- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.14.219 Sun, 28 Apr 2024, 05:16:35

Editoriale

Terapia antiaggregante piastrinica e gastrolesività: *numquam periclum sine periclo vincitur*

Roberta Rossini, Maria Grazia Lucà*, Piermario Scuri, Paolo Invernizzi, Mario Strazzabosco*, Antonello Gavazzi

*U.S.C. di Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare Clinico e di Ricerca, *U.O. di Gastroenterologia, Ospedali Riuniti, Bergamo*

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (10): 621-626)

© 2005 CEPI Srl

Ricevuto il 5 luglio 2005; accettato il 3 agosto 2005.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Roberta Rossini

U.S.C. di Cardiologia
Dipartimento
Cardiovascolare Clinico
e di Ricerca
Ospedali Riuniti
Largo Barozzi, 1
24128 Bergamo
E-mail:
roberta_rossini@yahoo.it

Aspirina e gastrolesività

Un secolo è trascorso da quando Felix Hoffmann, nei laboratori Bayer, produsse l'acido acetilsalicilico, capostipite dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Il composto, cui fu dato il nome di aspirina, trovava le sue principali indicazioni nel trattamento della febbre, dei dolori reumatici e mestruali[1]. Fu solo negli anni '60 che venne scoperta l'azione antitrombotica dell'aspirina. Da questo momento, il passo al suo sempre più ampio impiego nelle patologie cardiovascolari è stato breve[2]. A più di 100 anni di distanza appare evidente come tale farmaco, di cui all'inizio paradossalmente veniva pubblicizzata la mancanza di effetti a livello cardiaco, svolga invece un'importante azione a livello coronarico, rivestendo un ruolo fondamentale nel trattamento dell'infarto miocardico acuto e nella prevenzione secondaria di pazienti affetti da cardiopatia ischemica. Infatti è stato ampiamente dimostrato che l'assunzione a lungo termine dell'aspirina è in grado di ridurre in modo significativo il rischio di infarto miocardico, di stroke e di morte cardiovascolare in pazienti affetti da patologia cardiovascolare (Tab. I)[3]. È stato dimostrato che è possibile prevenire fino a 40 eventi cardiovascolari ogni 1000 pazienti trattati per almeno 2 anni con aspirina[4].

L'aspirina trova larghissimo impiego anche nella cardiologia interventistica, dove l'avvento degli stent ha reso indispensabile e sempre più diffuso l'impiego dell'acido acetilsalicilico nella prevenzione della più temuta complicanza dopo angioplastica coronarica, la trombosi intrastent.

Tuttavia, con gli anni, l'impiego sempre più diffuso di tale farmaco nella pratica clinica ne ha messo in luce non solo gli effetti benefici ma anche quelli indesiderati, inizialmente non contemplati (Tab. I). Alla fine degli anni '30, Douthwaite e Lintott[5] dimostrarono per primi la gastrolesività dell'aspirina. Da allora sono stati condotti numerosi altri studi, volti a confermare tale dato ed a meglio comprendere i meccanismi fisiopatologici attraverso i quali si sviluppa il danno gastrico. È apparso chiaro che l'aspirina, attraverso l'inibizione della sintesi della prostaglandina, induce, a livello gastrico, una riduzione del muco epiteliale, della secrezione di bicarbonato, del flusso ematico a livello della mucosa, della proliferazione cellulare, e quindi, in ultima analisi, diminuisce la resistenza della mucosa ai danni esterni. Tale indebolimento fa sì che, tanto fattori endogeni, quali i succhi gastrici, la bile e la pepsina, quanto fattori esogeni, tra cui farmaci ed etanolo, possano produrre danni significativi a livello gastrico[6]. Attualmente, la gastrolesività dell'aspirina riveste una particolare rilevanza se si considerano il suo importante impatto clinico e la sua estrema diffusione. Le complicanze gastrointestinali dell'aspirina sono considerate uno dei più noti problemi iatrogeni nella pratica clinica; in particolare, il rischio di sanguinamento gastrointestinale rappresenta la complicanza più temuta, soprattutto se si tiene conto che si associa ad una mortalità che può raggiungere, e superare, il 5-10% (Fig. 1)[1,7]. È comunque

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.14.219 Sun, 28 Apr 2024, 05:16:35

Tabella I. Effetti dell'aspirina.

