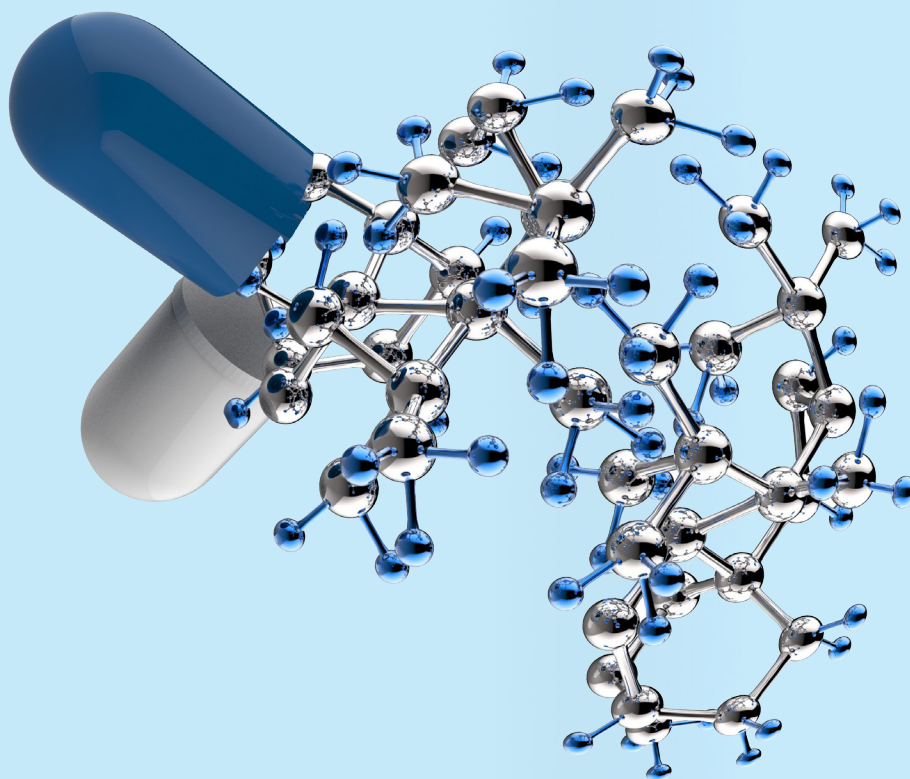




ISSN 1105-4999

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ PHARMAKEFTIKI

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΜΕ ΘΕΜΑΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
A QUARTERLY EDITION ON PHARMACEUTICAL SCIENCES' TOPICS



ΤΟΜΟΣ
VOLUME 30 • ΤΕΥΧΟΣ
ISSUE I

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ - ΜΑΡΤΙΟΣ
JANUARY - MARCH 2018

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΜΕ ΘΕΜΑΤΑ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΟΣ 30, ΤΕΥΧΟΣ Ι,
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ - ΜΑΡΤΙΟΣ 2018

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

A. Τσαντίλη

Ομοτ. Καθηγήτρια, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ)
tsantili@pharm.uoa.gr

ΑΡΧΙΣΥΝΤΑΚΤΗΣ

Γ.Α. Καρίκας

Ομότιμος καθηγητής, Πανεπιστήμιο
Δυτικής Αττικής, karikasg@teiath.gr

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κ. Δεμέτζος

Καθηγητής, ΕΚΠΑ

Β. Δημόπουλος

Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ΑΠΘ

N. Κόλμαν

Galenica SA

Χ. Κοντογιώργης

PhD, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ΑΠΘ

Π. Κουρουνάκης

Ομοτ. Καθηγητής,

Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ΑΠΘ

Π. Μαχαίρας

Ομοτ. Καθηγητής, ΕΚΠΑ

Σ. Νικολαρόπουλος

Αναπλ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Γ. Πάιρας

Αναπλ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Ε. Παντερή

Καθηγήτρια, ΕΚΠΑ

Δ. Ρέκκας

Αναπλ. Καθηγητής, ΕΚΠΑ

E-mail για υποβολή εργασιών:

tsantili@pharm.uoa.gr, karikasg@teiath.gr

Για την ηλεκτρονική έκδοση της «Φαρμακευτικής»
και οδηγίες προς συγγραφείς
επισκεφτείτε την διεύθυνση: www.hsmc.gr

