άλλα ΜΣΑΦ

Νιφλουμικό οξύ, Αζαπροπαζόνη,

Διακετυλρεΐνη

* Βασισμένος στο The pharmacological basis of therapeutics² και στο Εθνικό Συνταγολόγιο¹³.

Τα περισσότερα ΜΣΑΦ προκαλούν αντιστρεπτή αναστολή της COX, επομένως η διάρκεια δράσης τους καθορίζεται από τη φαρμακοκινητική τους. Εξάιρεση αποτελεί η ασπιρίνη η οποία προκαλεί μη αντιστρεπτή αναστολή της COX, επομένως η διάρκεια δράσης της εξαρτάται από το ρυθμό σύνθεσης της COX. Τα ΜΣΑΦ έτσι χωρίζονται σε αυτά με βραχύ χρόνο ημιζωής (<6 ώρες) και σε αυτά με μακρό χρόνο ημιζωής (>10 ώρες). Ένα

σημαντικό φαρμακοκινητικό πλεονέκτημα των ΜΣΑΦ, το οποίο οφείλεται στο ότι είναι οργανικά οξέα, είναι η ιδιότητά τους να συσσωρεύονται στις φλεγμονώδεις εστίες².

H ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΜΣΑΦ

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη θεωρούνται σαν σχετικά ήπια αναλγητικά αλλά αυτό δεν είναι απόλυτο. Η αναλγητική δράση ενός φαρμάκου πρέπει να εκτιμάται με βάση όχι μόνο την ένταση αλλά και το είδος του πόνου. Τα ΜΣΑΦ σε ορισμένες περιπτώσεις (όπως π.χ. σε μετεγχειρητικό πόνο) μπορεί να έχουν αναλγητική δράση ανώτερη και των οπιοειδών. Τα ΜΣΑΦ φαίνεται ότι ασκούν ιδιαίτερη αναλγητική δράση σε περιπτώσεις στις οποίες ο πόνος συνδέεται με την ύπαρξη φλεγμονής. Ο πόνος στις περιπτώσεις αυτές οφείλεται πιθανώς σε τοπική διέγερση των ινών του πόνου και αυξημένη ευαισθησία στον πόνο (υπεραλγησία) η οποία εν μέρει προκύπτει από αυξημένη διεγερσιμότητα κεντρικών νευρώνων στο νωτιαίο μυελό.

Η αναλγητική δράση των ΜΣΑΦ είναι βασικά περιφερική και οφείλεται στην αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών στην εστία της φλεγμονής και του πόνου. Οι προσταγλανδίνες δεν προκαλούν πόνο άμεσα αλλά ευαισθητοποιούν τις απολήξεις των νευρικών ινών του πόνου στη δράση άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών (βραδυκίνηνη, ισταμίνη, 5 υδροξυτρυπταμίνη) ενισχύοντας έτσι το βασικό μήνυμα του πόνου. Η ευαισθητοποίηση προκαλείται κυρίως από τις προσταγλανδίνες E και G. Ένας άλλος μηχανισμός αναλγητικής δράσης των ΜΣΑΦ είναι άμεση δράση στους νευρώνες (κεντρικούς και περιφερικούς) με μείωση της ικανότητας αντίληψης του πόνου¹⁵.

Η αναλγητική δράση ενός συγκεκριμένου ΜΣΑΦ ποικίλει από άτομο σε άτομο. Έτσι ενώ σε επίπεδο πληθυσμού η αναλγητική δράση όλων των ΜΣΑΦ είναι περίπου η ίδια, σε ατομικό επίπεδο υπάρχουν μεγάλες διαφορές. Στην κλινική πράξη αυτό σημαίνει ότι η έλλειψη αναλγητικής ανταπόκρισης σε ένα ΜΣΑΦ δεν προδικάζει το ίδιο για άλλα ΜΣΑΦ. Ορισμένοι ασθενείς ανταποκρίνονται καλύτερα σε ένα φάρμακο και δεν ανταποκρίνονται σε άλλο¹⁶. Οι τυχόν διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ διαφόρων ΜΣΑΦ φαίνεται ότι οφείλονται περισσότερο στη χρησιμοποιούμενη δοσολογία παρά στις ιδιότητες του κάθε φαρμάκου. Μία μελέτη που συνέκρινε δικλοφενάκη, ινδομεθακίνη και πιροξικάμη έδειξε ότι υπήρχαν μεγάλες διαφορές στη βιοδιαθεσιμότητα και τον μεταβολισμό μεταξύ ασθενών και υποδείκνυε ότι αυτές ήταν η αιτία της διαφοράς στην αναλγητική δράση ενός συγκεκριμένου φαρμάκου μεταξύ των ασθενών¹⁷. Για τους παραπάνω λόγους υποστηρίζεται ότι είναι απαραίτητη η ύπαρξη 10-15 διαφορετικών ΜΣΑΦ ώστε να υπάρχουν αρκετές εναλλακτικές λύσεις σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται¹⁸.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Τα ΜΣΑΦ είναι μια κατηγορία φαρμάκων με σχετικά συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες. Για παράδειγμα η αντιμετώπιση των γαστρεντερικών παρενεργειών των ΜΣΑΦ αύξησε κατά 50% το κόστος θεραπείας ασθενών με αρθρίτιδα σύμφωνα με δεδομένα του Medicaid για την περίοδο 1981-1983¹⁹. Επίσης έχει υπολογισθεί ότι 5-7% των εισαγωγών σε νοσοκομείο οφείλονται σε παρενέργειες φαρμάκων και από αυτές το 30% αντιπροσωπεύει εισαγωγές εξαιτίας ανεπι-

θύμητων ενεργειών ΜΣΑΦ²⁰.