	Odds ratio	Limiti di confidenza 95%
Benefici		
Infarto miocardico	0.72	0.60-0.87
Mortalità cardiovascolare	0.87	0.70-1.09
Ictus cerebri totale	1.02	0.85-1.23
Mortalità totale	0.93	0.84-1.02
Danni		
Ictus emorragico	1.4	0.9-2.0
Emorragie digestive maggiori	1.7	1.4-2.1

Da Bianchi Porro e Lazzaroni[3], modificata.

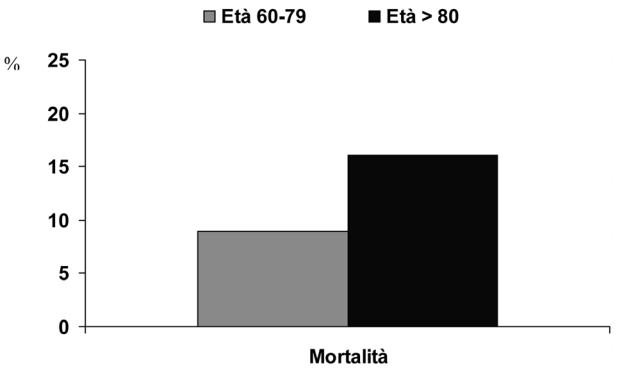

Figura 1. *Mortalità per sanguinamenti da ulcera peptica in Inghilterra e Galles. Da Langman[7], modificata.*

emerso, dall'analisi rischio-beneficio, che il suo impiego previene 1.5 morti per ogni sanguinamento gastrointestinale non fatale[2].

Molto dibattuto è il problema se un eventuale effetto gastrolesivo sia dose-dipendente. In una recente metanalisi condotta su circa 66 000 pazienti in terapia cronica con aspirina (senza storia di pregressa ulcera o sanguinamenti), in cui l'incidenza di emorragie gastrointestinali era del 2.5% rispetto all'1.45% del gruppo controllo (placebo), non era emersa nessuna evidenza di rischio dose-dipendente[8]. Risultati di segno opposto sono stati riportati in un sottostudio del trial CURE, dove è emerso chiaramente che il rischio emorragico era correlato in modo direttamente proporzionale alla dose di aspirina somministrata[9].

Gastrolesività da altri antiaggreganti piastrinici

Oltre all'aspirina, altri due farmaci ad azione antiaggregante piastrinica si sono recentemente imposti nella pratica clinica quotidiana, in particolare nell'ambito della cardiopatia ischemica: la ticlopidina ed il clopidogrel. Se da un lato essi rappresentano dei validi sostituti dell'aspirina laddove questa trovi controindicazioni assolute, per altri versi questi farmaci rivestono un ruolo sinergico con la stessa aspirina, che li rende insostituibili. È a tutti noto come ad una procedura di angioplastica coronarica associata all'impiego di stent (costante, ormai, nella maggioranza di tutte le procedure) debba far seguito per un periodo variabile (da minimo 1 mese per gli stent non medicati, ad un periodo compreso tra 3 e almeno 6 mesi per gli stent a rilascio controllato di farmaci) una doppia terapia antiaggregante, convenzionalmente costituita da aspirina e ticlopidina o clopidogrel. Quest'ultimo agente farmacologico attualmente trova indicazione anche nel trattamento delle sindromi coronariche acute, indipendentemente dalla strategia terapeutica impiegata, sia essa invasiva che conservativa.

Anche questi farmaci, il cui impiego diventa sempre più frequente, hanno rivelato un potere gastrolesivo tanto inaspettato quanto indiscutibile. Il potere gastrolesivo della ticlopidina, quasi sovrapponibile a quello dell'aspirina, è stato inequivocabilmente dimostrato[10]. Lo stesso è avvenuto per il clopidogrel: nel trial CURE il rischio di emorragie maggiori, ed in particolare dei sanguinamenti gastrointestinali, era significativamente maggiore nei pazienti sottoposti a duplice terapia antiaggregante (aspirina e clopidogrel) rispetto al gruppo controllo, trattato con la sola aspirina (1.3 vs 0.7)[11]. Tali dati, già di per sé significativi, acquistano una rilevanza ancora maggiore quando trasferiti nella pratica clinica, in una popolazione, cioè, non selezionata e non a basso rischio come quella inclusa in un trial.