Τα άρθρα που δημοσιεύονται
στην «Φαρμακευτική» καταχωρούνται
στα Chemical Abstracts, EMBASE,
SCOPUS και EBSCO

PHARMAKEFTIKI

A QUARTERLY EDITION
ON PHARMACEUTICAL SCIENCES' TOPICS
VOLUME 30, ISSUE I,
JANUARY - MARCH 2018

EDITOR

A. Tsantili

Emeritus Professor, National and Kapodistrian
University of Athens (NKUA)
tsantili@pharm.uoa.gr

CO EDITOR

G.A. Karikas

Emeritus professor, University of West Attica,
Greece, karikasg@teiath.gr

EDITORIAL BOARD

C. Demetzos

Professor, NKUA

V.J. Demopoulos

Professor, University of Thessaloniki, AUTH

N. Kolman

Galenica SA

Ch. Kontogiorgis

PhD, University of Thessaloniki, AUTH

P. Kourounakis

Emeritus Professor,

University of Thessaloniki, AUTH

P. Macheras

Emeritus Professor, NKUA

S. Nikolaropoulos

Associate Professor, University of Patras

G. Pairas

Associate Professor, University of Patras

I. Panderi

Professor, NKUA

D. Rekkas

Associate Professor, NKUA

E-mail for manuscript submission:

tsantili@pharm.uoa.gr, karikasg@teiath.gr

For "Pharmakeftiki" electronic edition
and instructions to authors
please visit www.hsmc.gr

Articles published in "Pharmakeftiki"
are indexed in Chemical Abstracts,
EMBASE, SCOPUS and EBSCO

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ / CONTENTS

**"Φαρμακευτική" - 30 χρόνια: ιστορική αναδρομή
- προοπτικές**

Άννα Τσαντίλη..... 1 - 3

**Χρόνια Φλεγμονή ως Παράγοντας Κινδύνου
για Καρδιαγγειακές Ασθένειες και Κακοήθειες
Νεοπλασίες. Πρόσφατες εξελίξεις σε
αντιφλεγμονώδη φάρμακα και μείωση του
κινδύνου**

Αθανάσιος Βαλαβανίδης 4 - 20

**Identification of new therapeutic properties of well-
known drugs based on the federal adverse event
reporting system**

Georgy I. Lapushkin 21 - 30

**Αναδρομική Μελέτη Συσχέτισης Εξωπεπτικών
Συμπτωμάτων με Διαταραχές του Πεπτικού**

*Δούλου Κωνσταντίνα, Ευάγγελος Καραλής, Σοφία
Μαρκαντώνη-Κυρούδη, Φώτιος Πετρόπουλος,
Ευάγγελος Ζαφείρης, Γεώργιος Ναούμ 31 - 43*

Εκδηλώσεις 44

**Pharmakeftiki- 30 years: a historical view and
perspectives**

Anna Tsantili 1 - 3

**Chronic Inflammation as a Risk Factor in
Cardiovascular Diseases and Cancer. Recent advances
in anti-inflammatory drugs and risk reduction**

Athanasios Valavanidis..... 4 - 20

**Identification of new therapeutic properties of well-
known drugs based on the federal adverse event
reporting system**

Georgy I. Lapushkin 21 - 30

**A Retrospective Study Aiming at Correlating Non-
Gastrointestinal Symptoms with Disorders of the
Digestive Tract**

*Konstantina Doulou, Vangelis Karalis, Sophia Markantonis
-Kyroudis, Fotios Petropoulos, Zafiris Evaggelos,
Georgios Naoum 31 - 43*

Meetings..... 44

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΟΧΗΜΕΙΑΣ
& ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

PHARMAKEFTIKI

A QUARTERLY JOINT EDITION OF
THE HELLENIC SOCIETY OF
MEDICINAL CHEMISTRY &
THE HELLENIC PHARMACEUTICAL SOCIETY



ZITA MEDICAL MANAGEMENT, 1ο χλμ. Παιανίας - Μαρκοπούλου, 19002, Παιανία, Ελλάδα
Τηλ.: + 30 211 100 1780, E-mail: g.kouloumpis@zitamanagement.com



Από το όραμα στην πραγματικότητα...

