

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΩΝ **ΑΔΠ** ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

**ΠΑΝ. ΚΑΣΑΠΙΔΗΣ MD, PhD, AGAF, FEBGH
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ**

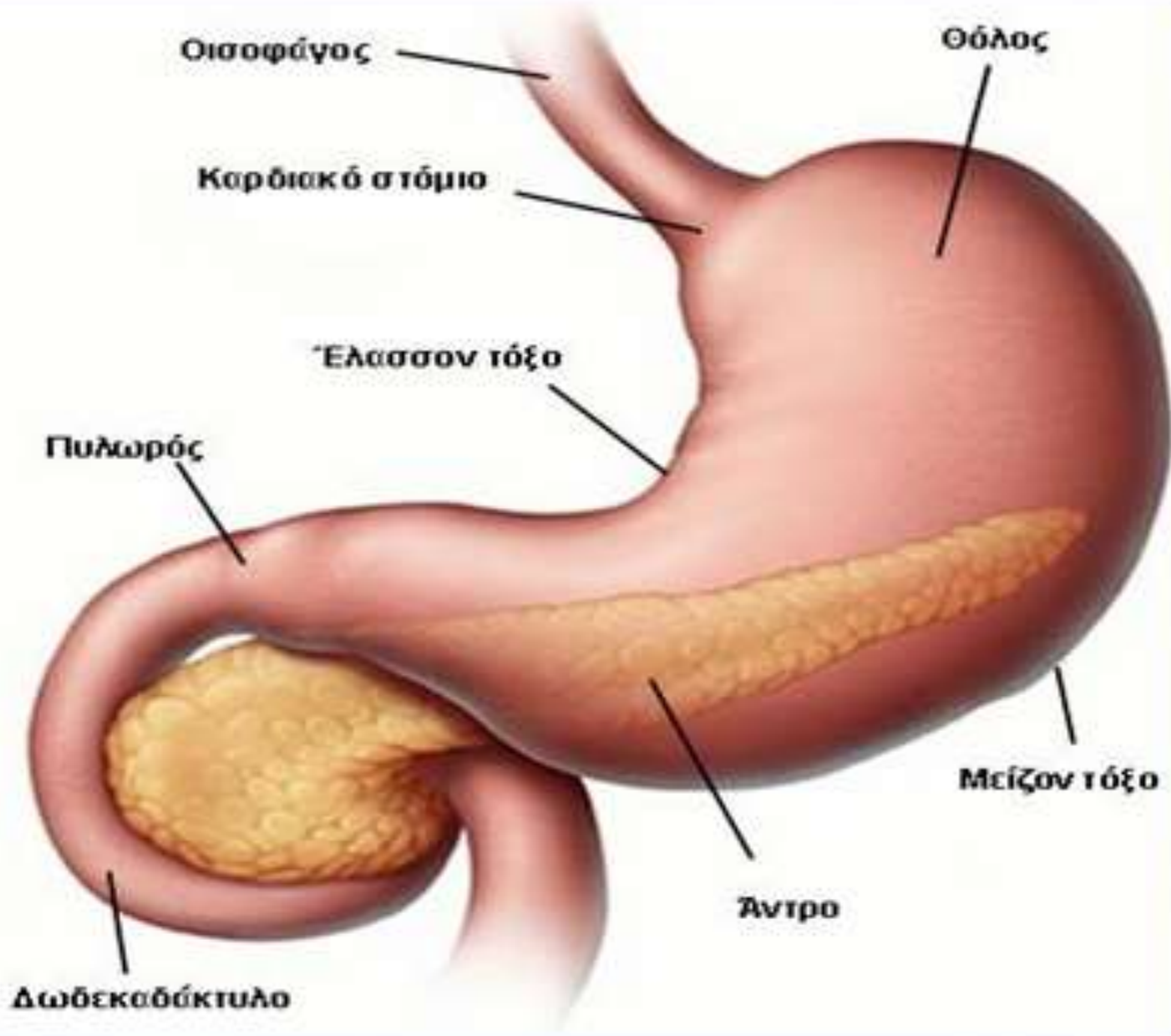
**Δ/τής ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΔΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ (ΕΠΕΓΕ)**

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Οι παρουσιάσεις στοχεύουν σε εκπαιδευτικούς σκοπούς και μόνο και δεν αντικαθιστούν την ανεξάρτητη επιστημονική κρίση

- Τιμητικές αμοιβές για ομιλία: ΒΙΑΝΕΞ
- Επιχορηγήσεις/αμοιβόμενες θέσεις εργασίας/μετοχές: Όχι



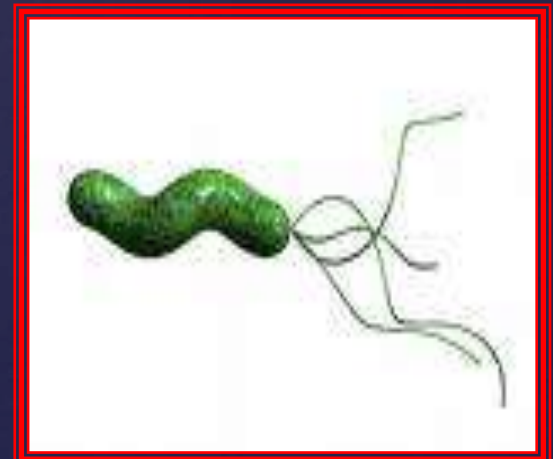
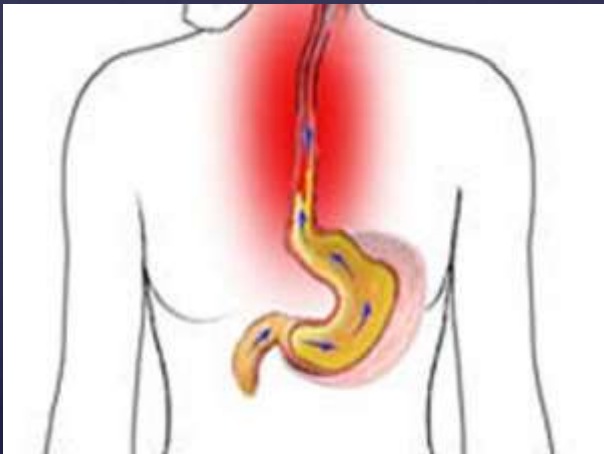
Χρειαζόμαστε τους PPIs;

ΣΥΧΝΟΤΕΡΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ

ΓΟΠΝ

Έλκος

H. pylori

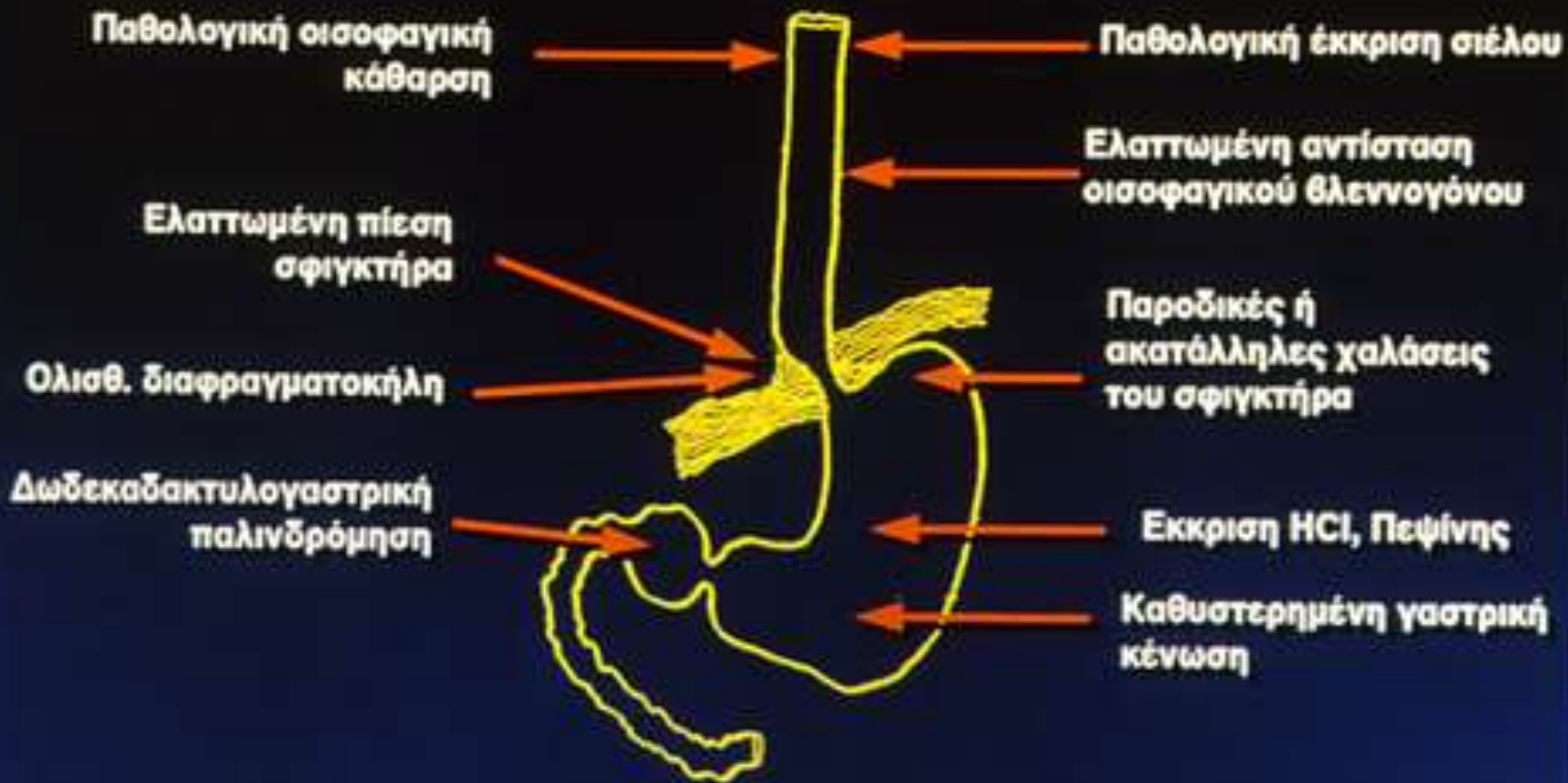


ΣΕ ΠΟΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ Η ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΩΝ ΔΑΠ ;

ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ : ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΩΝ - ΓΕΝΙΚΩΝ ΙΑΤΡΩΝ - ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΩΝ . ΙΤΑΛΙΑ - ΡΩΜΗ - ΦΕΒΡ. 2015

1. Γ Ο Π Ν - ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ BARRETT
2. ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΗ ΟΙΣΟΦΑΓΙΤΙΔΑ
3. ΕΚΡΙΖΩΣΗ Η Pylori
4. ΣΥΝΔΡΟΜΟ Zollinger - Ellison
5. ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ STRESS ULCERS
6. ΔΥΣΠΕΨΙΑ
7. ΧΟΡΗΓΗΣΗ Μ Σ Α Φ
8. ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΕΙΑΚΗ Η/ΚΑΙ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΦΑΡΜ/ΚΗ ΑΓΩΓΗ
9. ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ

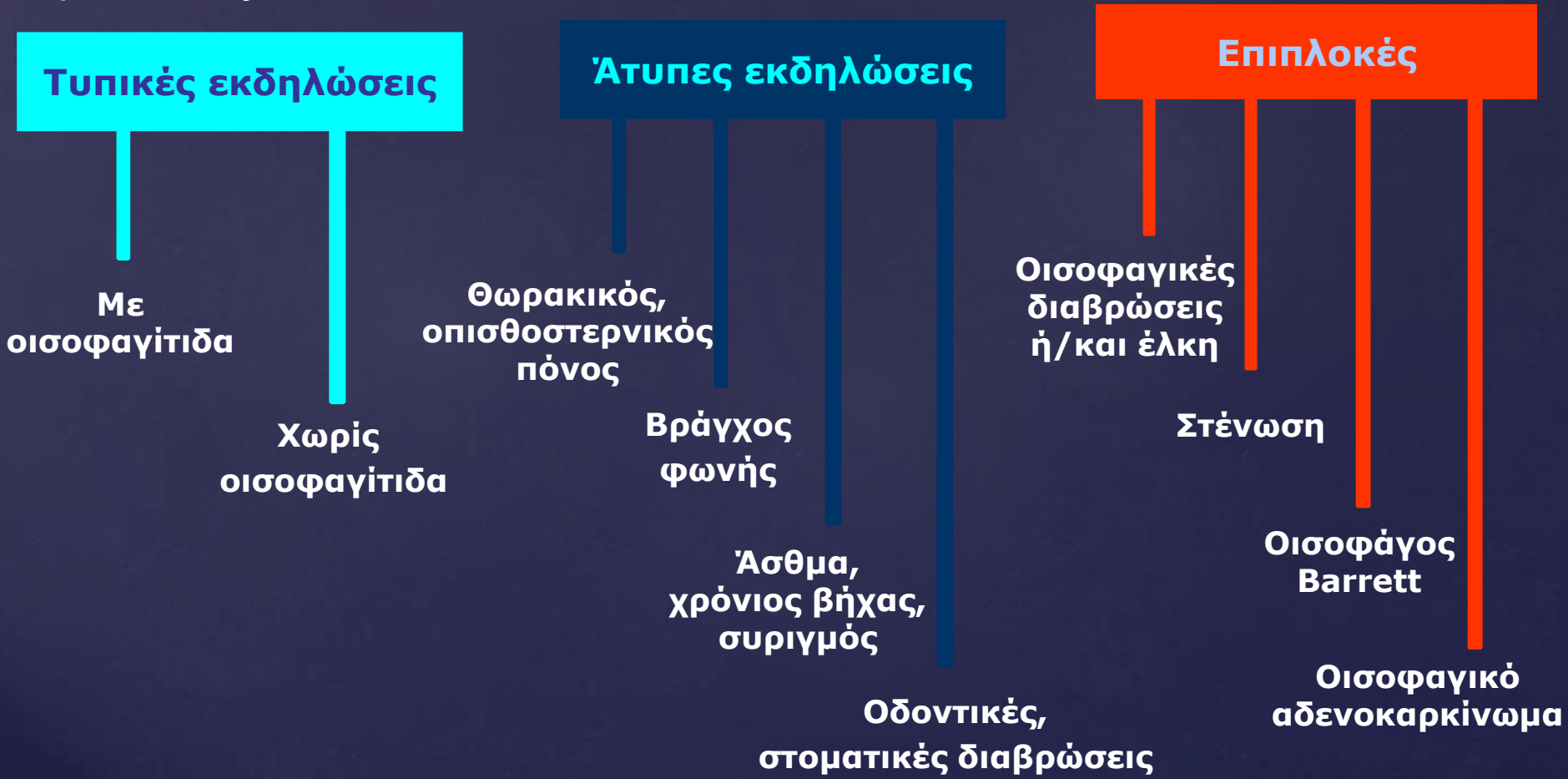
10. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ ;
11. ΚΙΡΡΩΣΗ ΗΠΑΤΟΣ ;
12. ΝΟΣΟΙ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ;
13. ΧΟΡΗΓΗΣΗ (PER OS) ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ - ΟΧΙ



Παθογενετικοί Μηχανισμοί πρόκλησης ΓΟΠΝ

ΓΟΠΝ: Κλινικές εκδηλώσεις

Η Γαστρο-Οισοφαγική Παλινδρομική Νόσος (ΓΟΠΝ) αποτελεί νοσολογική οντότητα που προκαλείται λόγω παθολογικής παλινδρόμησης γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο και εκδηλώνεται με παλινδρομικά συμπτώματα, οισοφαγίτιδα ή/και επιπλοκές.



ΓΟΠΝ

Το Πρόβλημα της Νόσου

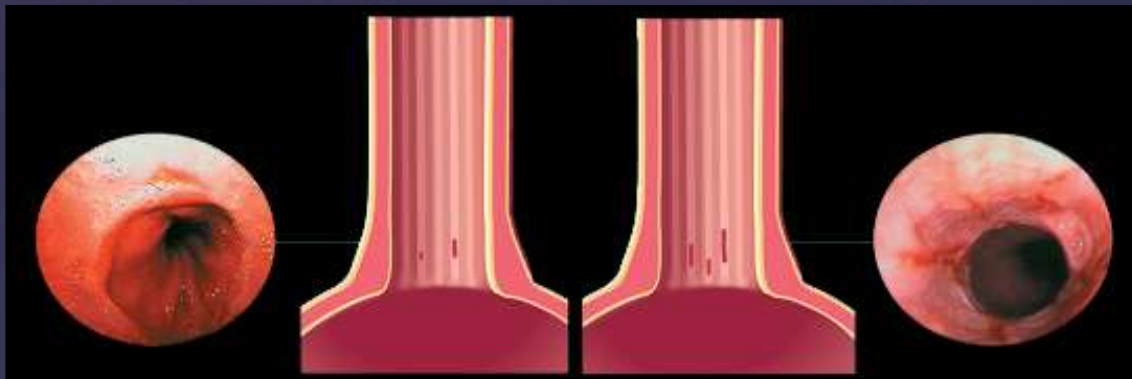
- 60 εκατομμύρια πολίτες των ΗΠΑ αισθάνονται καύσο 1 φορά τον μήνα
- 25 εκατομμύρια υποφέρουν από τον καύσο καθημερινά
- 40% συμβουλευονται οικογενειακό γιατρό
- Πάνω από το 5% της συνολικής εργασιακής απασχόλησης των οικογενειακών γιατρών

