



Υπεύθυνος έκδοσης:

Α. Γεωργίου

Συντακτική Επιτροπή:

Ε. Βραχνού

Ε. Ευτυχίδου

Α. Καστρινάκη

Α. Μπαιρακτάρη

Σ. Χονδρέλη

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΟΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟΝ ΟΞΥ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΟ ΠΟΝΟ

Ειρήνη Κουρούκλη

Αναισθησιολόγος Ιπποκράτειο ΓΝΑ

Ο πόνος, σύμπτωμα που συνοδεύει μια ιστική βλάβη ή νόσο και που αν μείνει χωρίς αντιμετώπιση γίνεται χρόνιος και μετά την αποκατάσταση της ιστικής διαταραχής εξακολουθεί να αποτελεί τεράστιο πρόβλημα για τις υπηρεσίες υγείας παγκοσμίως δεδομένου ότι:

1. Στις ΗΠΑ πάνω από 106 εκατομ. άνθρωποι έχουν ανάγκη θεραπείας για μία από τις παρακάτω επώδυνες κλινικές οντότητες: καρκινικός πόνος, οσφυαλγία (LBP) και μετεγχειρητικός πόνος.
2. Η οσφυαλγία (LBP) αποτελεί μία κλινική οντότητα που αφορά το 10% του πληθυσμού¹
3. Το 2020, 60 εκατομμύρια άνθρωποι ποσοστό 18.2% θα πάσχουν από κάποιο επώδυνο σύνδρομο.

Ο πόνος, οξύ ή χρόνιος **πρέπει να αντιμετωπίζεται**. Γι' αυτό και πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες γραμμές από την επιτροπή αξιολόγησης των υπηρεσιών υγείας στις ΗΠΑ (Η Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations) προτείνουν τον πόνο ως το 5^ο ζωτικό σημείο που θα πρέπει να καταγράφεται μαζί με τη θερμοκρασία σώματος, την αρτηριακή πίεση, την καρδιακή συχνότητα και την αναπνοή. Τα ΜΣΑΦ αποτελούν τη βάση της αναλγητικής πυραμίδας για την εφαρμογή της πολυδύναμης αναλγησίας «multimodal analgesia» που στόχο

έχει τη μείωση της κατανάλωσης των οπιοειδών στην αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου αλλά και άλλων αναλγητικών παραγόντων για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου, εξασφαλίζοντας άριστη αναλγησία με λιγότερες παρενέργειες.² (πιν 1)

Η αξία της ασπιρίνης ως αναλγητικού, αντιφλεγμονώδους και αντιθρομβωτικού παράγοντα είναι γνωστή πάνω από 100 χρόνια, η γαστροτοξική της δράση όμως διαπιστώθηκε το 1938.

Τα παραδοσιακά ΜΣΑΦ που άρχισαν να εφαρμόζονται από το 1960 απέτυχαν να καλύψουν την ανάγκη για μια «ασφαλέστερη ασπιρίνη» ωστόσο αποτελούν τους πιο συχνά συνταγογραφημένους φαρμακευτικούς παράγοντες στον οξύ και στο χρόνιο πόνο καρκινικό και μη καρκινικό, καθότι η φλεγμονή αποτελεί το κύριο κλινικό και ιστοπαθολογικό γνώρισμα πολλών παθήσεων οξέων και χρόνιων.

Πως δρουν οι παράγοντες αυτοί;

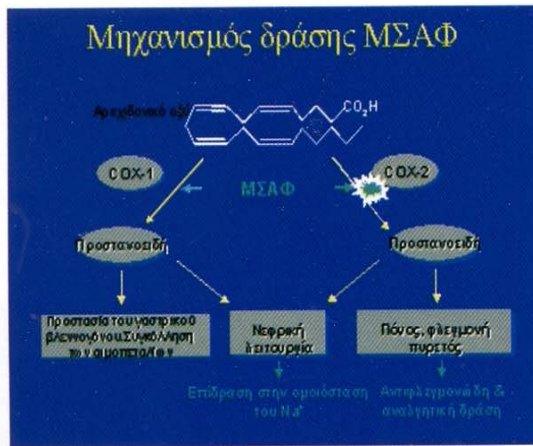
Λίγα λόγια για τη διαδικασία της φλεγμονής

Στην πρόκληση της φλεγμονής μετέχουν ποικίλοι βιολογικοί παράγοντες. Μεταξύ αυτών πρωταγωνιστικό ρόλο παίζουν τα προϊόντα του αραχιδονικού οξέος που ασκούν πολλαπλές βιολογικές δράσεις και μετέχουν ενεργά στη φλεγμονώδη εξεργασία.