- Website & Ηλεκτρονικό Marketing
- Επιστημονικές Εκδόσεις
- Χορηγίες
- Γραφιστικό - Δημιουργικό
- Γραμματειακή Υποστήριξη
- Τουρισμός Υγείας
- Νοσοκομειακό Marketing
- Γραφείο Τύπου

**Η αποτελεσματικότητα είναι...
η δική μας επιστήμη**

www.zita-management.com



"Φαρμακευτική" - 30χρόνια: Ιστορική αναδρομή - προοπτικές

Το 2018 η 'Φαρμακευτική' συμπληρώνει 30 χρόνια συνεχούς εκδοτικής δραστηριότητας. Με αφορμή αυτό το γεγονός η Σ.Ε. θέλει να εκφράσει τις ευχαριστίες της σε όλους όσους στη διάρκεια αυτών των χρόνων στήριξαν αυτή την προσπάθεια και εμπιστεύθηκαν τη 'Φαρμακευτική' για τη δημοσίευση των άρθρων τους. Το εγχείρημα -ένα όραμα- ξεκίνησε την άνοιξη του 1988, όταν μετά από πολλές συναντήσεις, συζητήσεις, αμφιταλαντεύσεις, το Διοικητικό Συμβούλιο της Ελληνικής Εταιρείας Φαρμακοχημείας αποφάσισε να δεχτεί την πρόταση του εκδότη Λ. Παπαθανασόπουλου (εκδόσεις Album) και να προχωρήσει στην έκδοση ενός αμιγώς επιστημονικού περιοδικού σε θέματα φαρμακευτικών επιστημών. Η Συντακτική Επιτροπή αποτελείτο από το τότε Δ.Σ της Ε.Ε.Φ. και κατ' αλφαβητική σειρά περιελάμβανε τους: Α. Αδάμο, Γ. Καρίκα, Π.Κουρουνάκη, Π. Μαχαίρα, Α. Τσαντίλη-Κακουλίδου και αναπληρωματικά μέλη τους Ι. Δρίτσα και Π.Μπούκα (**Εικόνα 1**). Το πρώτο τεύχος κυκλοφορεί την άνοιξη του 1988 με εξώφυλλο που φιλοτέχνησε αφιλοκερδώς η νυν Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μοίρα Συμιλλίδου και καλύπτει τους μήνες Απρίλιο-Ιούνιο (**Εικόνα 2**). Στην **Εικόνα 3** παρουσιάζεται το σημείωμα της Συνταξης με το οποίο η Σ.Ε. επικοινωνεί την ανάγκη έκδοσης του περιοδικού και τους στόχους του. Το πρώτο άρθρο είχε τίτλο «Ασπιρίνη-Σαλικυλικά Παράγωγα μια Φαρμακευτική Ομάδα με αμείωτη Θεραπευτική Αξία» και συγγραφείς τους Ο.Τοδούλου, Β.Φιλιππάτο και την αείμνηστο καθηγήτρια Α. Παπαδάκη-Βαλιράκη (**Εικόνα 4**).

Μετά την ολοκλήρωση του πρώτου χρόνου αποφασίζεται η ανεξαρτητοποίηση της 'Φαρμακευτικής' με μόνιμη Συντακτική Επιτροπή τους Α. Αδάμο, Γ. Καρίκα, Π. Μαχαίρα, Π.Μπούκα και Α. Τσαντίλη-Κακουλίδου, ενώ το εκάστοτε Δ.Σ. της Ε.Ε.Φ. θα έχει συμβουλευτικό ρόλο, ενώ όπως αναφέρεται στο σχετικό σημείωμα

της Συνταξης επισημάνονται οι ατέλειες και μπαίνουν νέες προοπτικές. Τα επόμενα χρόνια ακολουθούν και άλλες μεταβολές στη σύνθεση της Συντακτικής Επιτροπής και της Συμβουλευτικής Επιτροπής, ενώ το περιοδικό χαράσσει αυτόνομη πορεία.