Un lavoro apparso recentemente sul *New England Journal of Medicine*[12], d'altra parte, getta delle ombre inquietanti sull'attuale indicazione al clopidogrel in pazienti con intolleranza gastrica all'aspirina. Da questo studio, condotto su una popolazione ad alto rischio, avendo presentato in passato un sanguinamento gastrointestinale, è infatti emerso un sorprendente ed imprevisto potere gastrolesivo del clopidogrel, che si associava a 12 mesi ad un rischio di sanguinamento clinico pari all'8.6%. Nella stessa popolazione, il sottogruppo trattato con aspirina ed inibitori di pompa protonica presentava un'incidenza di sanguinamento solo dello 0.7%. Tali dati, mettendo in luce effetti (collaterali) del clopidogrel finora misconosciuti, devono far riflettere su quello che potrebbe essere un effetto sinergico negativo tra clopidogrel ed aspirina, associazione sempre più diffusa. Sul meccanismo attraverso cui il clopidogrel produce lesioni a livello della mucosa gastrica sono state formulate alcune ipotesi. È curioso come tale farmaco, che, a differenza dell'aspirina, non agisce sulle ciclossigenasi, ma si lega al recettore dell'adenosina difosfato, possa comunque avere un effetto sulla mucosa gastrica. L'ipotesi più plausibile è che il clopidogrel indebolisca i normali meccanismi di guarigione della mucosa. È noto come vi sia una tendenza spontanea alla formazione di ulcere gastroduodenali silenti, che successivamente vanno incontro ad un processo di guarigione spontanea[13]. Tale processo potrebbe essere inficiato nei pazienti che assumono cronicamente clopidogrel (o aspirina). Peraltro, gli stessi processi lesivi a livello mucoso potrebbero, in tali pazien-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.14.219 Sun, 28 Apr 2024, 05:16:35

ti, assumere una maggiore rilevanza clinica per l'aumentato rischio di sanguinamento legato all'azione antiaggregante dei farmaci stessi[14].

Helicobacter pylori e altri fattori di rischio

Marshall e Warren[15] 20 anni fa scoprirono per primi il legame tra un batterio, allora chiamato *Campylobacter pylori*, e la malattia da ulcera peptica. Questa scoperta, inizialmente accolta con scetticismo ed incredulità, ha profondamente modificato la storia naturale della malattia peptica. La sua eradicazione assicura, infatti, nella maggior parte dei pazienti, un'efficace prevenzione in pazienti che altrimenti sarebbero destinati a continue recidive[16]. Se da un lato è a tutti noto il ruolo dell'infezione da *Helicobacter pylori* (HP) nell'insorgenza dell'ulcera peptica, altrettanto dibattuto è stato un suo eventuale effetto sinergico con l'aspirina. Vari studi hanno fornito a questo proposito dati contraddittori[17], anche se negli ultimi anni tale sinergismo si è andato sempre più chiaramente delineando. Una metanalisi condotta su 1625 pazienti in terapia con FANS dimostrava come l'uso cronico di tali farmaci e l'infezione da HP aumentavano in modo significativo e indipendente l'insorgenza di ulcera peptica ed il rischio di sanguinamento gastrointestinale. Era stato, inoltre, messo in luce un potere lesivo sinergico tra questi due fattori, in quanto emergeva come l'HP aumentasse di 3.5 volte il già aumentato rischio di ulcera peptica in pazienti che assumevano FANS, con un rischio di sanguinamento maggiore di oltre 6 volte nei soggetti esposti ad entrambi i fattori di rischio[18]. Tali dati sono stati confermati anche per pazienti che assumevano basse dosi di aspirina. In particolare, l'HP si è rivelato essere un fattore di rischio indipendente in pazienti con sanguinamento gastrointestinale che assumevano cronicamente basse dosi di aspirina[17].