Πίνακας 1

Οι **προσταγλανδίνες** αποτελούν προϊόντα του αραχιδονικού οξέος Πώς παράγονται; Με τη μεσολάβηση των δύο ισομορφών της κυκλοξυγενάσης COX-1 και COX-2 που καταλύουν τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλανδίνες και θρομβοξάνη (πίν 2).



Η COX-1 αποτελεί **δομικό** συστατικό του οργανισμού που **παράγεται** συνεχώς από τα ΑΜΠ, το ενδοθήλιο του στομάχου και τους νεφρούς. Φυσιολογικά ερεθίσματα επάγουν τη δραστηριότητα του ενζύμου με αποτέλεσμα την παραγωγή των PGE₂ και PGI₂ προσταγλανδινών, οι οποίες εμπλέκονται σε μεγάλο αριθμό προστατευτικών λειτουργιών (διατήρηση /προστασία του γαστρικού βλεννογόνου, ρύθμιση της αιμοδυναμικής των νεφρών) και της θρομβοξάνης A₂ που συντίθεται και απελευθερώνεται από τα ΑΜΠ, ευνοεί τη συσσώρευση τους.

Η παραγωγή της ισομορφής COX-2, **επάγεται** στους περισσότερους ιστούς τοπικά στα σημεία της βλάβης κατόπιν διέγερσης από φλεγμονώδεις παράγοντες. Οι προσταγλανδίνες που παράγονται με τη δράση της COX-2 σχετίζονται με τα σημεία της φλεγμονής που είναι: ερυθρήμα, οίδημα, άλγος, πυρετός. Εκτός όμως από του περιφερικούς ιστούς η COX-2 παράγεται και στους αισθητικούς νευρώνες του ΚΝΣ ως απάντηση στο φλεγμονώδες ερέθισμα. Συνεπώς η COX-2 παίζει και περιφερικό και κεντρικό ρόλο στις φλεγμονώδεις διαδικασίες του πόνου. Φυσιολογικά ανευρίσκεται σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις ή δεν ανιχνεύεται καθόλου στους περισσότερους ιστούς.

Πρόσφατες μελέτες ωστόσο αναφέρουν ότι η COX-2 εκφράζεται συνεχώς στον εγκέφαλο, τους νεφρούς και τη μήτρα..

Τα παραδοσιακά ΜΣΑΦ ασκούν αναλγητική αντιφλεγμονώδη και αντιπυρετική δράση μειώνοντας τη βιοσύνθεση των προσταγλανδινών με αναστολή και των δύο ισομορφών της κυκλοξυγενάσης με αποτέλεσμα την αναστολή του καταρράκτη των φλεγμονωδών διεργασιών που ενισχύουν και διατηρούν την αλγαισθησία, με ταυτόχρονη όμως εμφάνιση πολλών ανεπιθύμητων ενεργειών.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΜΣΑΦ

Λίγα λόγια για τη φαρμακολογία των ΜΣΑΦ.

Πρακτικά τα περισσότερα είναι παράγωγα του καρβοξυλικού οξέος και ανάλογα με τη χημική τους δομή χωρίζονται σε:

- Σαλικυλικά οξέα
- Ακετυλικά οξέα (Indocid)
- Προπιονικά οξέα (Brufen, Naprosyn)
- Ανθρακυλικά οξέα
- Ενολικά οξέα
- Μη οξείνα παράγωγα (Mesulid)

Όσον αφορά τη φαρμακοκινητική τους

- ✓ Απορροφώνται γρήγορα από το ΓΕΣ
- ✓ Τα περισσότερα μεταβολίζονται στο ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες
- ✓ Αποβάλλονται από τα ούρα

- ✓ Έχουν υψηλή σύνδεση με τις πρωτεΐνες (>90%)
- ✓ Οι χρόνοι ημιζωής τους διαφέρουν.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Η γαστροτοξικότητά τους, οι αιμορραγικές επιπλοκές και η επιβάρυνση των νεφρών αποτελούν τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειές τους (ΑΕ). Η τοξικότητα από τη λήψη ΜΣΑΦ αποτελεί την Τρίτη αιτία θανάτου στις ΗΠΑ όπως προκύπτει από σχετική μελέτη³.