Ο εξαιρετικά μεγάλος αριθμός ασθενών οι οποίοι χρησιμοποιούν ΜΣΑΦ σε συνδυασμό με το γεγονός ότι πολλοί από αυτούς είναι υπερήλικες οδηγεί στη αύξηση του αριθμού των επεισοδίων ανεπιθύμητων ενεργειών από ΜΣΑΦ²¹. Οι υπερήλικες εμφανίζουν κατά κανόνα μειωμένη συγκέντρωση λευκωματίνης στο αίμα με αποτέλεσμα υψηλότερο ελεύθερο κλάσμα ΜΣΑΦ στο αίμα γεγονός που με τη σειρά του οδηγεί σε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα αλλά και σε συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ αφορούν το πεπτικό σύστημα, τους νεφρούς, το καρδιαγγειακό σύστημα, το ήπαρ, τους νεφρούς, το δέρμα, το κεντρικό νευρικό σύστημα και το αίμα. Οι συχνότερες είναι αυτές από το πεπτικό σύστημα, το δέρμα και το κεντρικό νευρικό σύστημα αν και από κλινικής απόψεως σημαντικότερες είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το πεπτικό, τους νεφρούς, το αίμα και το ήπαρ. Είναι αξιοσημείωτο ωστόσο ότι σε σχετική μελέτη ενώ το 72% των ιατρών ενημέρωνε τους ασθενείς για τις παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα, μόνο το 15% ανέφερε τις υπόλοιπες ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ²².

Ένα συνηθισμένο ερώτημα είναι το αν κάποια ΜΣΑΦ είναι περισσότερο τοξικά από άλλα. Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ σχετίζονται με την ικανότητά τους να αναστέλλουν τη δράση της COX. Έτσι είναι δύσκολο να πει κανείς ποιο ΜΣΑΦ είναι ασφαλέστερο. Θεωρείται ότι τα ΜΣΑΦ που αναστέλλουν ασθενώς την COX έχουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο επίσης σημαντικός παράγοντας είναι η δόση του ΜΣΑΦ, μια και η συ-

χνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών για ένα δεδομένο ΜΣΑΦ συσχετίζεται με τη δοσολογία του φαρμάκου. Μια ανασκόπηση 2.700 περίπου ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξε ότι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανιζόταν με την ινδομεθακίνη, την τολμετίνη, και το μεκλοφαιναμικό ενώ λιγότερο τοξικά ήταν τα εντεροδιαλυτά σκευάσματα της ασπιρίνης και η ιβουπροφένη²³.

Για την πρόληψη της τοξικότητας των ΜΣΑΦ είναι σημαντική η σωστή εκτίμηση των διαφόρων παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο τοξικότητας (π.χ. προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία), η χορήγηση της μικρότερης δυνατής δόσης, η αποφυγή συγχορήγησης φαρμάκων που εμφανίζουν τοξικότητα κοινή με τα ΜΣΑΦ καθώς και η χρήση μέτρων πρόληψης όπως η καλή ενυδάτωση για την αποφυγή της νεφροτοξικότητας και η χορήγηση φαρμάκων όπως π.χ. οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων για την μείωση της τοξικότητας από το πεπτικό σύστημα.

Πεπτικό σύστημα

Το μεγαλύτερο μέρος των ανεπιθύμητων ενεργειών των ΜΣΑΦ αφορά το πεπτικό σύστημα. Κυρίως προσβάλλονται ο στόμαχος και το δωδεκαδάκτυλο αν και τα ΜΣΑΦ έχουν τοξική δράση και στο λεπτό και το παχύ έντερο. Η τοξική δράση των ΜΣΑΦ είναι τοπική και συστηματική. Τα ΜΣΑΦ επειδή είναι οξέα, ιονίζονται στο ουδέτερο περιβάλλον του γαστρεντερικού βλεννογόνου και παγιδεύονται στα επιθηλιακά κύτταρα προκαλώντας τοπική βλάβη. Ωστόσο η τοξικότητα των ΜΣΑΦ στο ανώτερο πεπτικό οφείλεται κυρίως στη συστηματική δράση των φαρμάκων αυτών, μέσω της αναστολής της σύνθεσης της COX του γαστρεντερικού βλεννογόνου. Για το

λόγο αυτό ακόμα και η παρεντερική χορήγηση ΜΣΑΦ προκαλεί τοξικότητα.