Gastroenterology 2017 Mar ; 154(4) : 706

Ταξινόμηση της οισοφαγίτιδας κατά LA

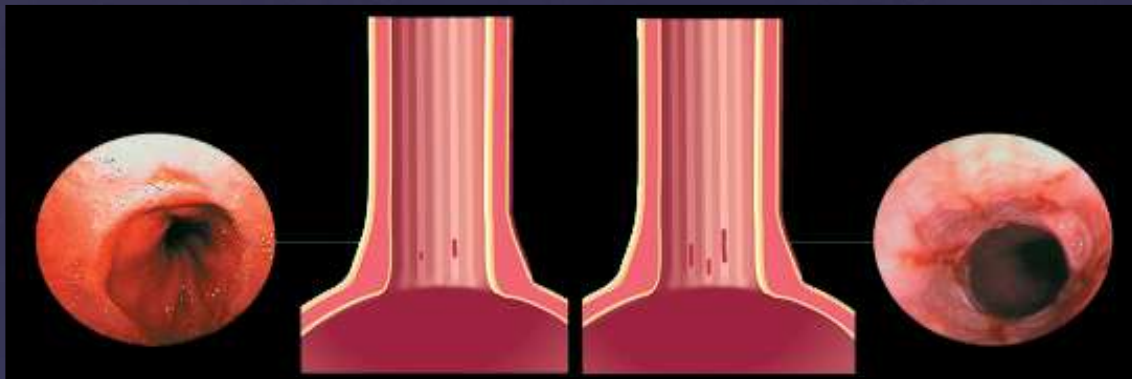
LA Βαθμός A

≥1 λύσεις της συνέχειας του βλεννογόνου ≤5 mm μήκος



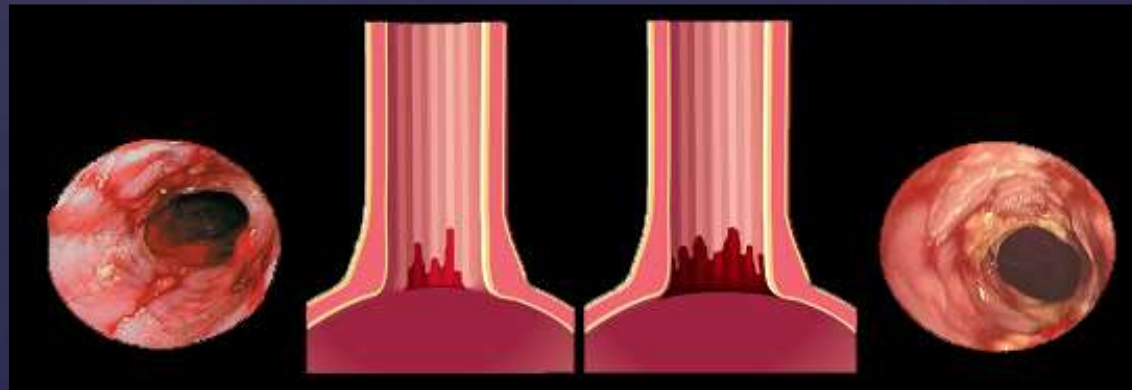
LA Βαθμός B

≥1 λύσεις της συνέχειας του βλεννογόνου >5 mm μήκος



LA Βαθμός C

≥1 λύσεις του βλεννογόνου που εκτείνονται μεταξύ των κορυφών ≥2 βλεννογονικών πτυχών και σε <75% της περιφέρειας του οισοφάγου



LA Βαθμός D

≥1 διαβρώσεις του βλεννογόνου που εκτείνονται >75% της περιφέρειας του οισοφάγου

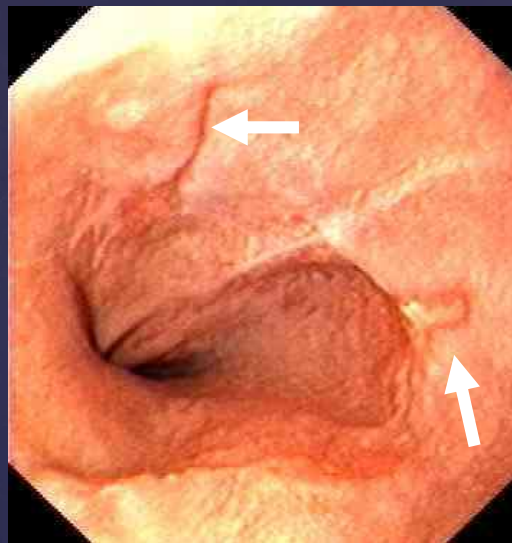
Η ενδοσκόπηση σου επιτρέπει να διαχωρίσεις 3 βασικές κατηγορίες

Lundell et al. Gut 1999



Μη διαβρωτική
ΓΟΠΝ
(NERD)

65%



Οισοφαγίτιδα

25%



Οισοφάγος Barrett
... και επιπρόσθετες
επιπλοκές

10%

Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των Συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ και των Ενδοσκοπικών Ευρημάτων



**Έλεγχος
των παλινδρομικών συμπτωμάτων
δεν συνεπάγεται και τον έλεγχο της
ΓΟΠΝ**

ΦΑΡΜΑΚΑ

Αποτελεσματικότητα

Θεραπεία

μέγιστη



ελάχιστη

PPI's (διπλή δόση)
PPI's (πλήρης δόση)
PPI's (ημίσεια δόση)
H₂RA's (υψηλή δόση)
H₂RA's (πλήρης δόση) ή
Προκινητικά
Αντιόξινα

PPI's: αναστολείς αντλίας πρωτονίων (ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη, ραβεπραζόλη, εσομεπραζόλη)

H₂RA's: ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων (σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη, φαμοτιδίνη, νιζατιδίνη)

Gastroenterol Res Pract 2018 Aug 12 ; 2018 : 6417526 - Aliment Pharmacol Ther 2019 ; 49 (2) : 140

ΑΠΠ: Ενεργοποίηση κι έναρξη δράσης

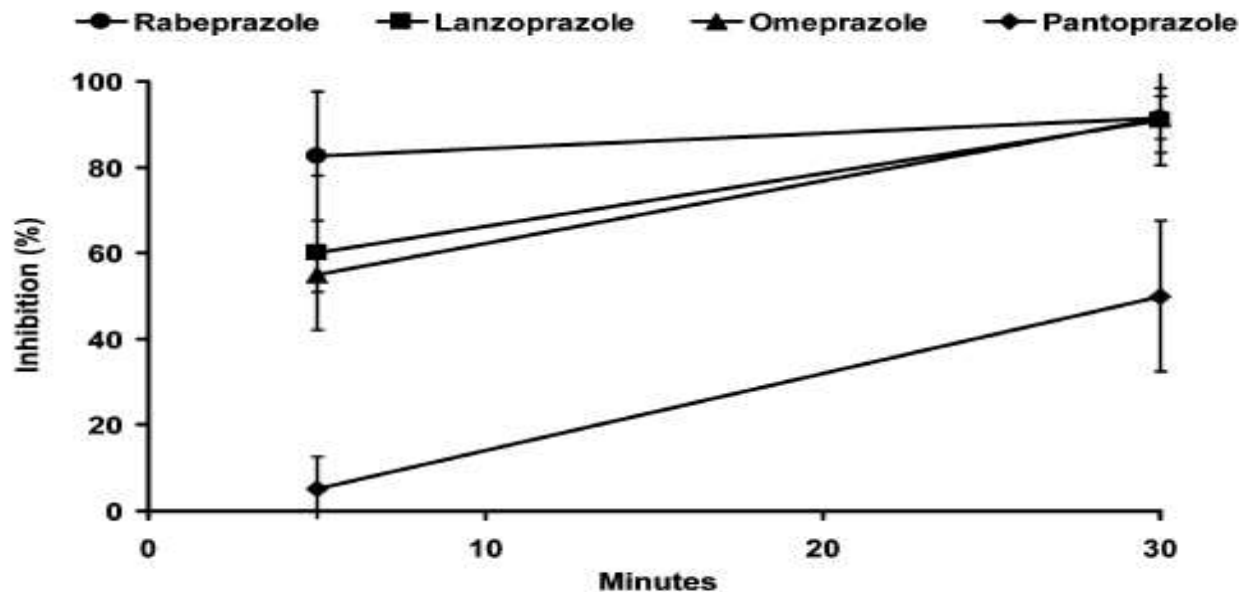


Figure 2. In hog gastric vesicular preparations, H^+K^+ -adenosine triphosphatase (ATPase) activity was almost completely inhibited by rabeprazole after 5 min of incubation and by lansoprazole and omeprazole after 30 min of incubation. In contrast, pantoprazole had inhibited H^+K^+ -ATPase activity by only $\approx 50\%$ at 30 min. Adapted from Besancon *et al.* with permission.²⁰

ΑΡΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΙΣΟΦΑΓΙΤΙΔΟΣ

- Φάρμακο εκλογής → PPI άπαξ ημερησίως σε πλήρη δόση
- Υπάρχει κλινική υπεροχή μεταξύ των PPI's?

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ ΟΙΣΟΦΑΓΙΤΙΔΟΣ

Ηπια οισοφαγίτις (Los Angeles A/B)

- Δοκιμή χωρίς θεραπεία
- Σε υποτροπή
 - Συνεχής θεραπεία με PPI → step down
 - Διαλείπουσα θεραπεία με PPI
 - ? «κατ' επίκληση» (on demand) θεραπεία με PPI

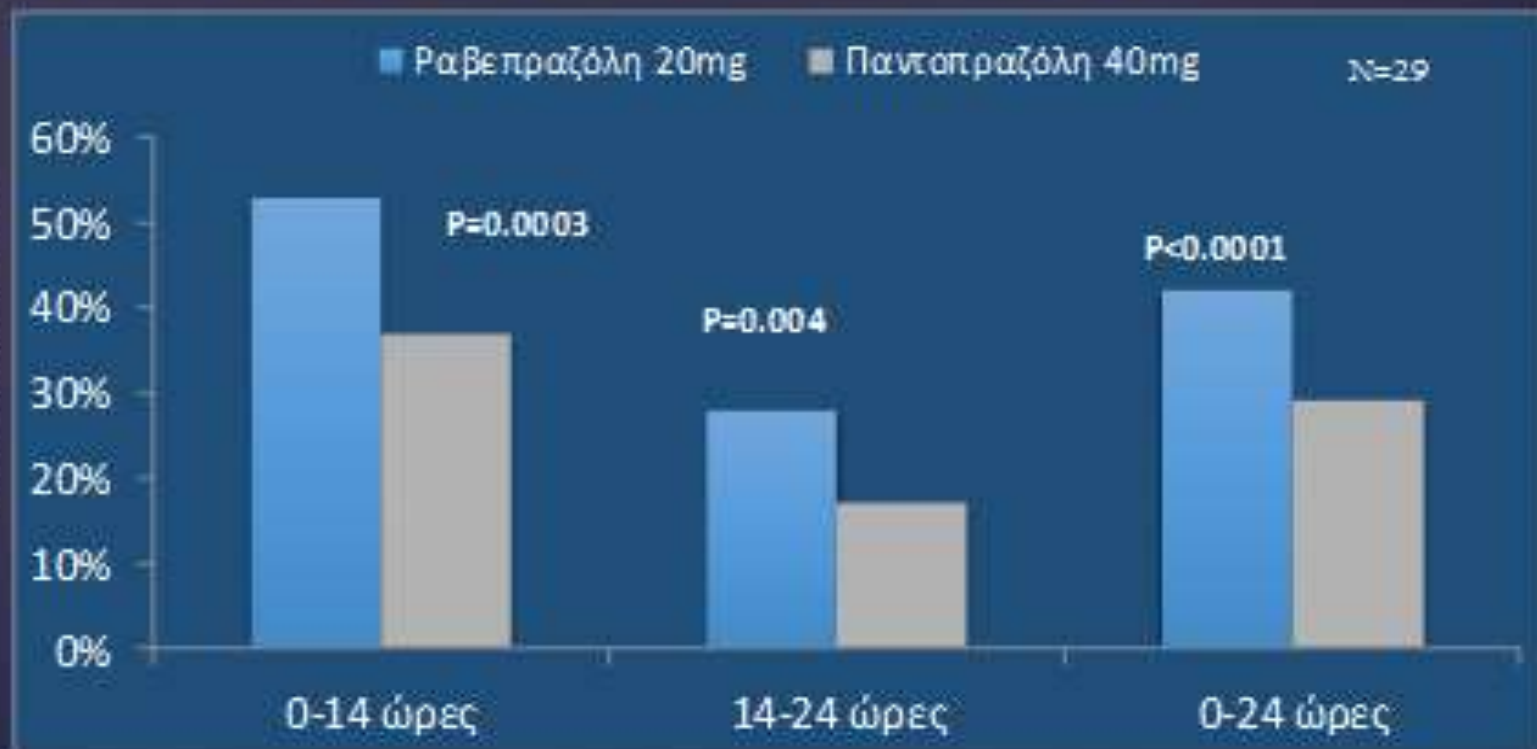
Σοβαρή οισοφαγίτις (Los Angeles C/D)