Η εμφάνισή τους σχετίζεται με τη διάρκεια της θεραπείας και την ποσότητα του λαμβανομένου φαρμάκου. Η μακράς διάρκειας θεραπεία με ΜΣΑΦ είχε ως συνέπεια την εμφάνιση:

- 20% γαστροδωδεκαδακτυλικών ελκών
- 107.000 σοβαρών αιμορραγιών πεπτικού
- 16.000 θανάτων⁴

Οι ΑΕ από το ΓΕΣ που είναι και οι συχνότερες περιορίζουν σημαντικά τη χρήση τους:

- έως 70% των χρηστών παρουσιάζουν ενοχλητικά συμπτώματα
- 3-5% των χρηστών εμφανίζουν έλκος, διάτρηση ή αιμορραγία. Ο κίνδυνος αυξάνει με τη διάρκεια της θεραπείας
- 4 στους 5 ασθενείς που εμφανίζουν έλκος, διάτρηση ή αιμορραγία παρουσιάζουν κανένα προηγούμενο σύμπτωμα⁵.

Αρκετές μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ προϋπάρχουσας βλάβης του γαστρεντερικού βλεννογόνου (διαβρώσεις, έλκη) και της εμφάνισης γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Η παρουσία τους αν και ανησυχεί τους ασθενείς δεν αποτελεί προγνωστικό δείκτη μιας σοβαρής βλάβης στο ΓΕΣ (διάτρηση, αιμορραγία).

Οι λόγοι αυτοί μας οδήγησαν στην αναζήτηση νέων ασφαλέστερων αλλά εξίσου αποτελεσματικών αναλγητικών παραγόντων που είναι οι εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοξυγενάσης-2, οι κοξίμπες (ροφεκοξίμπη, σελεκοξίμπη, ετορικοξίμπη, παρεκοξίμπη, βιλιτεκοξίμπη).

Οι παράγοντες αυτοί σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις αναστέλλουν εκλεκτικά την COX-2 χωρίς να επιδρούν στην COX-1, ασκούν έτσι σημαντική αναλγητική και αντιφλεγμονώδη δράση, ενώ ταυτόχρονα έχουν σημαντική ασφάλεια από το γαστρεντερικό σύστημα (ΓΕΣ). Η ροφεκοξίμπη και η σελεκοξίμπη παρουσιάζουν σχετική εκλεκτικότητα COX2/COX1 800:1 και 375:1 αντίστοιχα.

Η ροφεκοξίμπη είναι μέθυλο-σουλφονή έχει χρόνο ημιζωής 17 ώρες και χορηγείται peros μία φορά την ημέρα (δόση 25-50 mg).

Η σελεκοξίμπη είναι σουλφοναμίδιο έχει χρόνο ημιζωής 11 ώρες, αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδες και χορηγείται peros μία ή δύο φορές την ημέρα. (δόση 200-400mg)

Η ετορικοξίμπη (νέα κοξίμπη) παρουσιάζει μεγαλύτερη εκλεκτικότητα στην αναστολή της κυκλοξυγενάσης-2 συγκριτικά με τις άλλες κοξίμπες (323, έναντι 267 για τη rofecoxib, 61 για τη valdecoxib και 30 για τη celecoxib αντίστοιχα⁶) έχει χρόνο ημιζωής 22 ώρες, χορηγείται peros μία φορά την ημέρα η δε βιοδιαθεσιμότητά της είναι 100% (δόση 60-90-120 mg).

Η parecoxib sodium, χορηγείται παρεντερικά (ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια) είναι η πρόδρομη υδατοδιαλυτή ουσία που υφίσταται ταχεία και πλήρη βιομετατροπή σε valdecoxib που είναι ισχυρός COX-2 αναστολέας επίσης.

Τέλος κυκλοφόρησε πρόσφατα και η valdecoxib που χορηγείται peros σε δισκία τω 10 και 20 mg και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην οστεοαρθρίτιδα και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 8-11 ώρες, αντενδείκνυται σε ασθενείς με αλλεργία στις σουλφοναμίδες.