Ο υγιής γαστροδωδεκαδακτυλικός βλεννογόνος, χρησιμοποιώντας κυρίως την COX-1, συνθέτει προσταγλανδίνες με βλεννοπροστατευτική δράση όπως η E2 (PGE2). Η δράση των προσταγλανδινών αυτών συνιστάται στα εξής: διέγερση της έκκρισης γλυκοπρωτεϊνών από τα κύτταρα του βλεννογόνου, αύξηση της έκκρισης διττανθρακικών, αύξηση της αιματικής ροής και της παροχής οξυγόνου στα κύτταρα του βλεννογόνου, επιτάχυνση της ανακύκλωσης των επιθηλιακών κυττάρων και της ικανότητας του βλεννογόνου να αποκαθιστά βλάβες. Με τους μηχανισμούς αυτούς δημιουργείται μια αλκαλική υδατική στοιβάδα πάνω από το γαστρικό βλεννογόνο η οποία τον προστατεύει από τη δράση του γαστρικού οξέος. Οι προσταγλανδίνες δεν φαίνεται να έχουν κλινικά σημαντική δράση στην έκκριση του γαστρικού οξέος. Τα ΜΣΑΦ αναστέλλοντας τη δράση της COX-1 καταλύουν τους παραπάνω προστατευτικούς μηχανισμούς, οδηγώντας σε βλάβη του βλεννογόνου, η οποία καταλήγει σε σχηματισμό ελκών στο στόμαχο ή στο δωδεκαδάκτυλο και στις αντίστοιχες επιπλοκές (αιμορραγία, διάτρηση).

Η βλάβη του βλεννογόνου από τα ΜΣΑΦ αρχίζει σαν λειτουργική διαταραχή του βλεννογόνιου φραγμού, συνεχίζεται σαν μικροσκοπική βλάβη του βλεννογόνου και καταλήγει σε ενδοσκοπικά ορατή βλάβη. Οι μακροσκοπικές βλάβες περιλαμβάνουν την ερυθρότητα, το οίδημα, τις υπενδοθηλιακές αιμορραγίες, τις διαβρώσεις και τα έλκη, αλλά μόνο οι διαβρώσεις και τα έλκη έχουν κλινική σημασία. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι δεν υπάρχει καλή συσχέ-

τιση μεταξύ δυσπεπτικών ενοχλημάτων και ελκοδιαβρωτικών βλαβών του ανωτέρου πεπτικού μετά από χρήση ΜΣΑΦ. Έτσι πολλοί ασθενείς εμφανίζουν έντονα δυσπεπτικά ενοχλήματα χωρίς όμως μακροσκοπικές βλάβες και αντίστροφα άλλοι ασθενείς παρουσιάζουν σημαντικές επιπλοκές όπως η αιμορραγία χωρίς κανένα προειδοποιητικό δυσπεπτικό ενόχλημα.

Η βλάβη του βλεννογόνου μπορεί να συμβεί και με πολύ μικρές δόσεις ΜΣΑΦ αφού η αναστολή της COX-1 συμβαίνει και με χαμηλές δόσεις, αλλά η πιθανότητα τοξικότητας αυξάνει όσο αυξάνει η δόση των ΜΣΑΦ²⁴.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ στο λεπτό και στο παχύ έντερο περιλαμβάνουν σιδηροπενική αναιμία, υπολευκωματιναιμία, δυσασπορόφηση, ατελή ή πλήρη απόφραξη του εντέρου από διαφράγματα, διάρροια, κολίτιδα και διάτρωση του εντέρου. Τα παραπάνω συμβάματα δεν είναι σπάνια αλλά κατά κανόνα δεν προκαλούν κλινικά σημαντικά προβλήματα²⁵.

Οι παράγοντες που καθορίζουν τον κίνδυνο εμφάνισης σημαντικής τοξικότητας από το ανώτερο πεπτικό μετά από τη χρήση ΜΣΑΦ έχουν μελετηθεί καλά. Φαίνεται ότι οι σημαντικότεροι παράγοντες είναι η διάρκεια θεραπείας πάνω από μία εβδομάδα, η ηλικία άνω των 60 ετών, οι υψηλές δόσεις ΜΣΑΦ, το ιστορικό έλκους στομάχου ή δωδεκαδακτύλου, η εμφάνιση τοξικότητας σε προηγούμενη χορήγηση ΜΣΑΦ, η κατανάλωση αλκοόλ και η ταυτόχρονη λήψη κορτικοστεροειδών, αντιπηκτικών, διφωσφονικών ή άλλων ΜΣΑΦ^{26,27}. Πρέπει να σημειωθεί εδώ ο ρόλος των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) οι οποίοι φαίνεται να αυξάνουν

τον κίνδυνο γαστρεντερικής τοξικότητας των ΜΣΑΦ, πιθανώς διαταράσσοντας την αιμοστατική λειτουργία των αιμοπεταλίων²⁸.

Το είδος του ΜΣΑΦ επίσης είναι καθοριστικός παράγοντας για την εμφάνιση τοξικότητας. Ορισμένα ΜΣΑΦ εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο τοξικότητας (π.χ. πιροξικάμη) αλλά δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα σχετικά με το ποιά ΜΣΑΦ εμφανίζουν το μικρότερο κίνδυνο γαστρεντερικής τοξικότητας²⁹.