- Συνεχής θεραπεία με πλήρη δόση PPI

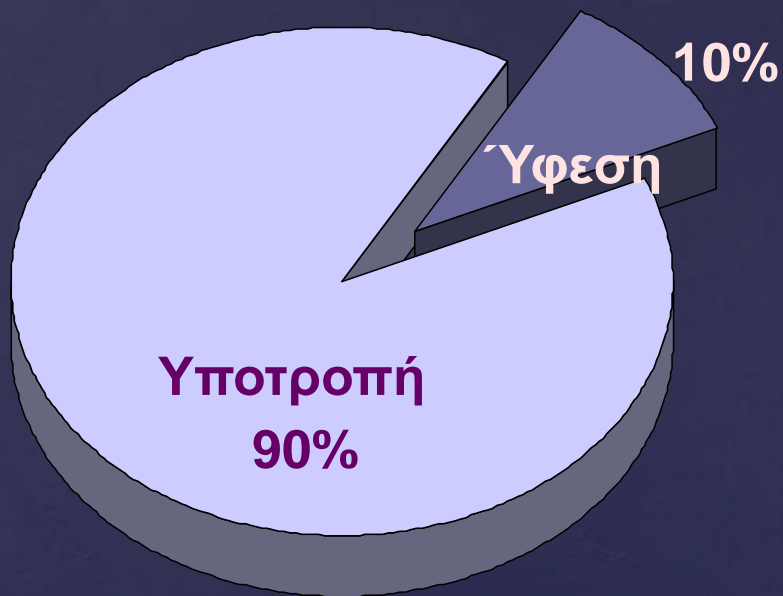
Ανακούφιση συμπτωμάτων διαβρωτικής ΓΟΠΝ Ραβεπραζόλη vs Παντοπραζόλη

Μέσο % ποσοστό του χρόνου με pH>4 για το 24ωρο μετά τη λήψη της δόσης

Μέσο ποσοστό (%) του χρόνου με ενδοσφαιρικό pH>4, μετά από μία δόση ραβεπραζόλης 20mg ή παντοπραζόλης 40mg



ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ 6 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΑΡΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ με PPI



n = 123

Οισοφαγίτις



n = 145

Χωρίς οισοφαγίτιδα

ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ

⌘ Συνεχής θεραπεία με PPI (και step down)

⌘ Διαλείπουσα θεραπεία με PPI

Bardhan et al, 1999

⌘ «On demand» θεραπεία με PPI

Lind et al, 1999

ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ BARRETT

- **Οισοφάγος Barrett**, ορίζεται η παθολογική αντικατάσταση του φυσιολογικού πλακώδους επιθηλίου, στον κατώτερο οισοφάγο, από το μη φυσιολογικό **(εντερικού τύπου) κυλινδρικό επιθήλιο**
- Ο **οισοφάγος Barrett** αναγνωρίζεται μετά από ενδοσκοπικό έλεγχο του οισοφάγου και επιβεβαιώνεται ιστολογικά
- Είναι αποτέλεσμα – επιπλοκή της χρόνιας παλινδρομικής νόσου και αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου

Spechler SJ, Am J Gastroenterol 2005; 100: 927

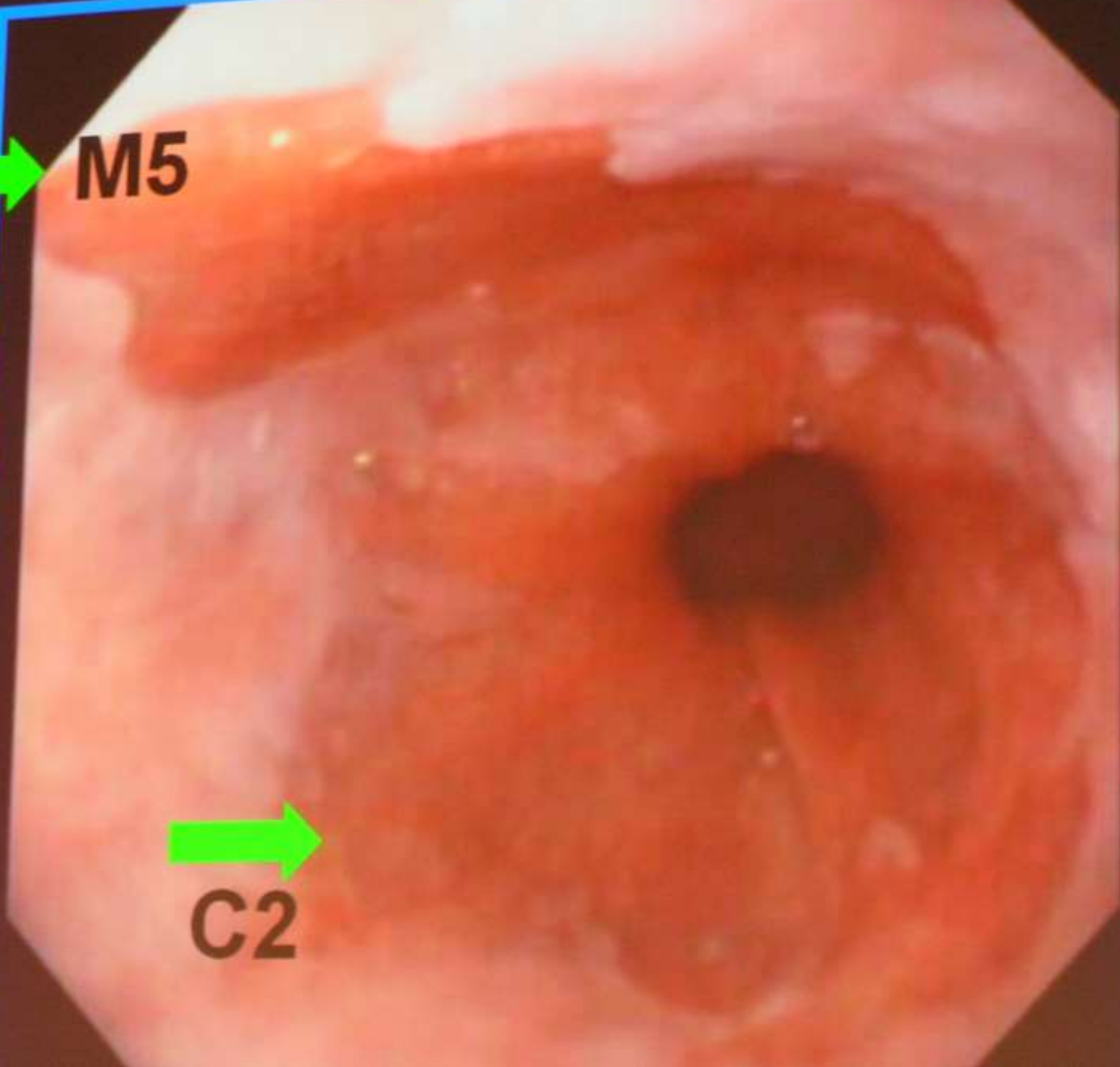
Hirota WK, et al. Gastrointest Endosc 2006; 63: 570



M5



C2



Θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με οισοφάγο Barrett (OB)

1. Αντιπαλινδρομική θεραπευτική αγωγή (ΑΑΠ : πρωϊ-βράδυ)
2. Ενδοσκοπική παρακολούθηση (Ανάδειξη δυσπλασίας)
Βραχύς ή Μακρύς OB, **χωρίς δυσπλασία** σε δύο διαδοχικές 6μηνιαίες ενδοσκοπήσεις → ανά 3ετία ενδοσκόπηση
3. Αντιμετώπιση δυσπλαστικού επιθηλίου

↓ ↓

Χαμηλόβαθμη δυσπλασία - Υψηλόβαθμη δυσπλασία

Ανά έτος ενδοσκόπηση

- οισοφαγεκτομή
- ενδοσκοπική καταστροφή (ablation) επιθηλίου
- ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή
- ενδοσκοπική (ανά 3μηνο) παρακολούθηση