A tale riguardo risultati favorevoli ed incoraggianti sono stati forniti da Chan et al.[19] in un lavoro che ha evidenziato come l'eradicazione preventiva dell'HP prima di iniziare una terapia cronica con FANS riduceva in modo statisticamente significativo l'insorgenza di ulcere peptiche legata alla terapia antinfiammatoria. L'incidenza endoscopica di ulcera peptica dopo 8 settimane di terapia con FANS passava dal 26% in pazienti in cui non si eradicava l'infezione al 2.5%, nei soggetti in cui era stata eradicata in modo efficace. Uno studio analogo condotto successivamente ha confermato la tesi di un effetto sinergico gastrolesivo dell'HP in pazienti sottoposti a terapia cronica con FANS[20]. In tale studio viene dimostrato come in pazienti ad alto rischio (storia di pregressa ulcera peptica, o con sintomi gastrici quali la dispepsia) e positivi ai test per l'HP, l'eradicazione di tale infezione riducesse dal 34 al 12% il rischio di sviluppare un'ulcera peptica nei 6 mesi successivi.

In effetti, l'eradicazione dell'HP si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di sanguinamento tanto quanto il trattamento a lungo termine con inibitori di pompa protonica in pazienti ad alto rischio in trattamento cronico con acido acetilsalicilico basso dosaggio[21]. Sulla base di tali dati, veniva quindi postulata la necessità, o quantomeno un concreto beneficio, dell'eradicazione preventiva dell'HP in pazienti destinati a terapia cronica con FANS.

Oltre all'infezione da HP, sono stati identificati altri fattori di rischio per l'insorgenza di ulcere peptiche o sanguinamenti gastrointestinali legati all'assunzione di FANS, in particolare l'aspirina. Tali fattori sono rappresentati da: età, cardiopatia ischemica, uso concomitante di altri antiaggreganti piastrinici, o di terapia anticoagulante orale o di corticosteroidi, fumo, alcool e storia di pregressa ulcera (Tab. II)[22,23]. Sulla base di tali fattori di rischio, sono stati definiti diversi livelli di rischio di ulcera peptica: basso rischio (nessun fattore di rischio); rischio intermedio (1 o 2 fattori di rischio); alto rischio (≥ 3 fattori di rischio); altissimo rischio (storia di pregresse complicanze da ulcera peptica).

Anemia e cardiopatia ischemica

L'anemia può condizionare sfavorevolmente la prognosi di un paziente affetto da cardiopatia ischemica, in quanto determina un aumento del danno ischemico. Da un lato, infatti, si verifica un ridotto apporto di ossigeno a livello miocardico, dall'altro si realizza uno stato iperdinamico, con aumentata gittata e frequenza cardiaca, e quindi maggior consumo di ossigeno[24,25]. È stato dimostrato in modelli animali che elevati valori di emoglobina si associano ad una riduzione del danno ischemico che si realizza in presenza di stenosi coronariche significative[26]. In studi condotti sull'uomo, l'anemia è risultata un fattore di rischio indipendente di eventi cardiaci maggiori in pazienti con scompenso cardiaco[27] e con cardiopatia ischemica[28]. In particolare, bassi valori di emoglobina si associano ad una prognosi sfavorevole sia in paziente stabili, che vengono sottoposti a rivascolarizzazione coronarica

Tabella II. Fattori di rischio per complicanze gastrointestinali (emorragie o perforazioni) da uso di aspirina.

Fattore di rischio	Odds ratio
Età	
> 70 anni	2.0-2.8
> 75 anni	2.2-4.9
> 80 anni	5.4
Storia di ulcera peptica	2.3-2.8
Storia di sintomi gastrointestinali	2.0-2.1
Storia di malattia cardiaca	1.8
Uso di glucocorticoidi	1.8-2.4
Uso di anticoagulanti	12.7
Fumo	1.6
Alcool	1.8

Da Koch et al.[23], modificata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.14.219 Sun, 28 Apr 2024, 05:16:35

elettiva, sia in pazienti che presentano un quadro clinico di sindrome coronarica acuta. In uno studio retrospettivo tedesco, condotto su oltre 600 pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica elettiva, lo stato anemico si associava ad un'aumentata mortalità a 2 anni, con un rischio maggiore di oltre 4 volte nei pazienti con valori di emoglobina < 12.9 g/dl, rispetto a quelli in cui tali valori erano compresi tra 14.6 e 15.2 g/dl[28]. Una recentissima metanalisi condotta su quasi 40 000 pazienti con sindrome coronarica acuta, ha dimostrato che la prognosi a 30 giorni era fortemente condizionata dai valori di emoglobina. In particolare, per ogni riduzione di 1 g/dl di emoglobina si verificava un aumentato rischio di eventi avversi, variabile dal 21 al 45%, rispetto a pazienti con valori di emoglobina compresi tra 14 e 17 g/dl[29].