Η 'Φαρμακευτική' είχε από την αρχή -και διατηρεί- την αυστηρή μορφή που ακολουθούν τα διεθνή επιστημονικά περιοδικά και είναι δίγλωσσο, επιτρέποντας τη δημοσίευση άρθρων στην ελληνική και αγγλική. Στην πρώτη περίπτωση δίνεται η δυνατότητα καλλιέργειας του επιστημονικού λόγου στην ελληνική γλώσσα, ενώ στη δεύτερη τα άρθρα αποκτούν μεγαλύτερη εμβέλεια και αναγνωρισιμότητα στη διεθνή επιστημονική κοινότητα. Στην πορεία η 'Φαρμακευτική' επιτυγχάνει την καταχώριση των άρθρων σε διεθνείς βάσεις δεδομένων, αρχικά στα Chemical Abstracts, ακολούθως στις βάσεις EMBASE Scopus και πρόσφατα στην EBSCO. Παρακολουθώντας συνεχώς τα επιστημονικά δρώμενα στο ελληνικό χώρο και στηρίζοντας τις προσπάθειες για την οργάνωση συνεδρίων εθνικών και διεθνών συνεδρίων διαθέτει χώρο για την προώθηση αυτών των εκδηλώσεων ενώ μετά από σχετικά αιτήματα εκδίδει ειδικά αφιερωμένα τεύχη. Συγκεκριμένα έχουν εκδοθεί δυο ειδικά τεύχη για τη νανοτεχνολογία (PHARMAKEFTIKI 19 IV, 2006 και PHARMAKEFTIKI 29 IV, 2017) και ένα για τη θερμική ανάλυση (PHARMAKEFTIKI 25 III, 2013). Ειδική στήλη φιλοξενεί άρθρα σχετικά με την Κλινική φαρμακευτική, ενώ πρόσφατα έχει διευρυνθεί η θεματολογία και σε θέματα που αφορούν σε υπηρεσίες υγείας, όπως η Φαρμακευτική Φροντίδα.

Η 'Φαρμακευτική' προσπαθεί να εξελίξει και να εκσυγχρονίζει και την εμφάνισή της. Μια πρώτη παρέμβαση στο εξώφυλλο οφείλεται στον αείμνηστο συνάδελφο Γιάννη Δρίτσα, μέλος της πρώτης Σ.Ε. και αρωγός στην προσπάθεια μέχρι την πρόωρη

απώλειά του (Τόμος 12, 1999), ενώ ακολουθεί μια δραστικότερη αλλαγή το 2012, όταν την έκδοση αναλαμβάνει η εταιρεία Zita-Congress. (**Εικόνες 5, 6**). Την χρονιά αυτή ξεκινά και η ηλεκτρονική έκδοση του περιοδικού, το οποίο φιλοξενείται στην ιστοσελίδα της Ελληνικής Εταιρείας Φαρμακοχημείας (www.hsmc.gr). Το παρόν τεύχος με αφορμή και την επέτειο των 30 χρόνων είναι και πάλι ανανεωμένο, τόσο όσον αφορά στο εξώφυλλο όσο και στην εσωτερική μορφή. Το νέο εξώφυλλο επιδιώκει να αποδώσει τη διεπιστημονικότητα της Φαρμακευτικής Επιστήμης με βασικούς κορμούς τη Χημεία, τη Βιολογία και την Τεχνολογία και συνακόλουθα και το στίγμα της 'Φαρμακευτικής' όπως έχει καθιερωθεί στην πολύχρονη πορεία της. Αυτό το στίγμα που καθορίζεται από την ευρύτητα της θεματολογίας

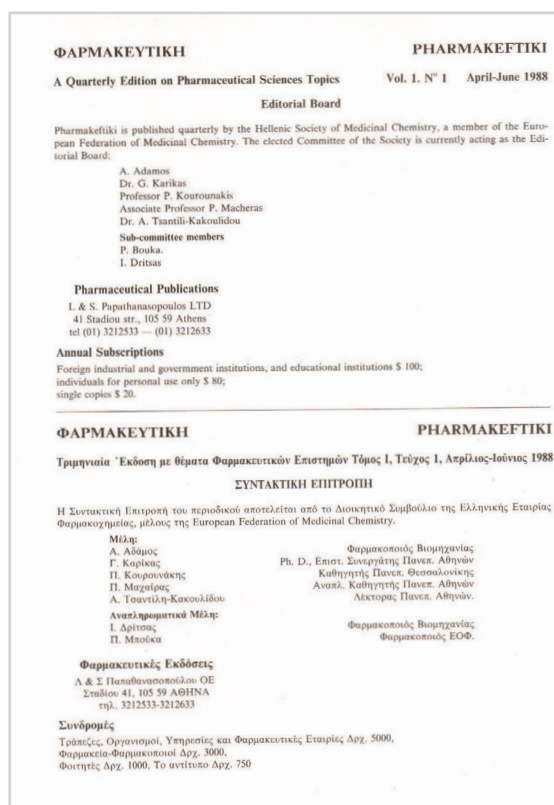
της 'Φαρμακευτικής' στα πλαίσια πάντα των Φαρμακευτικών Επιστημών οδήγησε τη Σ.Ε. στην πρόταση να αποτελεί εφ' εξής η 'Φαρμακευτική' κοινή έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Φαρμακοχημείας και της Ελληνικής Φαρμακευτικής Εταιρείας, πρόταση που αποδέχτηκαν και οι δυο εταιρείες.