Τέλος ένας άλλος σημαντικός παράγοντας κινδύνου εμφάνισης γαστρεντερικής τοξικότητας είναι η λοίμωξη από *H. pylori*. Η λοίμωξη από *H. pylori* σε συνδυασμό με χρήση ΜΣΑΦ αυξάνει τον κίνδυνο έλκους κατά 61 φορές και τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά 6 φορές, όπως προκύπτει από μια μεγάλη μετα-ανάλυση³⁰. Σε ασθενείς με ιστορικό έλκους στομάχου ή δωδεκαδακτύλου συνιστάται έλεγχος και θεραπεία εκκρίωσης του *H. pylori* σε περίπτωση που υπάρχει, πριν αρχίσουν θεραπεία με ΜΣΑΦ, ενώ σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, χωρίς τέτοιο ιστορικό δεν είναι σαφές αν πρέπει να ακολουθείται η ίδια τακτική.

Η υψηλή συχνότητα εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών από τα ΜΣΑΦ καθιστά απαραίτητη τη λήψη προφυλακτικών μέτρων. Η χορήγηση αντιοξίνων και η χρήση εντεροδιαλυτών δισκίων ΜΣΑΦ δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματικά μέτρα. Οι αναστολείς H₂ υποδοχέων αν και είναι αποτελεσματικοί ως θεραπεία των ελκών από ΜΣΑΦ ωστόσο δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματικοί στην πρόληψη της τοξικότητας, παρόλο που ορισμένες μελέτες έδειξαν θετικά αποτελέσματα, κυρίως όσον αφορά τα έλκη δωδεκαδακτύλου³¹⁻³³. Αντίθετα η

μισοπροστόλη και οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPI) έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των ελκών από ΜΣΑΦ³³⁻³⁵. Η μισοπροστόλη είναι ένα ανάλογο της προσταγλανδίνης E το οποίο είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό στην πρόληψη των γαστροεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών των ΜΣΑΦ. Μειώνει σημαντικά τη συχνότητα των σοβαρών επιπλοκών όπως η αιμορραγία και η διάτρηση αν και εμφανίζει σχετικά συχνά διάρροια και αίσθημα κοιλιακής δυσφορίας³⁴. Η μισοπροστόλη υπερτερεί συγκριτικά με τους PPI καθώς σε σχετική μελέτη η συχνότητα ενδοσκοπικά διαπιστωμένων ελκών σε ασθενείς υπό θεραπεία με ΜΣΑΦ ήταν 7% στην ομάδα της μισοπροστόλης και 18-20% στην ομάδα της λανσαπραζόλης, αν και στην ομάδα της μισοπροστόλης υπήρχε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που διέκοπταν τη θεραπεία³³.

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 παρουσιάζουν το θεωρητικό τουλάχιστον πλεονέκτημα της μικρότερης τοξικότητας από το ανώτερο πεπτικό, αφού όπως αναφέρθηκε η προστατευτική δράση των προσταγλανδινών στο γαστροδωδεκαδακτυλικό βλεννογόνο εξαρτάται από την COX-1. Σε κλινικό επίπεδο φαίνεται ότι η μειωμένη τοξικότητα επιβεβαιώνεται από αρκετές μελέτες αν και υπάρχουν αρκετές αμφισβητήσεις σχετικά με τη μεθοδολογία της σημαντικότερη από τις μελέτες αυτές, της μελέτης CLASS^{36,37}. Ωστόσο η μακροπρόθεσμη χρήση των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2 περιορίζεται από τις καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειές τους⁶.

Νεφροί

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ

στο νεφρό προκαλούν οξεία νεφρική ανεπάρκεια, διάμεση νεφρίτιδα και νεφρωσικό σύνδρομο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τους νεφρούς είναι σχετικά συχνές και αναφέρονται μέχρι και στο 18% των ασθενών που ελάμβαναν ιβουπροφαίνη, ενώ ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ εμφανίζουν τριπλάσιο κίνδυνο οξείας νεφρικής ανεπάρκειας^{38,39}.

Σε φυσιολογικά άτομα ο ρόλος των προσταγλανδινών στη ρύθμιση της νεφρικής ροής αίματος είναι περιορισμένος αφού εκκρίνονται σε μικρές ποσότητες. Η έκκριση των προσταγλανδινών αυξάνεται σε ορισμένες όμως κατηγορίες ασθενών και συγκεκριμένα σε εκείνους που εμφανίζουν νεφρική δυσλειτουργία, παθήσεις του σπειράματος, υπερασβεστιαμία ή αυξημένη έκκριση αγγειοτασίνης και επινεφρίνης, εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας, κίρρωσης ή υπογκαιμίας. Στις καταστάσεις αυτές αυτές οι προσταγλανδίνες και κυρίως οι PGE2 και PGI2, δρουν αγγειοδιασταλτικά μειώνοντας την προ-σπειραματική αντίσταση και έτσι διατηρούν σταθερή τη νεφρική ροή αίματος. Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών και στην περίπτωση αυτή οδηγούν σε μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης, πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και οξεία νεφρική ανεπάρκεια, 3 ως 7 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να συμβεί με οποιοδήποτε ΜΣΑΦ ακόμα και με τους εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2.