Cenni di terapia

I farmaci gastroprotettori rappresentano, almeno in linea teorica, l'approccio più razionale alla profilassi delle ulcere da FANS[3]. Per questo impiego non è ancora chiaro quale sia il farmaco più appropriato nell'ambito di tutti quelli disponibili, esistendo in commercio diverse classi farmacologiche di gastroprotettori. Non è chiaro, inoltre, se tale profilassi è raccomandabile in tutti i pazienti in terapia cronica con FANS o solo in sottogruppi selezionati.

Tra i farmaci attualmente in uso, il sucralfato, la cui attività terapeutica è svolta solamente a livello topico, ha fornito risultati deludenti nella prevenzione della gastropatia da FANS ed il suo impiego è, pertanto, sconsigliato[3].

Il misoprostolo, derivato sintetico della prostaglandina PGE_1, possiede le tipiche proprietà farmacologiche delle prostaglandine ed è in grado di proteggere la mucosa gastrica incrementando la produzione di muco e di bicarbonati a livello locale, oltre ad esercitare un blando effetto antisecretivo a dosaggi più elevati[30]. Numerosi studi sperimentali hanno dimostrato la sua capacità di prevenire le lesioni gastriche da FANS[30]. In particolare, il misoprostolo si è rivelato più efficace rispetto all'omeprazolo nella profilassi delle erosioni e delle ulcere gastriche da FANS, mentre l'inibitore di pompa protonica è risultato più efficace nella prevenzione delle ulcere duodenali[31]. Tuttavia, rispetto agli inibitori di pompa protonica, il misoprostolo spesso presenta effetti collaterali che ne riducono la tolleranza, in particolare dolori addominali e diarrea[3,31]. È, inoltre, importante sottolineare che l'efficacia di questo farmaco è stata dimostrata per un dosaggio di 800 mg/die, almeno nella fase iniziale, e comunque non inferiore a 400 mg/die[31,32].

Gli H_2-antagonisti hanno dimostrato efficacia equivalente rispetto al misoprostolo nella profilassi delle rare ulcere duodenali da FANS[33], mentre sono risultati significativamente inferiori nel prevenire l'insieme delle lesioni gastroduodenali sia rispetto al misoprostolo che agli inibitori di pompa[34,35].

Questi ultimi si sono rivelati probabilmente i farmaci più efficaci e meglio tollerati nella prevenzione e nel trattamento delle lesioni gastroduodenali. Hanno un'efficacia uguale, e spesso superiore, rispetto agli altri farmaci gastroprotettori, con un'elevata tollerabilità, che li rende i farmaci di scelta[31,35]. Il limite ad un loro impiego ancora più ampio è rappresentato dal fattore economico, in quanto hanno un costo più elevato rispetto alle altre classi farmacologiche.

L'eradicazione dell'HP è parte integrante della terapia dell'ulcera peptica[36]. Tuttavia, non è ancora emerso chiaramente se tale eradicazione svolga anche un ruolo preventivo sul rischio di ulcera in pazienti che verranno sottoposti a terapia cronica con FANS[3,37]. Questa problematica si traduce nella pratica clinica in una persistente incertezza circa la necessità di una ricerca sistematica dell'infezione nei pazienti che assumono FANS, di una sua eventuale eradicazione in tutti i casi o soltanto in quelli con sintomi o con lesioni mucose evidenti o con plurimi fattori di rischio.