Ευελπιστώντας σε περαιτέρω γόνιμες συνεργασίες στο μέλλον, συνεχίζουμε με νέα αφετηρία και με το ίδιο επικαιροποιημένο όραμα την εθνική προσπάθεια που θέλει τη χώρα μας και ειδικότερα τη φαρμακευτική επιστημονική κοινότητα να είναι παρούσα στην διάδοση της γνώσης και της έρευνας όχι μόνο εντός συνόρων αλλά και στο διεθνές περιβάλλον.

Για τη Συντακτική Επιτροπή
Αννα Τσαντίλη



Εικόνα 1. Το πρώτο τεύχος της Φαρμακευτικής



Εικόνα 2. Η πρώτη Συντακτική Επιτροπή της Φαρμακευτικής

Της Σύνταξης

Είναι γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια η Φαρμακευτική και γενικότερα οι επιστήμες που σχετίζονται με το φάρμακο έχουν αναπτυχθεί και εξακολουθούν να αναπτύσσονται σε εντυπωσιακό βαθμό τόσο στους κλασσικούς τομείς όσο και σε νέες κατευθύνσεις, άγνωστες πριν από λίγα μόλις χρόνια.

Αυτή η έκρηξη στη συσσώρευση νέων πληροφοριών που δεν αφορούν μόνο τη βασική έρευνα, αλλά και την καθημερινή πράξη επέβαλε την επιτακτική ανάγκη για μια συνεχή ενημέρωση της επιστημονικής κοινότητας που ασχολείται με το φάρμακο. Σ' αυτή την αναγκαιότητα θελήσαμε ν' ανταποκριθούμε τολμώντας την έκδοση της "ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ", διευρύνοντας έτσι της δραστηριότητας της "Ελληνικής Εταιρείας Φαρμακοχημείας".

Η "ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ", στοχεύει ν' αποτελέσει ένα επιστημονικό περιοδικό που θα πληροφορεί και επί πλέον θα ερμηνεύει τις τελευταίες εξελίξεις στις Φαρμακευτικές Επιστήμες. Στις σελίδες της θα δημοσιεύονται άρθρα επισκόπησης σε σύγχρονα θέματα καθώς και ερευνητικές εργασίες. Μια μόνιμη στήλη θα παρέχει πληροφορίες από τη διεθνή βιβλιογραφία. Για το σκοπό αυτό η Συντακτική Επιτροπή φρόντισε να εξασφαλίσει το δικαίωμα της μετάφρασης και αναδημοσίευσης άρθρων από ξένα επιστημονικά περιοδικά. Στην εκπαιδευτική στήλη θα φιλοξενοούνται σύντομα άρθρα που θα αναπτύσσουν καινούριες έννοιες στις Φαρμακευτικές Επιστήμες, έτσι ώστε να εμπεδωθεί μια κοινή γλώσσα ανάμεσα στους νεότερους και τους παλαιότερους επιστήμονες. Και φυσικά η "ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ" θα αποτελέσει το βήμα για τη δημοσίευση των ομιλιών και εκδηλώσεων της "Ελληνικής Εταιρείας Φαρμακοχημείας", καθώς και άλλων επιστημονικών φορέων που το επιθυμούν.

Σ' αυτή μας την προσπάθεια προσδοκούμε την ενεργό συμμετοχή των συναδέλφων τόσο στο επίπεδο του τακτικού συνδρόμη, όσο και στο επίπεδο της ουσιαστικής προσφοράς άρθρων με νέες εμπειρίες και απόψεις, φιλοδοξώντας έτσι η "ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ" να μην παραμείνει απλά ένα επιστημονικό περιοδικό, αλλά ν' αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο για όλους όσους ασχολούνται με το φάρμακο στη βιομηχανία, στο νοσοκομείο, στο φαρμακείο, στους κρατικούς φορείς υγείας, στο Πανεπιστήμιο, στα ερευνητικά κέντρα.