Εκτός της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας τα ΜΣΑΦ μπορούν να προκαλέσουν οξεία διάμεση νεφρίτιδα και νεφρωσικό σύνδρομο⁴⁰. Ο μηχανισμός με τον οποίο συμβαίνουν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι άγνωστος. Κλι-

νικά ο ασθενής εμφανίζει αιματοουρία, πτυοουρία, πρωτεϊνουρία και κυλίνδρους στα ούρα, ενώ διαπιστώνεται και αύξηση της κρεατινίνης του ορού. Η διάμεση νεφρίτιδα κατά κανόνα είναι αναστρέψιμη αν και μπορεί να χρειαστούν αρκετές εβδομάδες γι αυτό. Το νεφρωσικό σύνδρομο κατά κανόνα συνδυάζεται με εικόνα ελαχίστων αλλοιώσεων στη βιοψία νεφρού.

Τέλος η χρόνια λήψη ΜΣΑΦ έχει συσχετισθεί με χρόνια νεφροπάθεια παρόμοια με τη νεφροπάθεια από αναλγητικά, αν και το γεγονός αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί οριστικά.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ από το καρδιαγγειακό περιλαμβάνουν την υπέρταση, την επιδείνωση προϋπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας και την αύξηση των στεφανιαίων επεισοδίων.

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υπέρταση¹⁴². Αυτό συμβαίνει με δύο μηχανισμούς: τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν τη σύνθεση αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών από τους νεφρούς και έχουν άμεση αγγειοσυσπαστική επίδραση. Η πλειοψηφία των μελετών δείχνει ότι τα ΜΣΑΦ συνήθως αυξάνουν την αρτηριακή πίεση σε άτομα με υπέρταση και δεν επιδρούν σε άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Ωστόσο μια μεγάλη μελέτη σε γυναίκες έδειξε ότι η χρόνια λήψη ΜΣΑΦ διπλασιάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης⁴³.

Η επίδραση των ΜΣΑΦ στην αρτηριακή πίεση φαίνεται ότι είναι μια κοινή τους ιδιότητα αλλά φαίνεται ότι η σουλινδάκη, η πιροξικάμη, η ιβουπροφαίνη και η ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις έχουν

τη μικρότερη επίδραση στην αρτηριακή πίεση, ενώ τη μεγαλύτερη εμφανίζουν η ινδομεθακίνη και η ναπροξένη⁴¹.

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσουν επιδείνωση προϋπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν ΜΣΑΦ εμφανίζουν 10πλάσιο κίνδυνο νοσηλείας για επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας σε σχέση με αυτούς που δεν λαμβάνουν. Ο κύριος μηχανισμός είναι η αύξηση του μεταφορτίου εξαιτίας της αγγειοσύσπασης που προκαλούν τα ΜΣΑΦ⁴⁴.

Τα ΜΣΑΦ μπορούν επίσης να μειώσουν τα ευεργετικά αποτελέσματα των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και της ασπιρίνης.

Αναφορικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο τα ευεργετικά αποτελέσματα της ασπιρίνης τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη των στεφανιαίων επεισοδίων είναι καλά τεκμηριωμένα. Ωστόσο αυτή η δράση δεν φαίνεται να υπάρχει στα άλλα ΜΣΑΦ με την πιθανή εξαίρεση της ναπροξένης. Αντίθετα οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η καρδιακή ανεπάρκεια, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η υπέρταση. Για το λόγο αυτό οι εκλεκτικοί αναστολείς COX-2 πρέπει να περιορίζεται στους ασθενείς στους οποίους δεν υπάρχει κάποια άλλη εναλλακτική θεραπεία και τότε θα πρέπει να χορηγούνται στη μικρότερη δυνατή δόση⁴⁵.

Ήπαρ

Ανεπιθύμητες ενέργειες συμβαίνουν περίπου στο 3% των ασθενών που λαμβάνουν ΜΣΑΦ. Συνήθως πρόκειται για ασυμπτωματική μικρή άνοδο των τρανσαμινασών, ενώ πολύ σπάνια προκαλεί-

ται ηπατική ανεπάρκεια⁴⁶. Σε λίγες περιπτώσεις προκαλείται χολόσταση ή μικτή βλάβη. Η ηπατοτοξικότητα μάλλον είναι χαρακτηριστικό της κατηγορίας, αν και αναφέρεται ότι είναι συχνότερη στην περίπτωση της σουλινδάκης. Η ηπατοτοξικότητα προκαλείται με ανοσολογικούς ή μεταβολικούς μηχανισμούς και είναι συνήθως ήπια και αναστρέψιμη⁴⁷.

Αναπνευστικό σύστημα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ από το αναπνευστικό είναι σπάνιες. Η πλέον αξιοσημείωτη είναι το άσθμα και τα πνευμονικά διηθήματα με ηωσινοφιλία. Το άσθμα μπορεί να συσχετίζεται με λήψη ασπιρίνης ή άλλων ΜΣΑΦ και συνήθως εκδηλώνεται με βρογχόσπασμο, ρινική καταρροή, δακρύρροια και συμπτώματολογία από το πεπτικό. Συνήθως δεν υπάρχει κνιδωτικό ή άλλο εξάνθημα. Δεν είναι αντίδραση υπερευαισθησίας αλλά οφείλεται σε εκτροπή του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος προς την παραγωγή αυξημένων ποσών λευκοτριενίων⁴⁸. Είναι σημαντικό ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 φαίνεται να στερούνται αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας.