Όλες οι κοξίμπες μεταβολίζονται στο ήπαρ. Επομένως απαιτείται μείωση των δόσεων σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Ενδείξεις χορήγησης

- Οξύς πόνος (οσφυαλγία, δυσμηνόρροια, μετεγχειρητικός πόνος)
- Χρόνιος μη καρκινώδης πόνος (οστεοαρθρίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ουρική αρθρίτιδα,)
- Χρόνιος καρκινώδης πόνος
- Νόσος Alzheimer
- Ca μαστού, Ca παχέος εντέρου

Μέχρι το 2000 η παρακεταμόλη αποτελούσε τη θεραπεία πρώτης γραμμής για την οστεοαρθρίτιδα σύμφωνα με την ACR (American College of Rheumatologists), με την εισαγωγή όμως των COX-2 αναστολέων και την ασφάλεια που εγγυώνται στο ΓΕΣ οι παράγοντες αυτοί εφαρμόζονται ευρέως σε πολλές χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις με άριστα αποτελέσματα. Σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα στο γόνατο η rofecoxib στα 25 mg υπερέχει σε σχέση με την παρακεταμόλη σε δόση 4 gr/d και τη celecoxib 200 mg σε ομάδα 500 ασθενών⁷ επιπλέον δε ήταν πολύ καλά ανεκτή για διάστημα 6 εβδομάδων μέχρι και 1 χρόνο⁸.

Τα ΜΣΑΦ από το 1986 συστήνονται από την Π.Ο.Υ. (WHO) και για τα τρία επίπεδα της αναλγητικής κλίμακας που αφορά την αντιμετώπιση του καρκινώδους πόνου. Πολλές φορές ο καρκινώδης πόνος α) πυροδοτείται την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών από τον όγκο ή β) προέρχεται από δευτεροπαθείς μεταστάσεις στα οστά και οφείλεται στην απελευθέρωση προσταγλανδινών από τον όγκο⁹. Οι σύγχρονες τάσεις είναι η αντικατάστασή τους από τους COX-2 αναστολείς, όπου λόγω της πρόσφατης εφαρμογής τους στην κλινική πράξη τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητά τους στους καρκινώδεις είναι περιορισμένα.

Το κύριο πλεονέκτημα των κοξίμπων είναι η ασφάλεια στο ΓΕΣ όπως προαναφέρθηκε. Στις δύο μεγάλες μελέτες αξιολόγησης της ασφάλειας της celecoxib και της ροφεκοξίμπης στο ΓΕΣ CLASS & VIGOR με 7.968 και 8000 ασθενείς αντίστοιχα αποδείχθηκε παρόμοια επίπτωση έλκους με το εικονικό φάρμακο και μειωμένη συγκριτικά με τη δικλοφενάκη, την ιβουπροφένη και τη ναπροξένη¹⁰.

Η rofecoxib σε δόση 250 mg/d (20 φορές πάνω από τη συνιστώμενη δόση για οστεοαρθρίτιδα) σχετίζεται με στατιστικά σημαντικά μικρότερη συχνότητα ($p < 0.001$) εμφάνισης γαστρικών βλαβών σε σχέση με την ιβουπροφένη 2.4 gr/d και την ασπιρίνη 2.6 gr >7 ημέρες και παρόμοιες με το εικονικό φάρμακο¹¹.

Και σε άλλη μελέτη των Hawkey et al¹² η συχνότητα εμφάνισης έλκους δεκαδικτύλου ήταν σημαντικά μικρότερη για τους ασθενείς που έλαβαν ροφεκοξίμπη 25 και 50 mg συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν ιβουπροφένη. Και κατά συνέπεια η συχνότητα διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη για ασθενείς που έλαβαν ιβουπροφένη vs ροφεκοξίμπη και εικονικό φάρμακο¹³.

Μελέτες σε εθελοντές έχουν αποδείξει ότι η ροφεκοξίμπη δεν επηρεάζει τη συσσώρευση των ΑΜΠ.¹⁴

Προεγχειρητική χορήγηση ροφεκοξίμπης για 3 ημέρες δεν αύξησε τη συχνότητα της περιεγχειρητικής αιμορραγίας και δεν αύξησε το INR σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική γόνατος¹⁵.