Problematiche cardiologiche e gastroenterologiche a confronto

Appare, a questo punto, rinnovato e crescente l'interesse da parte del cardiologo clinico verso problematiche apparentemente così lontane rispetto a quelle delle patologie abitualmente trattate. Il malato che è chiamato a gestire, infatti, presenta una complessità sempre maggiore. Questo fatto porta inevitabilmente alla necessità di una fine e precisa conoscenza di patologie non prettamente cardiologiche, ma soprattutto degli effetti (purtroppo non solo di quelli desiderati) dei farmaci sempre più potenti che la ricerca medica mette a disposizione. La sempre maggiore aggressività con cui il malato viene trattato, sia in termini di rivascolarizzazione percutanea che puramente farmacologici, ha portato alla diffusione di quelle che potrebbero essere definite patologie iatrogene. Il trattamento della cardiopatia ischemica è stato caratterizzato negli ultimi anni da profonde innovazioni, che hanno segnato una svolta importante nella gestione clinica. Sicuramente l'impiego degli stent "eluiti", abbattendo il rischio di ristenosi coronarica, ha rappresentato una tappa significativa, tuttavia ha prolungato in modo sensibile il tempo in cui il paziente è necessariamente sottoposto ad una duplice terapia antiaggregante piastrinica. Il rischio di trombosi intrastent è reale e si associa ad una mortalità assai elevata. La duplice terapia antiaggregante piastrinica, se da un lato mette al riparo il paziente da complicanze coronariche minacciose, dall'altro espone il paziente ad altri rischi. Il clopidogrel, la cui efficacia antiaggregante ed antitrombotica a medio e a lungo termine è stata ampiamente dimostrata, presenta una gastrolesività ben documentata, che potrebbe essere addirittura superiore a quella dell'a-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.14.219 Sun, 28 Apr 2024, 05:16:35

spirina, specialmente in pazienti che presentino lesioni mucose gastroesofagee misconosciute, interferendo sfavorevolmente con i meccanismi endogeni di riparazione. Peraltro non è noto, ma non è escludibile, un eventuale effetto gastrolesivo sinergico del clopidogrel, dell'aspirina e di altri fattori di rischio, quali l'HP.

È quindi intuibile come, nella pratica clinica cardiologica, dove il numero di pazienti che presentano tali fattori di rischio è crescente, le complicanze gastrointestinali potrebbero diffondersi in modo subdolo e insidioso. In questi pazienti, i sanguinamenti del tratto gastrointestinale sono particolarmente temuti: un'anemizzazione acuta in un paziente affetto da cardiopatia ischemica potrebbe essere particolarmente disastrosa e metterne a serio repentaglio la vita. Allo stesso tempo, il medico si potrebbe trovare di fronte a scelte terapeutiche quanto mai difficili. Nel caso di una recente angioplastica coronarica associata all'impianto di stent, la sospensione anche solo di un farmaco antiaggregante esporrebbe a rischi di occlusione trombotica intrastent ben noti e sicuramente elevati.

Conclusioni

Nel trattamento delle patologie cardiovascolari, i farmaci antiaggreganti piastrinici rivestono al giorno d'oggi un ruolo di primaria importanza, riducendo in modo significativo gli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari. Questi farmaci, tuttavia, possono talora rivelarsi pericolosi ed associarsi a gravi complicanze, in particolare a sanguinamenti gastrointestinali.

Ad uno scenario così problematico e pieno di insidie, si contrappongono delle armi terapeutiche tanto collaudate quanto semplici e di sicura efficacia, pressoché prive di effetti collaterali sul sistema cardiovascolare. Tuttavia, ancora poco chiare restano le indicazioni e le modalità di una terapia preventiva.

È chiaro però, che nell'ottica di una gestione clinica globale del paziente affetto da cardiopatia ischemica, in particolare se sottoposto a procedura interventistica coronarica, non si può prescindere da una stretta integrazione con le emergenti problematiche di ordine gastroenterologico.

Queste due discipline, la Cardiologia e la Gastroenterologia, probabilmente non sono mai state più legate.