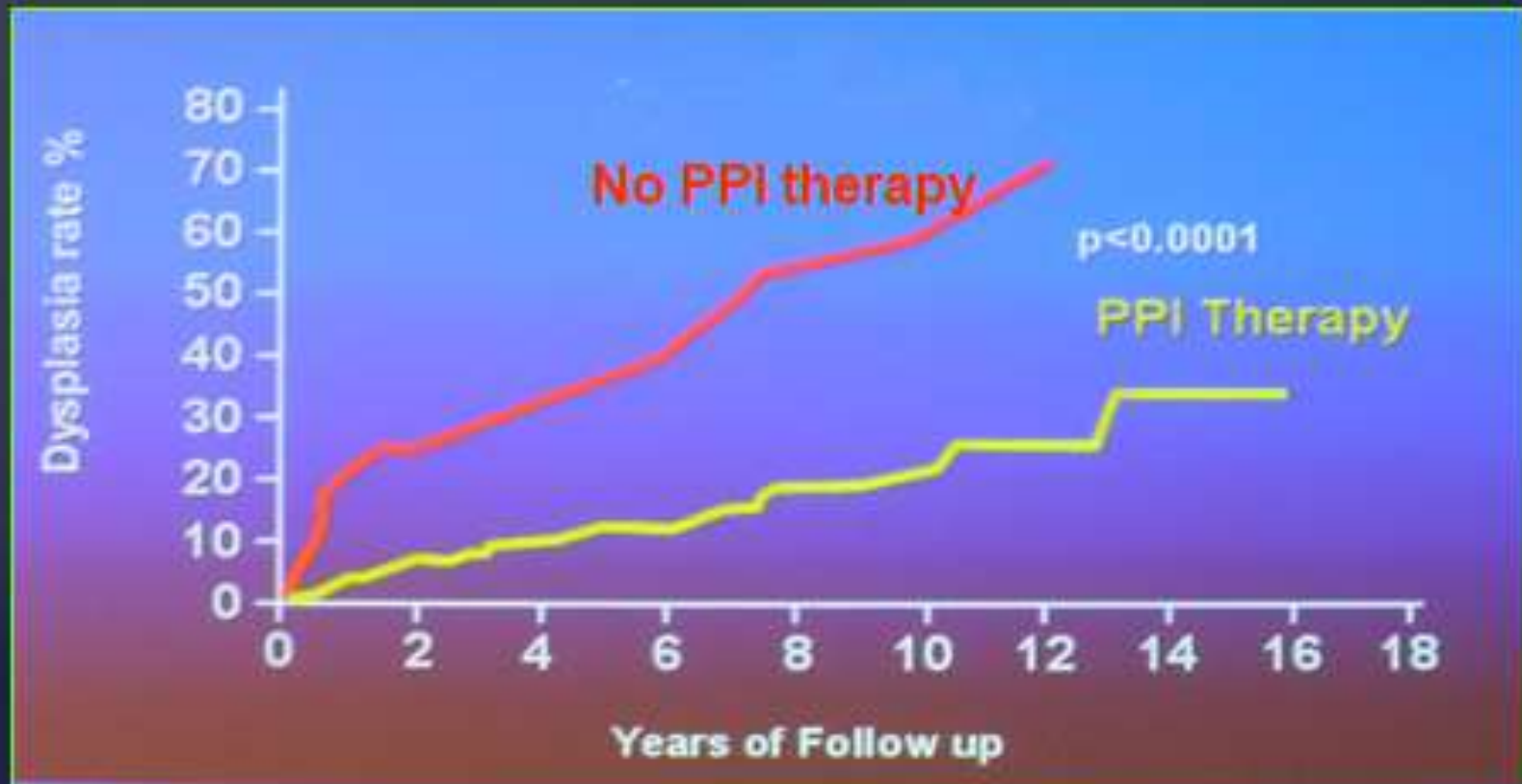
4. Αδενοκαρκίνωμα οισοφάγου → Οισοφαγεκτομή

Sampliner RE, Am J Gastroenterol 2002; 97:1888
Sharma P, et al. Gastroenterology 2004; 127: 310
Spechler SJ, Am J Gastroenterol 2005; 100: 927
Hirota WK, et al. Gastrointest Endosc 2006; 63: 570

The incidence rates of dysplasia, among patients with BO stratified by PPI use, after BO diagnosis

Spechler SJ, *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 827

Hirota WK, et al. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 570



Οισοφάγος Barrett (OB)

Τελικά πόσο επικίνδυνος είναι για την ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος οισοφάγου;

1. 16% - 24% ασθ. με OB + υψηλόβαθμη δυσπλασία ανέπτυξαν αδενοCa σε 5-9 έτη παρακολούθησης

Spechler SJ. Am J Gastroenterol 2005; 100: 927

2. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αδενοCa ποικίλει αναλόγως το βαθμό βαρύτητας της υπάρχουσας δυσπλασίας

| Δυσπλασία | No ασθ. με OB | No ασθ. με αδενοCa(%) | |
|------------------|----------------------|------------------------------|-------|
| Απουσία | 382 | 9 | (2%) |
| Χαμηλόβαθμη | 72 | 5 | (7%) |
| Υψηλόβαθμη | 170 | 37 | (22%) |

Reid BJ, et al. Am J Gastroenterol 2000: 95: 1669

3. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αδενοCa σε ασθ. με OB: 0,5% ανά έτος

Sharma P. et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:566

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Παρά την αυξανόμενη συχνότητα ανάπτυξης οισοφαγικού καρκίνου, αυτός δεν φαίνεται να αποτελεί συχνή αιτία θανάτου σε ασθενείς με οισοφάγο Barrett.

*Sharma P. et al. Clin Gastroenterol
Hepatol 2006; 4:566*

ΠΕΠΤΙΚΟ ΕΛΚΟΣ (Έλκος Στομάχου - Δωδεκαδακτύλου)

Δημιουργείται λόγω διάβρωσης του βλεννογόνου του στομάχου ή του δωδεκαδακτύλου. Η διάβρωση αυτή έχει ορισμένο βάθος και φτάνει ως τη βλεννογόνο μυική στιβάδα

Γενικά στοιχεία

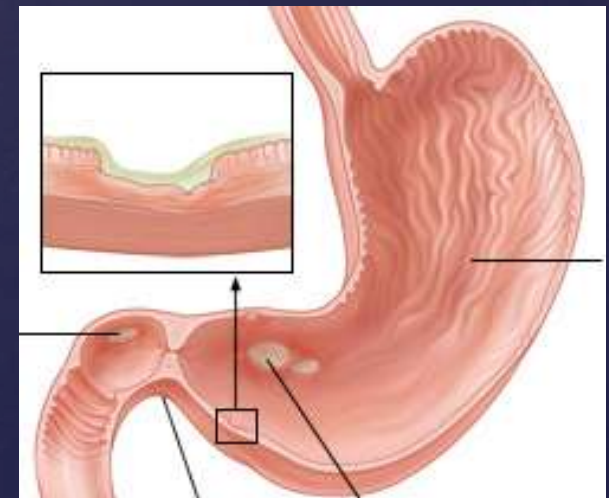
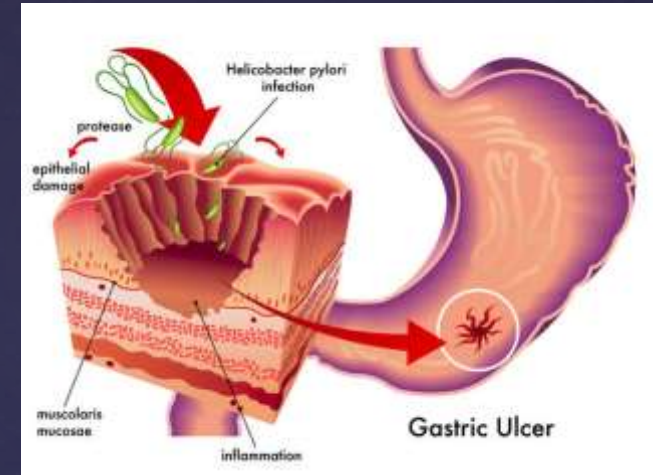
Η πιθανότητα εμφάνισης πεπτικού έλκους είναι περίπου 10%.

Το έλκος του δωδεκαδακτύλου είναι πέντε φορές συχνότερο από αυτό του στομάχου.

Οι άντρες πάσχουν συχνότερα από τις γυναίκες.

Το έλκος του δωδεκαδακτύλου είναι συχνότερο σε άτομα ηλικίας 30-55 ετών, ενώ το έλκος στομάχου σε άτομα ηλικίας 55-70.

Εμφανίζεται συχνότερα σε καπνιστές και ασθενείς που λαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.



Αίτια Πεπτικού Έλκους

1. Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter Pylori*)

Στις αναπτυσσόμενες χώρες η επίπτωση της μόλυνσης είναι 80-90%. Στις αναπτυγμένες χώρες αυξάνεται με την ηλικία και φτάνει το 50-60% στην ηλικία των 70 ετών. Ο ένας στους 6 ασθενείς που θα μολυνθούν με το ελικοβακτήριο θα αναπτύξει έλκος του δωδεκαδακτύλου. Το *H. Pylori* εκτός από το πεπτικό έλκος και τη χρόνια μη διαβρωτική γαστρίτιδα έχει ενοχοποιηθεί για τον καρκίνο του στομάχου, για το MALT λέμφωμα του στομάχου και για τη μη ελκωτική δυσπεψία.

2. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Μ.Σ.Α.Φ.)

Χρησιμοποιούνται συχνά σε επώδυνες καταστάσεις αρθρώσεων και οστών. Η ασπιρίνη είναι το πιο επικίνδυνο φάρμακο αυτής της κατηγορίας.

3. Καταστάσεις αύξησης της έκκρισης οξέος από το στομάχι

Όπως στο σύνδρομο Zollinger-Ellison. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις διαταράσσεται ο μηχανισμός άμυνας του βλεννογόνου του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου.