Μία ή επαναλαμβανόμενες δόσεις celecoxib σε υπερθεραπευτικές δόσεις >1200 mg /d δεν είχε καμία επίπτωση στη συσσώρευση των ΑΜΠ και στο χρόνο ροής.

Στη μεγάλη μελέτη της VIGOR (8000 ασθενείς) φάνηκε ότι η χορήγηση υπερθεραπευτικής δόσης ροφεκοξίμπης (250 mg) για διάστημα 9 μηνών σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα συνοδεύτηκε από σημαντικά μικρότερο αριθμό επιπλοκών από το ΓΕΣ συγκριτικά με τη ναπροξένη ταυτόχρονα όμως συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό θρομβωτικών επεισοδίων¹⁰. Σε άλλη μελέτη¹⁶ η rofecoxib δεν υπερέχει στην πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων σε σχέση με το εικονικό

φάρμακο ή με άλλο ΜΣΑΦ εκτός της ναπροξένης.

Το ερώτημα που τίθεται είναι πώς θα αντιμετωπιστούν οι ασθενείς που πάσχουν από καρδιαγγειακή και χρόνια φλεγμονώδη νόσο ταυτόχρονα (οστεοαρθρίτιδα ή ρευματοειδή αρθρίτιδα). Οι ασθενείς αυτοί, εκτός του ΜΣΑΦ ή της κοξίμπης που λαμβάνουν, λόγω του υψηλού κινδύνου εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων θα πρέπει να λαμβάνουν και χαμηλή δόση ασπιρίνης ως ισχυρού αντιαιμοπεταλικού παράγοντα. Τι συμβαίνει όμως με τις επιπλοκές από το γαστρεντερικό; Η προτεινόμενη στρατηγική έχει ως εξής¹⁷:

- Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου για την εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων (<1% ανά έτος) δεν συγχρησιμοποιείται ασπιρίνη
- Σε ασθενείς με ενδιάμεσο κίνδυνο για την εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων (1-3% ανά έτος) συνιστάται η συγχρησιμοποίηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης και χορήγηση γαστροπροστασίας για την ομάδα αυξημένου κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών από το ΓΕΣ.
- Στην ομάδα των ασθενών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων (>3% ανά έτος) είναι επιτακτική η ανάγκη συγχρησιμοποίησης ασπιρίνης με κοξίμπης διότι έχει αποδειχθεί σε μελέτες ότι η ιβουπροφένη και άλλα ΜΣΑΦ ανταγωνίζονται την αναστολή της συγκόλλησης των ΑΜΠ που προκαλεί η ασπιρίνη¹⁸ ενώ αντίθετα τέτοια φαρμακευτική αλληλεπίδραση δεν έχει παρατηρηθεί με τη συγχρησιμοποίηση ροφεκοξίμπης-ασπιρίνης.

Όσον αφορά την επίδραση των κοξίμπων στη νεφρική λειτουργία μετα-ανάλυση 14 μελετών που περιελάμβανε 9666 ασθενείς κατέληξε ότι οι παρενέργειες από τους νεφρούς ήταν σημαντικά ψηλότερες για την ομάδα που έλαβε celecoxib ή ΜΣΑΦ σε σχέση με το εικονικό φάρμακο^{19,20}.

Προσοχή επίσης χρειάζεται στη χορήγηση των κοξίμπων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και υπέρταση δεδομένου ότι μπορεί να επιδεινώσουν το οίδημα και την συνυπάρχουσα υπέρταση²¹.

Η νόσος Alzheimer αποτελεί έναν άλλο δυνητικό στόχο των κοξίμπων δεδομένου ότι η νόσος χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη εξεργασία στον εγκέφαλο που επίσης σχετίζεται με αυξημένη έκφραση της COX-2 και επιδημιολογικές μελέτες συσχετίζουν την καθυστέρηση εκδήλωσης της νόσου ή τη βραδεία εξέλιξή της με τη χρήση ΜΣΑΦ.²²

Αξιοσημείωτο ενδιαφέρον παρουσιάζει η πιθανότητα οι κοξίμπης να καθυστερούν ή να εμποδίζουν την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου και του μαστού²³.