Αίμα

Η τοξικότητα των ΜΣΑΦ στο αίμα περιλαμβάνει ουδετεροπενία και αντιαιμοπεταλιακή δράση. Η ουδετεροπενία είναι ασυνήθιστη (<1%), ενώ η αντιαιμοπεταλιακή τους δράση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που εμφανίζουν άλλους παράγοντες που επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (π.χ. ουραιμία), σε ασθενείς με προϋπάρχουσα θρομβοπενία και σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά ή άλλα αντιπηκτικά. Τα ΜΣΑΦ δεν αλληλε-

πιδρούν φαρμακευτικά με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, δηλαδή δεν επηρεάζουν το χρόνο προθρομβίνης, αλλά η συγχορήγησή τους αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών. Τέλος όσον αφορά την αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης πρέπει να τονισθεί ότι λόγω της μη αντιστρεπτής αναστολής της COX από την ασπιρίνη η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων αποκαθίσταται περίπου μία εβδομάδα μετά τη διακοπή της ασπιρίνης. Για τα άλλα ΜΣΑΦ ο χρόνος αυτός ισούται με 4-5 χρόνους ημιζωής του φαρμάκου⁴⁹.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές περιλαμβάνουν παρενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα όπως η άσηπτη μηνιγγίτιδα, η ψύχωση και οι γνωσιακές διαταραχές καθώς και δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες με συνηθέστερες τα κηλιδοβλατιδώδη ή κνιδωτικά εξανθήματα και σημαντικότερες το σύνδρομο Stevens-Johnson και την τοξική επιδερμονεκρόλυση (TEN) οι οποίες όμως συμβαίνουν σπάνια. Σημειώνεται ότι από τα ΜΣΑΦ η ομάδα των οξικαμών εμφανίζει τον υψηλότερο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης Stevens-Johnson/TEN ενώ η δικλοφαινάκη και η ιβουπροφαίνη τον χαμηλότερο από τα ΜΣΑΦ⁵⁰. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο απόλυτος κίνδυνος εμφάνισης των παραπάνω επιπλοκών των ΜΣΑΦ είναι της τάξεως του 1:100.000 κατά τις πρώτες οκτώ εβδομάδες θεραπείας.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΜΣΑΦ ΣΤΗΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

Ο πόνος στους ασθενείς με καρκίνο αποτελεί μείζον πρόβλημα, με συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση και προβληματική αντιμετώπιση, καθώς συχνά υποθεραπεύεται^{51,52}. Ο πόνος σε ογκολογικούς

ασθενείς προκαλείται ή από τον ίδιο τον όγκο (δήθηση ιστών, πίεση νεύρων) ή είναι επιπλοκή κάποιου θεραπευτικού χειρισμού (μετεγχειρητικός πόνος, μετακτινική ίνωση). Πάντα πρέπει να εξετάζεται και το ενδεχόμενο ο πόνος να μην έχει σχετίζεται με το κακόηθες νόσημα.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) διακρίνει τρία βήματα στην φαρμακολογική αντιμετώπιση του πόνου σε ασθενείς με καρκίνο⁵³:

Στο πρώτο βήμα, που αφορά ασθενείς με ήπιο πόνος χρησιμοποιούνται μη οπιούχα αναλγητικά. Στο δεύτερο βήμα, που αφορά ασθενείς με μέτριο πόνο ή ασθενείς με ήπιο πόνο που δεν ανταποκρίνονται στα φάρμακα του πρώτου βήματος, εισάγονται τα οπιούχα ή χρησιμοποιούνται συνδυασμοί. Στο τρίτο βήμα, που αφορά ασθενείς με έντονο πόνο ή ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στα αναλγητικά του δεύτερου βήματος, χρησιμοποιούνται ισχυρότερα οπιούχα ή συνδυασμοί. Σημειώνεται ότι μερικές φορές, όταν ο πόνος είναι έντονος μπορεί κανείς να ξεκινήσει ακόμα και από το τρίτο βήμα αντιμετώπισης⁵⁴.

Τα ΜΣΑΦ είναι από τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα, ή μόνα τους σε ασθενείς με ήπιο πόνο (βήμα 1) ή σε συνδυασμούς με άλλα αναλγητικά σε ασθενείς με εντονότερο πόνο. Σύμφωνα με τις οδηγίες του ΠΟΥ σε ασθενείς με ήπιο πόνο η αρχική αγωγή θα πρέπει να είναι ένα ΜΣΑΦ ή ακεταμινοφαίνη⁵³. Τα ΜΣΑΦ πρέπει να χρησιμοποιούνται σε κατάλληλη συχνότητα και επαρκή δοσολογία ώστε να καλύπτουν τις ανάγκες του ασθενούς. Παράλληλα πρέπει να υπάρχει επαγρύπνηση για τυχόν εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε ανωτέρω). Τα

πλέονεκκλήματα των ΜΣΑΦ είναι η διαθεσιμότητά τους, το γεγονός ότι αποτελούν φάρμακα με τα οποία οι ασθενείς και οι οικογένειές τους είναι εξοικειωμένοι, η ευκολία στη χορήγησή τους, η αθροιστική τους δράση όταν συνδυάζονται με οπιούχα και το σχετικά μικρό τους κόστος, τουλάχιστον για ορισμένα από αυτά.