Spechler SJ, Am J Gastroenterol 2005; 100: 927

Hirota WK, et al, Gastrointest Endosc 2006; 63: 570

ΠΕΠΤΙΚΟ ΕΛΚΟΣ

Διάγνωση

Γαστροσκόπηση : είναι η μόνη αξιόπιστη μέθοδος άμεσης διάγνωσης του πεπτικού έλκους. Προσφέρει επίσης τη δυνατότητα να ληφθούν βιοψίες και να αναζητηθεί το ελικοβακτήριο του πυλωρού.

Το έλκος στομάχου μπορεί να είναι κακόηθες, γι' αυτό πρέπει να λαμβάνονται βιοψίες κατά τη γαστροσκόπηση. Έχει βρεθεί ότι 3-5% ελκών του στομάχου που φαίνονταν καλοήθη αποδείχθηκαν με τη βιοψία κακόηθη. Με τη γαστροσκόπηση διαγιγνώσκονται άμεσα και οι επιπλοκές του έλκους (αιμορραγία, διάτρηση, πυλωρική στένωση).

Αναζήτηση του *H. Pylori* :

- Λήψη βιοψιών – ιστολογική εξέταση
- *H. Pylori* αντιγόνο κοπράνων
- Δοκιμασία αναπνοής
- Ορολογικό τεστ

28

Spechler SJ, *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 927

Hirota WK, et al. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 570



Duodenal Ulcer (DU)



Gastric Ulcer (GU)



ΠΕΠΤΙΚΟ ΕΛΚΟΣ

Θεραπεία

Το πεπτικό έλκος αντιμετωπίζεται πλέον με φάρμακα, ενώ χειρουργική θεραπεία εφαρμόζεται μόνο σε υποτροπιάζουσες καταστάσεις, (που δεν ανταποκρίνονται στη συντηρητική θεραπεία), ή σε επιπλοκές. Ακόμη και σε επεισόδια γαστρορραγίας, οι ενδοσκοπικές μέθοδοι (καυτηρίαση υπεύθυνου αγγείου) είναι αποτελεσματικές μειώνοντας τον αριθμό των περιπτώσεων που αντιμετωπίζονται χειρουργικά

Φάρμακα

1. που μειώνουν την όξινη έκκριση του στομάχου
 - Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων , για 4-6 εβδομάδες, (αναλόγως του είδους του έλκους)
 - Αναστολείς των υποδοχέων H₂ της ισταμίνης
2. Εκρίζωση ελικοβακτηρίου του πυλωρού (**ΑΑΠ + ΑΜΟ + ΚΛΑΡ + ΜΕΤΡ**)
 - Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων και
 - Αντιβιοτικά (αμοξικιλίνη, κλαριθρομυκίνη, μετρονιδαζόλη, κ.α)

Μετά την αρχική θεραπεία, πρέπει πάντα να επαναλαμβάνεται η γαστροσκόπηση αν πρόκειται για έλκος του στομάχου, ώστε να τεκμηριωθεί η επούλωσή του. Αυτό δεν είναι υποχρεωτικό σε έλκος δωδεκαδακτύλου. Μετά τη θεραπεία εκρίζωσης του ελικοβακτηρίου (Hρ) , γίνεται εκ νέου έλεγχος Hρ, ώστε να τεκμηριωθεί η εκρίζωσή του και να αποφευχθούν οι υποτροπές.

Spechler SJ, Am J Gastroenterol 2005; 100: 927

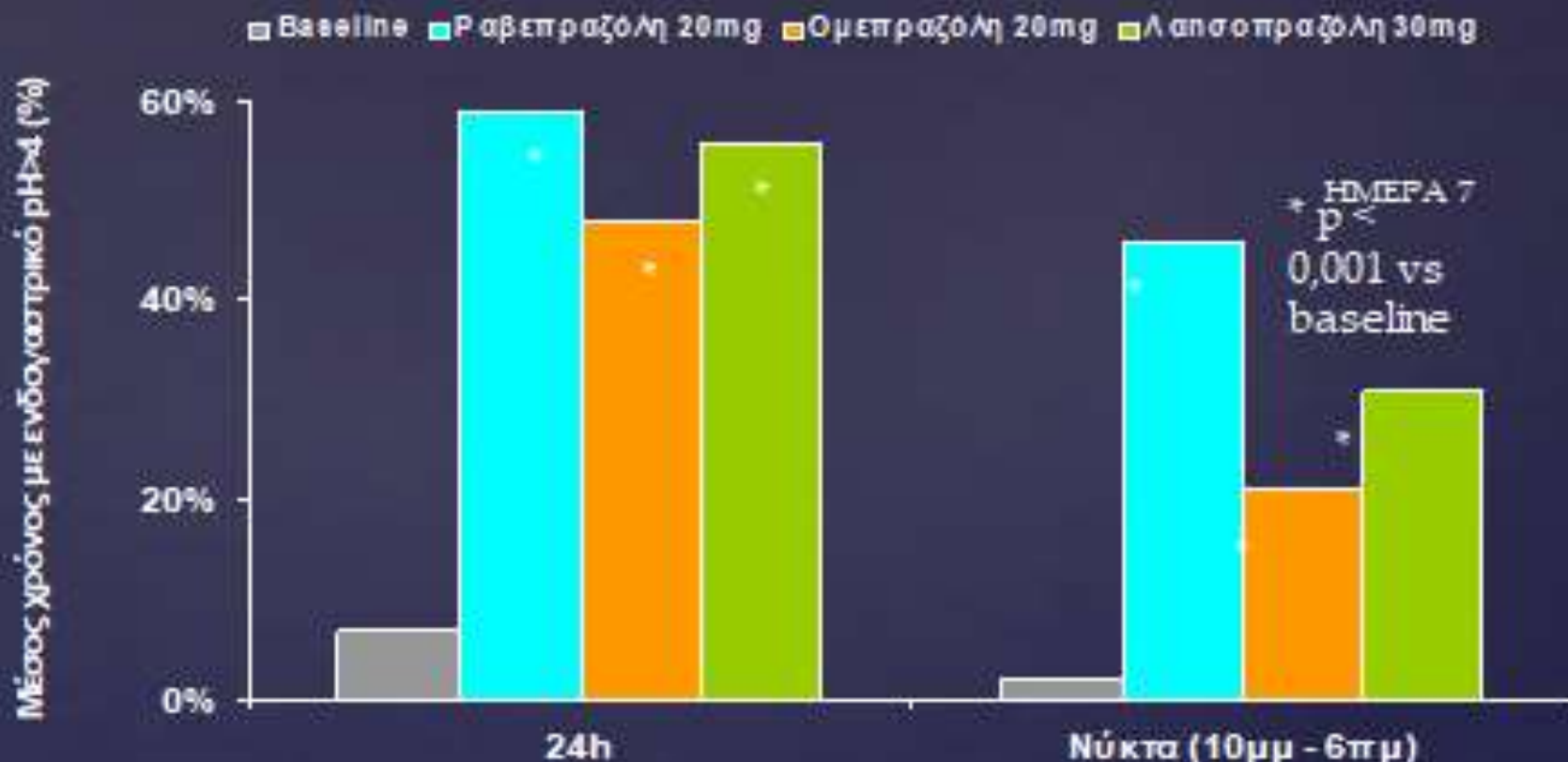
Hirota WK, et al. Gastrointest Endosc 2006; 63: 570

ΣΤΗΝ ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΟΥ Ηρ, ΟΛΟΙ ΟΙ **ΑΑΠ ΕΙΝΑΙ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΙ.**

Η **ΡΑΜΠΕΠΡΑΖΟΛΗ ΚΑΙ Η **ΕΣΟΜΕΠΡΑΖΟΛΗ**
ΕΠΙΤΥΓΧΑΝΟΥΝ ΚΑΛΥΤΕΡΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
ΕΚΚΡΙΣΗΣ (CYP2C19)**

BMC Medicine 2016 : 14 ; 179

ΣΤΑΘΕΡΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΓΑΣΤΡΙΚΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ



Shinotani et al, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2006;79(1):144-152

Η ραβεπραζόλη, σε σχέση με τους υπόλοιπους PPI, επιτυγχάνει από την πρώτη ημέρα, με την πρώτη δόση θεραπευτικά επίπεδα pH>3, προσφέροντας ταχία ανακούφιση από τα συμπτώματα κι επιτρέποντας να έχουμε έναρξη θεραπείας μαζί με την έναρξη της αγωγής. Έτσι προσφέρει στον ασθενή ανακούφιση από την αρχική δόση

ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΗ ΟΙΣΟΦΑΓΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΑΑΠ

ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ : **ΑΑΠ** 20 – 40mg / 24h

ΚΛΙΝΙΚΗ - ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ : 60% - 50%

ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ : ΔΙΑΙΤΑ ΚΑΙ ΤΟΠΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ
ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ

ΔΥΣΠΕΨΙΑ (Δ) ΚΑΙ ΔΑΠ

**ΝΕΟΙ (< 45 ετών) ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Δ, ΧΩΡΙΣ ΥΠΟΠΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ :
ΕΚΚΡΙΩΣΗ H_p (test and treat), ΟΠΟΥ Η ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ
H_p > 20% (ΕΛΛΑΔΑ, ΙΤΑΛΙΑ, ΙΣΠΑΝΙΑ, κλπ)**

**ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Δ, ΧΩΡΙΣ H_p ΚΑΙ ΕΠΙΓΑΣΤΡΑΛΓΙΑ : ΔΑΠ, 4 – 8 ΕΒΔΟΜ.
ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ 35%**

ΜΣΑΦ ΚΑΙ Δ : ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΔΑΠ

ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΩΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ (ΜΣΑΦ) ΚΑΙ **ΑΑΠ**

**ΕΚΡΙΖΩΣΗ H₂, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΕΙΤΑΙ ΝΑ ΛΑΒΟΥΝ ΜΣΑΦ ή
ΑΣΠΙΡΙΝΗ, ΜΕΙΩΝΕΙ ΤΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ, ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΣΕ
ΕΚΕΙΝΟΥΣ ΜΕ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΕΛΚΟΥΣ**

ΧΟΡΗΓΗΣΗ **ΑΑΠ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ, ΣΕ ΟΣΟΥΣ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΜΣΑΦ
(μή εκλεκτικά). ΠΡΟΛΗΨΗ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ (ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ - ΔΙΑΤΡΗΣΗ).
ΣΕ ΛΗΨΗ ΕΚΛΕΚΤΙΚΩΝ ΜΣΑΦ (COX-2), ΤΑ **ΑΑΠ** ΕΙΝΑΙ ΑΝΑΓΚΑΙΑ, ΣΕ
ΕΚΕΙΝΟΥΣ ΜΕ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΣΤΟ ΑΝΩΤΕΡΟ ΠΕΠΤΙΚΟ**

ΑΠΟΦΥΓΗ ΣΥΝΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΜΣΑΦ ΚΑΙ SSRI_s. ΛΗΨΗ **ΑΠΠ**

ΟΙ **ΑΑΠ ΔΕΝ ΜΕΙΩΝΟΥΝ ΤΙΣ ΠΙΘΑΝΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΟ ΚΑΤΩΤΕΡΟ
ΠΕΠΤΙΚΟ, ΑΠΟ ΤΗ ΛΗΨΗ ΜΣΑΦ**

ΔΑΠ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ Η/ΚΑΙ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΓΑΣΤΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΜΕ **ΔΑΠ : > 65 ετών – ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ –
ΣΥΝΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ή ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ – ΙΣΤΟΡΙΚΟ
ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΕΛΚΟΥΣ**

**ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ ΚΑΙ ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗΣ ΑΥΞΑΝΕΙ
ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ**

**ΣΕ ΔΙΠΛΗ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ, Ο
ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΕΙΝΑΙ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΟΣ, ΣΤΟ ΚΑΤΩΤΕΡΟ
ΠΕΠΤΙΚΟ.**

ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ ΚΑΙ ΑΑΠ



- Η Ραβεπραζόλη είναι ασθενέστερος ανταγωνιστικός αναστολέας του CYP2C19, συγκριτικά με τους άλλους 4 ΑΑΠ, και επηρεάζει ελάχιστα το μεταβολισμό της κλοπιδογρέλης.

ΑΑΠ - ΠΕΠΤΙΚΑ ΕΛΚΗ (ΠΕ), ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΣΕ ΠΕ : ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ (ΕΑ)

ΑΑΠ ΜΕΙΩΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΕΠΑΝΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ, ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟΥ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ

ΠΡΙΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ , ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΑΠ, ΣΥΧΝΑ, ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

PEPTIC ULCER BLEED STUDY (91 ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑ – 16 ΧΩΡΕΣ) :
ΜΕΤΑ ΕΑ

ΑΡΧΙΚΑ = ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ 80mg ΑΑΠ
ΚΑΤΟΠΙΝ = ΣΥΝΕΧΗΣ ΕΓΧΥΣΗ 8mg/h ΑΑΠ , ΓΙΑ 72h

Ζητήματα ασφαλείας, που σχετίζονται με τη μακροχρόνια αγωγή με ΑΑΠ



ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ - ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ, ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΧΡΗΣΗ ΔΑΠ

1 – 3 %

**ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ - ΝΑΥΤΙΑ - ΚΟΙΛΙΑΚΟ ΑΛΓΟΣ - ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ -
ΔΙΑΡΡΟΙΑ - ΜΕΤΕΩΡΙΣΜΟΣ - ΚΝΗΣΜΟΣ - ΙΛΙΓΓΟΣ**

ΣΠΑΝΙΕΣ

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

ΑΘΗΡΟΣΚΛΥΡΩΣΗ

ΝΕΦΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

ΑΥΤΟΜΑΤΑ ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ

ΑΛΛΗΛΟΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

ΥΠΟΜΑΓΝΗΣΙΑΙΜΙΑ

ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΑΝΑΠΤΥΞΗ, ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ (Fe - B12 - Ca - ΦΥΛΙΚΟ)

ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΑΜΥΛΟΕΙΔΟΥΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ

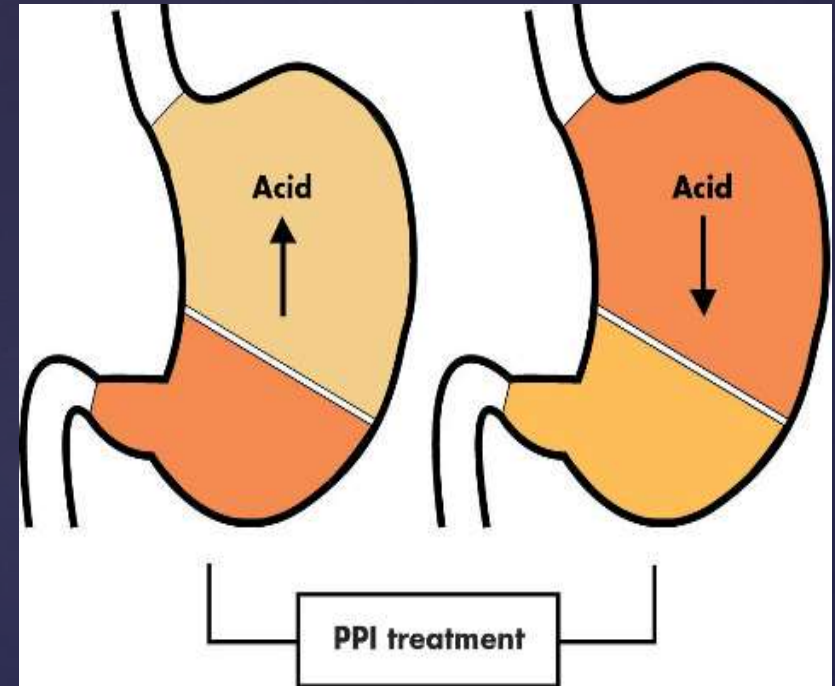
Gastrointestinal drugs. Side Eff Drugs Ann 2014;37:539

Trends Cardiovasc Med 2018;29:353

Υπάρχει παθοφυσιολογικό υπόβαθρο καρκινογένεσης;

Επακόλουθα της δράσης των PPIs

- Υπεργαστριναιμία
- Υποχλωρδρία
- Αποικισμός από βακτηρίδια
- Χρόνια φλεγμονή
- Παραγωγή νιτροζαμινών



Επιβάρυνση προϋπάρχουσας ατροφικής γαστρίτιδας

Ther Adv Drug Saf 2018 Nov 19 ; 10 : 2042098618809927

Clin J Gastroenterol 2019 ; 12 (2) : 193

Υπάρχει παθοφυσιολογικό υπόβαθρο;

Long-term proton pump inhibitor administration worsens atrophic corpus gastritis and promotes adenocarcinoma development in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*.



60gr, ζει 2-3 χρόνια

**100mg ομεπραζόλης/kg ΣΒ/ ημέρα
για 6 μήνες**

**Αυξημένη επίπτωση ατροφίας
του σώματος και
αδενοκαρκινώματος στα
πειραματόζωα που ελάμβαναν
ομεπραζόλη**

Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study.

63.397 ασθενείς, median follow-up: 7.6 χρόνια

153 περιπτώσεις γαστρικού καρκίνου (0.24%)

19 περιπτώσεις γαστρικού καρκίνου σε ασθενείς υπό PPIs (0.6%)

134 περιπτώσεις γαστρικού καρκίνου σε ασθενείς που δεν έλαβαν PPIs (0.2%)

PPI users : HR 2.44, 95%CI 1.42 to 4.20

H2RA users : HR 0.72, 95% CI 0.48-1.07

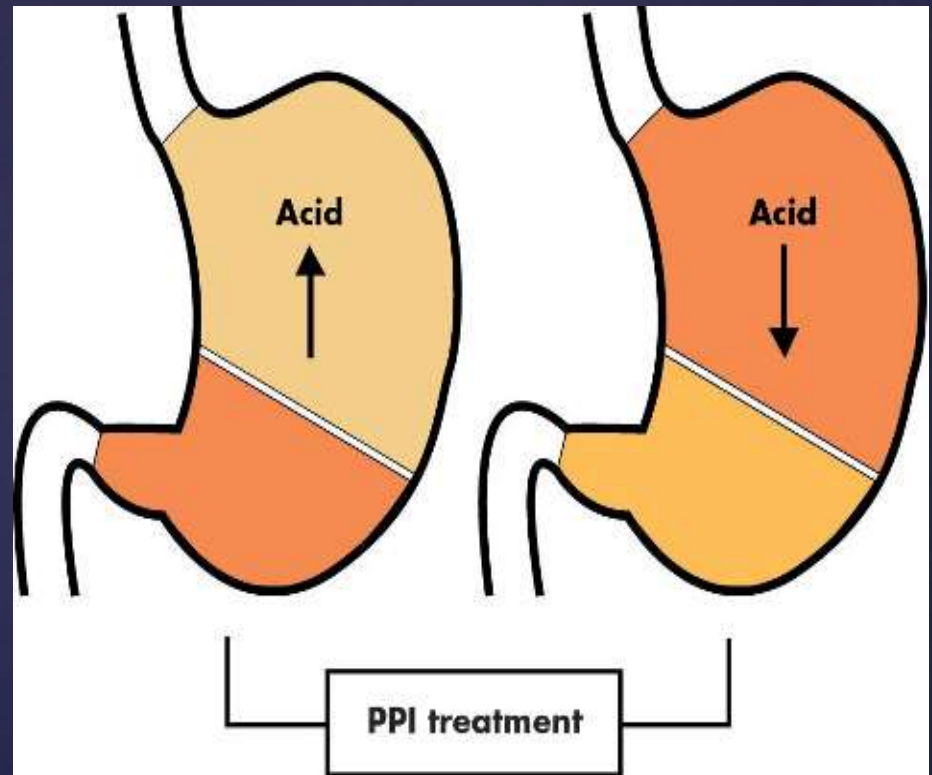
Cheung KS, et al. GUT 2018;67:288

Υπερπλασία των ECL κυττάρων σε αρουραίους. Σε ανθρώπους, όμως που χρησιμοποιούσαν μακροχρόνια PPI δεν έχει περιγραφεί ποτέ δυσπλασία / ανάπτυξη διηθητικών καρκινοειδών