Άλλες μελέτες δε καταλήγουν ότι οι αναστολείς της COX-2 δυνατόν να βελτιώνουν την απάντηση κακοηθών όγκων στην ακτινοθεραπεία, χωρίς ιδιαίτερη αύξηση των παρενεργειών της ακτινοθεραπείας. Οι αναστολείς της COX-2 και η ακτινοθεραπεία αλληλεπιδρούν με διάφορους μηχανισμούς με κύριο αποτέλεσμα την αυξημένη κυτταρική καταστροφή²⁴.

Πρόσφατα κυκλοφόρησε ένας νέος ισχυρός COX-2 αναστολέας που μπορεί να χορηγηθεί παρεντερικά (ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια) η παρεκοξίμπη (parecoxib sodium-DYNASTAT). Πρόκειται για υδατοδιαλυτή πρόδρομη ουσία η οποία υφίσταται γρήγορη και πλήρη βιομετατροπή σε βαλντεκοξίμπη η οποία είναι ισχυρός COX-2 αναστολέας επίσης. Η δόση της βαλντεκοξίμπης που απαιτείται για να αναστείλει κατά 50% τη δραστηριότητα της COX-2 είναι 0.005μmol/L ενώ για την αναστολή της COX-1, 140 μmol/L²⁵.

Σε τυχαίοποιημένες διπλές τυφλές παράλληλες μελέτες σε σύνολο 457 ασθενών φάνηκε η ισχυρή αναλγητική δράση της παρεκοξίμπης σε μέτριο και σοβαρό μετεγχειρητικό πόνο σε στοματικές, γυναικολογικές και ορθοπαιδικές επεμβάσεις.

Ενδοφλέβια χορήγηση 20 ή 40 mg παρεκοξίμπης ήταν αποτελεσματικότερα του εικονικού φαρμάκου και εξίσου αποτελεσματικά με την ενδοφλέβια χορήγηση 30 mg κετορολόλης σε ασθενείς (n=202) που

υποβλήθηκαν σε επέμβαση υστερεκτομής²⁶.

Σε μείζονες γυναικολογικές επεμβάσεις με τη λήψη 20 και 40 mg παρεκοξίμης μειώθηκε σημαντικά η κατανάλωση μορφίνης με PCA (ελεγχόμενη από τον ασθενή) στις 12 ώρες και 24 ώρες, συγκριτικά με τη λήψη εικονικού φαρμάκου. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο δόσεων της παρεκοξίμης.

Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου και έλαβαν 20 ή 40 mg παρεκοξίμης μείωσαν σημαντικά την κατανάλωση μορφίνης σε 24 και 36 ώρες συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο²⁷.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που συνοδεύουν τη χορήγηση των COX-2 αναστολέων είναι: πονοκέφαλος, ναυτία, αίσθημα καύσου, διάρροια, υπέρταση.

Αντενδείκνυνται:

- Σε ασθενείς με ενεργό έλκος πεπτικού ή γαστροορραγία.
- Σε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια
- Σε με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια.
- Σε ασθενείς με γνωστή αλλεργία στα ΜΣΑΦ
- Σε ασθενείς με γνωστή αλλεργία στις σουλφοναμίδες. (αφορά τη σελεκοξίμη, παρεκοξίμη, βαλντεκοξίμη)
- Κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και στη γαλουχία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Τα ΜΣΑΦ αποτελούν τη βάση της αναλγητικής πυραμίδας για την εφαρμογή της πολυδύναμης αναλγησίας (multimodal analgesia) στον οξύ και στο χρόνιο πόνο καλοήθη και κακοήθη.
- Σε μικρές επεμβάσεις μιας ημέρας, η προεγχειρητική χορήγησή τους ελαχιστοποιεί την ανάγκη για οπιοειδή στη μετεγχειρητική περίοδο.
- Η αποτελεσματικότητά τους οφείλεται στην αναστολή της COX-2 ενώ η τοξικότητά τους οφείλεται στην αναστολή της COX-1.
- Οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους κυρίως από το ΓΕΣ περιορίζουν τη χρήση τους.
- Το πρόβλημα αυτό έρχονται να λύσουν οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 που συνδυάζουν υψηλή αποτελεσματικότητα με άριστη ασφάλεια.
- Οι COX-2 αναστολείς είναι αναλγητικοί παράγοντες με πολλές εφαρμογές.
- Το κύριο πλεονέκτημά τους είναι η ασφάλεια στο ΓΕΣ ακόμη και σε μακροχρόνια λήψη.
- Είναι αποτελεσματικές στον ήπιο και μέτριο μετεγχειρητικό πόνο χωρίς να αυξάνουν την περιεγχειρητική αιμορραγία, σε συνδυασμό δε με οπιοειδή ενδείνυνται και σε ισχυρό πόνο.
- Χρειάζεται προσοχή η χορήγησή τους σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων όπου επιβάλλεται η συγχροήγηση ασπιρίνης
- Προσοχή επίσης χρειάζονται οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση και νεφρική δυσλειτουργία των οποίων η κατάσταση μπορεί να επιβαρυνθεί.
- Μελετάται τέλος η συμβολή τους στην πρόληψη ή επιβράδυνση της εξέλιξης κάποιων μορφών καρκίνου καθώς και στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου Alzheimer.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Katz WA et al. Clin. Reumatol 2002.
2. Wilson et al. Anesthesiology April 1997 Vol 86 p 995-1004
3. Wolf et al. NEJM 1999
4. Hawkey CJ 1997.
5. NEJM June 1999.
6. EULAR Reumatology 2002 Stockholm.
7. Geba Gregory et al: Efficacy of rofecoxib, celecoxib and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. JAMA January 2, 2002-Vol 287, No 1.
8. K. Saag et al: Rofecoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Archives of Family medicine (American Medical association) Nov-Dec 2000.
9. Gary R et al: Strategies in Pain Management: New and potential indications for COX-2 Specific Inhibitors. J.P & Symp. Manag Feb., Vol 25 No 2S, 2003.
10. Bombardier et al: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. NEJM, 2000 Nov 23, 1520-1528.
11. Lanza FL et al: Specific inhibition of cyclooxygenase -2 with MK -0966 is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen. Pharm. Ther 1999;13:761-767.
12. Hawkey CJ et al: Review article: the gastrointestinal safety profile of rofecoxib, a highly selective inhibitor of cyclooxygenase-2 in humans. Aliment., Pharmacol. Ther. 2001;15:1-9.
13. Day R et al.: A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. Arch. Inter Med. 2000 ;160:1781-7.
14. Carr DB, ESRA Proceedings, 2002.
15. Mukherjee D et al: Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001;286:954-9.
16. Marvin A et al: Cardiovascular thrombotic events in controlled clinical trials of rofecoxib. Circulation 2001 Octob. 3 1-8.
17. Baigent Colin et al: Selective cyclooxygenase-2 inhibitors, aspirin and cardiovascular disease. A reappraisal. Arthritis & Rheumatism vol 48 p 12-20. Jan 2003.
18. Catella-Lawson et al: cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin: NEJM 2001, 345, 1809-17.
19. D. Craig Brater et al: Renal effects of COX -2 selective inhibitors. Amer. Journ of nephrology. Editorial review 2001;21:1-15.
20. Delyth Clemett et al: Celecoxib a review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. Drugs 2000 Apr; 59(4):957-980.
21. William H et al: Effects of Nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. Am J Cardiol 2002;89 (supl):18D-25D.
22. McGeer et al. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiological studies. Neurology 1996;47:425-2.
23. Richel et al 27 ESMO Congress 2002.
24. Milas et al Semin Radiat. Oncol 2001.
25. Susan M. Cheer et al: Parecoxib (parecoxib sodium) Drugs 2001;61(8): 1133-1141.
26. Langland F et al: A comparative analgesic efficacy study of parecoxib, a new COX-2 inhibitor in post-gynecological surgery patients. Presented in 19th Annual Scientific meeting of the American Pain Society 2000 Nov.
27. Malan TP et al: Evaluation of the opioid sparing effectiveness of parecoxib sodium, a new COX-2 specific inhibitor in the management of postoperative pain following total hip arthroplasty. J. Pain Sympt. Manag. 2001 Apr;2 Suppl.1:38.

Το ενημερωτικό δελτίο της ΕΕΠ εκδίδεται με την ευγενική χορηγία της



JANSSEN-CILAG