Το κυριότερο ίσως πρόβλημα της χρήσης των ΜΣΑΦ, εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν ήδη αναφερθεί αναλυτικά, είναι το ότι χαρακτηρίζονται από αναλγητική δράση η οποία δεν μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω παρά την αύξηση της δόσης (φαινόμενο «οροφής»)⁵⁵.

Η επιλογή του κατάλληλου ΜΣΑΦ είναι ένα δύσκολο πρόβλημα. Αν και όπως αναφέρθηκε υπάρχουν πολλά ΜΣΑΦ η βιβλιογραφία όσον αφορά τη συγκριτική τους αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με καρκίνο είναι σχετικά περιορισμένη^{51,56-59}. Τα κύρια ερωτήματα που απασχολούν τη σχετική βιβλιογραφία είναι η αποτελεσματικότητα των ΜΣΑΦ σχετικά με το εικονικό φάρμακο, η συγκριτική αποτελεσματικότητα των ΜΣΑΦ, η αποτελεσματικότητα των ΜΣΑΦ σε συνδυασμό ή χωρίς οπιούχο και τέλος η κατάλληλη δοσολογία για τη μέγιστη αναλγητική τους δράση. Σε αυτά τα ερωτήματα προσπάθησε να απαντήσει μια πρόσφατη μετα-ανάλυση η οποία περιέλαβε 42 κλινικές μελέτες με 3.084 ασθενείς συνολικά, οι οποίες αναφέρονταν στη χρήση ΜΣΑΦ σε ογκολογικούς ασθενείς⁵⁸.

Τα δύο κυριότερα προβλήματα ήταν η ετερογένεια των μελετών και η μικρή τους διάρκεια. Οι μελέτες διέφεραν στα δοσολογικά σχήματα, στις οδούς χορήγησης των φαρμάκων, στον τύπο καρκί-

νου, στην αρχική ένταση του πόνου, στον τύπο του πόνου και στα καταληκτικά σημεία. Οι διαφορές αυτές ήταν τέτοιες που πρακτικά απαγόρευαν τη στατιστική μετα-ανάλυση των μελετών. Το δεύτερο πρόβλημα ήταν η μικρή διάρκεια των μελετών. Μόνο 16 από τις 42 μελέτες διήρκεσαν πάνω από μία εβδομάδα και σε καμία οι ασθενείς δεν παρακολούθηθηκαν για περισσότερο από 12 εβδομάδες⁵⁸.

Παρά τους περιορισμούς αυτούς φαίνεται ότι τα ΜΣΑΦ έχουν τεκμηριωμένη αναλγητική δράση συγκριτικά με εικονικό φάρμακο. Ορισμένες μελέτες έδειξαν κάποιες διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των ΜΣΑΦ αλλά κατά κανόνα χωρίς κλινική σημασία. Επομένως, και με δεδομένους τους περιορισμούς που αναφέρθηκαν, ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με το καταλληλότερο ΜΣΑΦ για τους ασθενείς με καρκίνο, δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν. Όσον αφορά τη σύγκριση ΜΣΑΦ με οπιούχα τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα. Αντίθετα φαίνεται ότι ο συνδυασμός ΜΣΑΦ με οπιούχα πιθανώς μειώνει τις χρησιμοποιούμενες δόσεις⁵⁸.

Στην ίδια μετα-ανάλυση εξετάστηκαν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ. Αν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν αναφερόταν σε όλες τις μελέτες φαίνεται ότι αυτές ήταν ασυνήθιστες και κατά κανόνα ελάσσονες. Ωστόσο η μικρή διάρκεια των μελετών αποτελεί και στην περίπτωση αυτή πρόβλημα, αφού πολλές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν εκδηλώνονται σε βραχυπρόθεσμη χορήγηση των ΜΣΑΦ⁵⁸.

Συμπερασματικά θα πρέπει να αναφερθεί ότι αν και δεν υπάρχουν ισχυρά τεκμήρια από κλινικές μελέτες τα

ΜΣΑΦ ενδείκνυται για την αντιμετώπιση του πόνου σε ασθενείς με καρκίνο. Πρέπει να χρησιμοποιούνται είτε σε ασθενείς με ήπιο πόνο ή σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας πόνο σε συνδυασμό με οπιούχα. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν φαίνεται να είναι υψηλή. Ωστόσο πρέπει ο κάθε ασθενής να αξιολογείται για παράγοντες κινδύνου που θα αύξαναν την πιθανότητα εμφάνισης κάποιων από τις ανεπιθύμητες ενέργειες και οι ασθενείς να παρακολουθούνται τακτικά για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες. Ιδιαίτερη σημασία έχει ο θεραπευτικός σχεδιασμός της αναλγητικής αγωγής, αν δηλαδή θα είναι βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη, αφού η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών θα είναι μεγαλύτερη στην πρώτη περίπτωση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Simon LS. NSAID: Mechanisms of action. In: Rose BD, editor. UpToDate. 13.2 ed. Wellesley, MA: UpToDate ; 2005.
2. Jackson Roberts L, Morrow JD. Analgesic, antipyretic and anti-inflammatory agents. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman and Gillman's Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 687-731.
3. Bergston S, Samuelson B. The prostaglandins. *Endavour* 1968;27:109-13.
4. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231:232-5.
5. Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
6. Topol EJ. Failing the public health - Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004;351:1707-9.
7. Vane JR, Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 1995;44:1-10.
8. Morrow JD, Jackson Roberts L. Lipid de-