- ❑ **European Gastroenterology & Hepatology Review ; Volume 8, Issue 1, Spring 2012**
- ❑ **JAMA 2011; 305 : 1969 (THE LOTUS RANDOMIZED CLINICAL TRIAL)**
- ❑ **BMC Medicine 2016 ; 14 : 179**

Παράγοντες που επηρεάζουν τη «δυσνητική» καρκινογόνο δράση των PPIs

- **Διάρκεια χορήγησης**
- **Δοσολογία**
- **H. Pylori**
- **Ηλικία**
- **Συμπαρομαρτούντα νοσήματα**
- **Τρόπος ζωής (Διατροφή, αλκοόλ, παχυσαρκία, κάπνισμα)**



**Ther Adv Drug Saf 2018 Nov 19 ; 10 :
2042098618809927**

Clin J Gastroenterol 2019 ; 12 (2) : 193

Θεραπευτικές Ενδείξεις

Τα δισκία ΡΑΒΕΠΡΑΖΟΛΗΣ ενδείκνυνται για τη θεραπεία :

- Του ενεργού έλκους του δωδεκαδακτύλου
- Του ενεργού καλοήθους γαστρικού έλκους
- Της συμπτωματικής διαβρωτικής ή ελκωτικής νόσου του οισοφάγου από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ).
- Της νόσου του οισοφάγου από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση σε μακροχρόνια αντιμετώπιση (θεραπεία συντήρησης ΓΟΠ).
- Συμπτωματική θεραπεία της μέτριας έως πολύ σοβαρής νόσου του οισοφάγου από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (συμπτωματική ΓΟΠ).
- Του συνδρόμου Zollinger-Ellison.
- Σε συνδυασμό με κατάλληλα αντιμικροβιακά θεραπευτικά σχήματα για την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (**Helicobacter pylori**) σε ασθενείς με πεπτικό έλκος.

ΑΠΠ και ανεπάρκειες σε : Fe - B12 - Mg

Fe

Πρώιμες μελέτες δεν κατέγραψαν στοιχεία που να συνδέουν τη θεραπεία με PPI με σιδηροπενία αν και κατέληξαν ότι η απορρόφηση του σιδήρου μπορεί θεωρητικά να μειώνεται σε αυξημένο ενδογαστρικό pH

B12

Τα αυξημένα επίπεδα pH του στομάχου μπορεί να περιορίσουν την ενεργοποίηση πεψινογόνου και να μειώνουν την απελευθέρωση της βιταμίνης B12 από τροφές, που περιέχουν B12. Ανεπάρκεια B12 αναφέρθηκε μόνο σε ασθενείς που λαμβάνουν για παρατεταμένο χρονικό διάστημα υψηλή δόση PPI

Mg

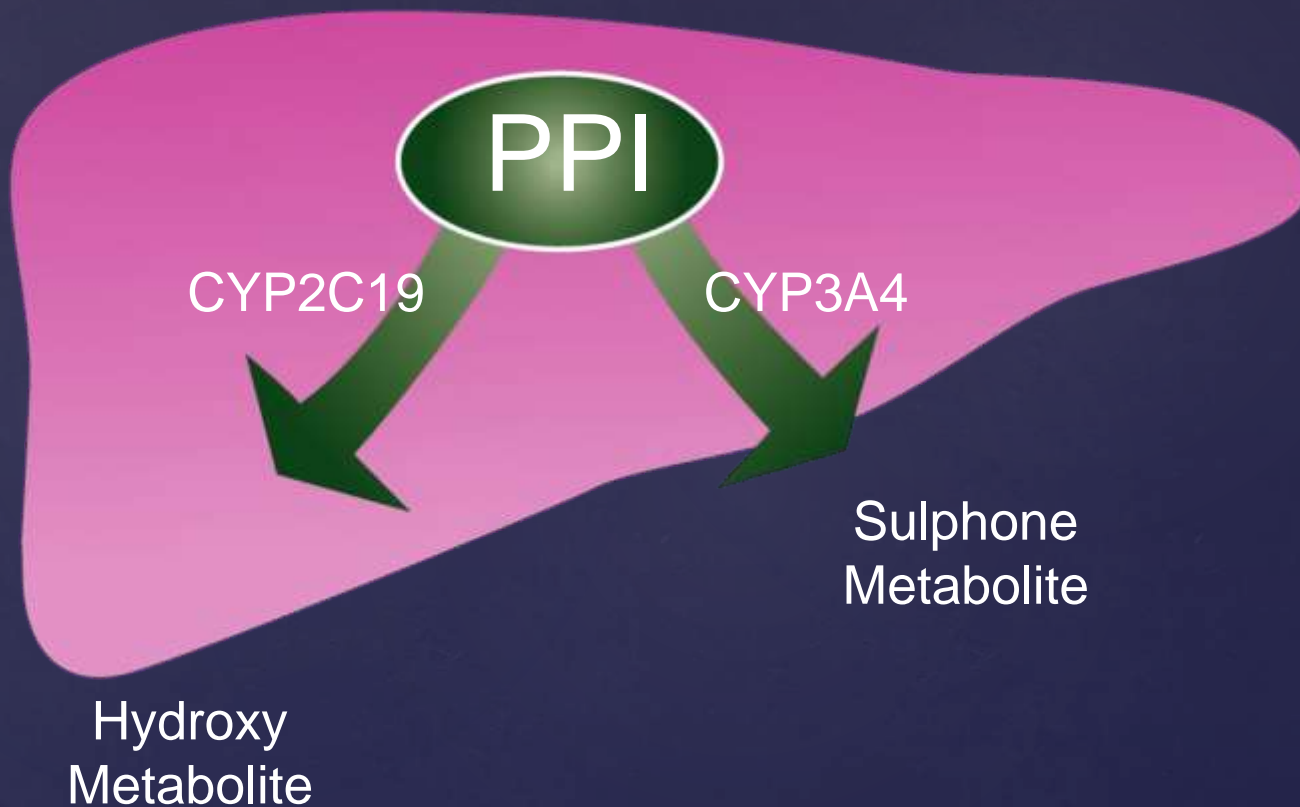
Η συσχετιζόμενη με PPI υπομαγνησαιμία είναι μια σπάνια αλλά εν δυνάμει απειλητική για τη ζωή ανεπιθύμητη ενέργεια. Ανταποκρίνεται γρήγορα στη διακοπή της χορήγησης των PPI

**EXPERT REVIEW AND BEST PRACTICE ADVICE FROM
THE AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL
ASSOCIATION (AGA) OF LONG TERM USE OF PPIs**

Long term PPI users should not routinely use probiotics to prevent infection

Long term PPI users should not routinely screen or monitor bone mineral density, serum creatinine, magnesium, calcium and vitamin B12

Ηπατικός Μεταβολισμός των ΑΑΠ (εκτός της ραβεπραζόλης)



McColl KEL, Kennerley P. *Digest Liver Dis.* 2002;34:461-467.

Αλληλεπιδράσεις με το κυτόχρωμα P450

| Ουσία | CYP | CIM | OME | ESO | LAN | RAB | PAN |
|------------|-----------------------|-----|-----|-----|--------------|-----|-----|
| Καφεΐνη | 1A2 | +++ | ? | — | ? | - | - |
| Θεοφυλλίνη | 1A2,2E1,3 A4, άλλα | +++ | — | — | ++ επάγει | - | - |
| Διαζεπάμη | 3A, 2C8, 2C19 | +++ | +++ | +? | — | - | - |
| Φαινυτοΐνη | 2C9, 2C19 | +++ | ++ | _? | — | - | - |
| Βαρφαρίνη | 1A2, 3A4, 2C19 | +++ | +++ | _? | — | - | - |

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ⌘ **Η μέγιστη ανασταλτική δράση της Ραβεπραζόλης, στις αντλίες πρωτονίων, επιτυγχάνεται άμεσα στα 5 πρώτα λεπτά, ταχύτερα από άλλους PPI**
- ⌘ **Η ραβεπραζόλη ρυθμίζει αποτελεσματικά το γαστρικό και οισοφαγικό pH όλο το 24ωρο, από την 1η ημέρα θεραπείας**
- ⌘ **Η ραβεπραζόλη παρέχει γρήγορη ανακούφιση από τα συμπτώματα, ακόμη και σε σοβαρή και ανθεκτική ΓΟΠ**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΡΑΒΕΠΡΑΖΟΛΗ

Besancon M et al. J Biol Chem. 1997;272:22438-22446.
Armstrong D et al. Aliment Pharmacol Ther. 2006;25:185-196,
Kromer W et al. Pharmacology 1998;56:57-70
Norris V et al, Al Pharm & Ther, 2007, 501-510

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

ΟΙ ΑΑΠ ΕΙΝΑΙ ΑΣΦΑΛΗ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΟΥΣ ΕΙΝΑΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΕΡΗ ΑΠΟ ΤΙΣ ΠΙΘΑΝΕΣ (ΟΧΙ ΣΟΒΑΡΕΣ) ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΟΥΣ, ΟΤΑΝ ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΤΟΥΣ ΕΧΟΥΝ ΑΠΟΛΥΤΗ ΑΝΑΓΚΗ (ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ) ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΟ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟ ΧΡΟΝΙΚΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