Bibliografia

1. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1999; 340: 1888-99.
2. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. Arch Intern Med 2002; 162: 2197-202.
3. Bianchi Porro G, Lazzaroni M. La gastropatia da FANS. Verona: Libreria Cortina Editrice, 2003.
4. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994; 308: 81-106.
5. Douthwaite AH, Lintott GAM. Gastroscopic observation of effect of aspirin and certain other substances on stomach. Lancet 1938; 2: 1222-5.
6. Schoen RT, Vender RJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. Am J Med 1989; 86: 449-58.
7. Langman M. Ulcer complications associated with anti-inflammatory drug use. What is the extent of the disease burden? Pharmacoepidemiol Drug Saf 2001; 10: 13-9.
8. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. BMJ 2000; 321: 1183-7.
9. Peters R, Mehta S, Fox K, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation 2003; 108: 1682-7.
10. Sheikh RA, Romano PS, Prindiville TP, Yasmeen S, Trudeau W. Endoscopic evidence of mucosal injury in patients taking ticlopidine compared with patients taking aspirin/nonsteroidal antiinflammatory drugs and controls. J Clin Gastroenterol 2002; 34: 529-32.
11. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345: 494-502.
12. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. N Engl J Med 2005; 352: 238-44.
13. Laine L, Maller ES, Yu C, Quan H, Simon T. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial. Gastroenterology 2004; 127: 395-402.
14. Cryer B. Reducing the risks of gastrointestinal bleeding with antiplatelet therapies. N Engl J Med 2005; 352: 287-9.
15. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984; 1: 1311-5.
16. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, et al. Has Helicobacter pylori eradication for peptic ulcer been overrated? Intern Med 2004; 43: 179-83.
17. Lanas A, Fuentes J, Benito R, Serrano P, Bajador E, Sainz R. Helicobacter pylori increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 779-86.
18. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. Lancet 2002; 359: 14-22.
19. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, et al. Randomised trial of eradication of Helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. Lancet 1997; 350: 975-9.
20. Chan FK, To K, Wu JC, et al. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. Lancet 2002; 359: 9-13.
21. Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N Engl J Med 2001; 344: 967-73.
22. Chan FK, Graham DY. Prevention of non-steroidal anti-in-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.189.14.219 Sun, 28 Apr 2024, 05:16:35

flammatory drug gastrointestinal complications - review and recommendations based on risk assessment. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 1051-61.
23. Koch M, Dezi A, Tarquini M, Capurso L. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious complications. Dig Liver Dis 2000; 32: 138-51.
24. Most AS, Ruocco NA Jr, Gewirtz H. Effect of a reduction in blood viscosity on maximal myocardial oxygen delivery distal to a moderate coronary stenosis. Circulation 1986; 74: 1085-92.
25. Levy PS, Quigley RL, Gould SA. Acute dilutional anemia and critical left anterior descending coronary artery stenosis impairs end organ oxygen delivery. J Trauma 1996; 41: 416-23.
26. Yoshikawa H, Powell WJ Jr, Bland JH, Lowenstein E. Effect of acute anemia on experimental myocardial ischemia. Am J Cardiol 1973; 32: 670-8.
27. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. Circulation 2003; 107: 223-5.
28. Reinecke H, Trey T, Wellmann J, et al. Haemoglobin-related mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. Eur Heart J 2003; 24: 2142-50.
29. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. Circulation 2005; 111: 2042-9.
30. Monk JP, Clissold SP. Misoprostol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of peptic ulcer disease. Drugs 1987; 33: 1-30.
31. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole Versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. N Engl J Med 1998; 338: 727-34.
32. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, 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.
33. Raskin JB, White RH, Jaszewski R, Korsten MA, Schubert TT, Fort JG. Misoprostol and ranitidine in the prevention of NSAID-induced ulcers: a prospective, double-blind, multicenter study. Am J Gastroenterol 1996; 91: 223-7.
34. Valentini M, Cannizzaro R, Poletti M, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: comparison between misoprostol and ranitidine in prevention of upper gastrointestinal damage. J Clin Oncol 1995; 13: 2637-42.
35. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine Versus Omeprazole for NSAID-Associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. N Engl J Med 1998; 338: 719-26.
36. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy in Helicobacter pylori positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1833-55.
37. Graham DY. Critical effect of Helicobacter pylori infection on the effectiveness of omeprazole for prevention of gastric or duodenal ulcers among chronic NSAID users. Helicobacter 2002; 7: 1-8.