- rived autacoids. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman and Gillman's Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 669-85.
9. Penrose JF. Physiology of lipid mediators (prostaglandins, leukotrienes and lipoxins) and their role in inflammation I & II. In: Rose BD, editor. UpToDate. 13.2 ed. Wellesley, MA: UpToDate; 2005.
 10. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998 Sep;12(12):1063-73.
 11. Zha S, Yegnasubramanian V, Nelson WG, Isaacs WB, De Marzo AM. Cyclooxygenases in cancer: progress and perspective. *Cancer Lett* 2004;215:1-20.
 12. Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, McDonald JJ, Stegeman RA, Pak JY, et al. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature* 1996 Dec 19;384(6610):644-8.
 13. Φάρμακα αρθροπαθειών, μυοσκελετικών παθήσεων, νόσων του συνδετικού ιστού και ορισμένων μεταβολικών νοσημάτων. Εθνικό Συνταγολόγιο. Αθήνα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκου ; 2003. p. 497-515.
 14. Verbeeck R, Blackburn J, Lowewen G. Clinical pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet* 1983;8:297-331.
 15. Konttinen YT, Kemppinen P, Segerberg M, Hukkanen M, Rees R, Santavirta S, et al. Peripheral and spinal neural mechanisms in arthritis, with particular reference to treatment of inflammation and pain. *Arthritis Rheum* 1994 Jul;37(7):965-82.
 16. Day RO, Graham GG, Williams KM, Brooks PM. Variability in response to NSAIDs. Fact or fiction? *Drugs* 1988 Dec;36(6):643-51.
 17. Brune K. Clinical relevance of nonsteroidal anti-inflammatory drug pharmacokinetics. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1987;8:18-23.
 18. Pincus T, Callahan LF. Clinical use of multiple nonsteroidal antiinflammatory drug preparations within individual rheumatology private practices. *J Rheumatol* 1989 Sep;16(9):1253-8.
 19. Bloom B. Direct medical costs of disease and gastrointestinal side effects during treatment for arthritis. *Am J Med* 1988;(Suppl 2A):20-4.
 20. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329:15-9.
 21. Weinblatt ME. Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicity: increased risk in the elderly. *Scand J Rheumatol Suppl* 1991;91:9-17.
 22. Katz JN, Daltroy LH, Brennan TA, Liang MH. Informed consent and the prescription of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1992 Nov;35(11):1257-63.
 23. Fries JF, Williams CA, Bloch DA. The relative toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1991 Nov;34(11):1353-60.
 24. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995;310:827-30.
 25. Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993;104:1832-47.
 26. Fries JF, Williams CA, Bloch DA, Michel BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models. *Am J Med* 1991;91:213-22.
 27. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115:787-96.
 28. de Abajo FJ, Rodriguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-

- control study. *BMJ* 1999;319:1106-9.
29. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769-72.
 30. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.
 31. Koch M, Dezi A, Ferrario F, Capurso I. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1996;156:2321-32.
 32. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996;334:1435-9.
 33. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ* 2004;329:948.
 34. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:241-9.
 35. Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, Kogut DG, Peacock RA, Thomson JM, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:135-40.
 36. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-55.
 37. Jóni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX-2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;324:1287-8.
 38. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 2005;45:531-9.
 39. Murray M, Brater D. Adverse effects of nonsteroidal drugs on renal function. *Ann Intern Med* 1990;112:559-60.
 40. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984 Mar 1;310(9):563-72.
 41. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993 Feb 22;153(4):477-84.
 42. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994 Aug 15;121(4):289-300.
 43. Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med* 2002 Oct 28;162(19):2204-8.
 44. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000 Mar 27;160(6):777-84.
 45. Bennett JS, Daugherty A, Herrington D, Greenland P, Roberts H, Taubert KA. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2005 Apr 5;111(13):1713-6.
 46. Rabinovitz M, Van Thiel D. Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1696-704.
 47. Rostom A, Goldkind L, Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic

- toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepato* 2005;3:489-98.
48. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:913-21.
 49. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994;330:1287-94.
 50. Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, Stern RS. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol* 2006;30:2234-40.
 51. Levy MH, Thomas AS. Management of cancer pain. *Semin Oncol* 2005;32:179-93.
 52. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, Stewart JA, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994 Mar 3;330(9):592-6.
 53. Guidelines: Cancer pain relief. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996.
 54. Prommer EE, Casciato DA. Supportive Care. In: Casciato DA, editor. *Manual of Clinical Oncology*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 103-12.
 55. Jacox A, Carr DB, Payne R. Management of Cancer Pain: Clinical Practice Guidelines Number 9. AHCPR Publication 94-0592 ed. Rockville, MD.: Agency for Health Policy and Research.; 1994.
 56. Amadio PJ, Cummings DM, Amadio PB. NSAIDs revisited: selection, monitoring, and safe use. *Postgrad Med* 1997;101:257-71.
 57. Carr DB, Goudas LC, Balk EM, Bloch R, Ioannidis JP, Lau J. Evidence report on the treatment of pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;(32):23-31.
 58. McNicol E, Strassels S, Goudas L, Lau J, Carr D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004 May 15;22(10):1975-92.
 59. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994 Dec;12(12):2756-65.