Πιστεύουμε ότι το πρώτο αυτό τεύχος, παρά τις αδυναμίες του θ' αποτελέσει ένα αρχικό ερέθισμα. Ελπίζουμε σύντομα η "ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ" να αγκαλιάσει όσο γίνεται περισσότερους επιστήμονες στο χώρο του φαρμάκου, αναπτύσσοντας μαζί τους μια σταθερή, αμείωτη σχέση, μόνη εγγύηση για την επιτυχία του περιοδικού.

Η ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΑΡΘΡΑ-ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗΣ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ 1, 2-16, 1988

Ασπιρίνη-Σαλικυλικά Παράγωγα μια Φαρμακευτική Ομάδα με Αμειώτη Θεραπευτική Αξία

Ο. Τοδούλου, Β. Φιλιππάτος, Α. Παπαδόκη-Βαλιράκη

Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής Πανεπιστήμιο Αθηνών, Σόλωνος 104 Αθήνα 106 80

Περίληψη □ Τα σαλικυλικά παράγωγα είναι μια χημική ομάδα με μεγάλο αριθμό θεραπευτικών εφαρμογών και με σχετικά μη σημαντικές παρενέργειες. Χρησιμοποιούνται σε μεγάλη έκταση από την αρχή του αιώνα μας μέχρι σήμερα. Στην εργασία αυτή γίνεται αρχικά μια αναφορά στην ανακάλυψη και την ιστορία τους και ακολουθεί μια σύντομη παρουσίαση και ο τρόπος σύνθεσης των κυριότερων από αυτά. Επίσης αναφέρεται η φαρμακολογική τους δράση, η σχέση δομής και αντιφλεγμονώδους δράσης καθώς και οι κυριότερες απόψεις πάνω στην απορρόφηση, μεταβολισμό και την απέκκρισή τους. Ακολουθεί η μελέτη της βιοχημικής τους δράσης που σχετίζεται με την αναστολή της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών.

Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στην αναφορά των θεραπευτικών χρήσεων, όπου εκτός από τις παραδοσιακές παρουσιάζονται και ορισμένες νέες, όπως η πρόληψη και θεραπεία του ερπητιώδους του μολυβίου καθώς και πιθανές μελλοντικές χρήσεις που αποσκοπούν το θεραπευτικό κύρος της φαρμακευτικής αυτής ομάδας. Αναφέρονται επίσης οι κυριότερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και τέλος οι παρενέργειες, όπου τονίζεται ιδιαίτερα η ερεθιστική δράση της ασπιρίνης και των σαλικυλικών στον βλεννογόνο του στομάχου.

ΣΥΝΤΗΜΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Ο όρος "ασπιρίνη" χρησιμοποιείται αντί του χημικού ονόματος ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Σε μερικές παραπληρωματικές γλώσσες το όνομα αυτό είναι Σημα Κατατέθεν της Bayer AG.

Ο όρος σαλικυλικά χρησιμοποιείται για να περιγραφεί φάρμακα που έχουν τη δομή του 2-υδροξυβενζοϊκού οξέος.

Η ακόλουθη λίστα περιλαμβάνει τις κυριότερες συντημής που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή την ανασκόπηση.

NSAI = non-steroidal anti-inflammatory (drugs). Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
SA = Σαλικυλικό οξύ
ASA = Ασπιρίνη

Sal = Σαλικυλικά ιόντα
HETE₂ = Υδροξυενοκοστετρακαρβοξυλικά οξέα (με διάφορους υποκαταστάτες)
HPETE₂ = Υδροπεροξυενοκοστετρακαρβοξυλικά οξέα (με διάφορους υποκαταστάτες)

Ιστορία

Η ιστορία των σαλικυλικών έχει τις ρίζες της στη χρήση διαφόρων φυτών για θεραπευτικούς σκοπούς από την εποχή του Ιπποκράτη (περίπου πριν 2400 χρόνια). Η ανάπτυξη όμως των σαλικυλικών ως χημικής ομάδας άρχισε τον 19ο αιώνα, με την απομόνωση της σαλικυλικής αλδεΐδης από τα άνθη του φυτού *Spirea Ulmaria*, από την οποία ο γερμανός χημικός K.J. Locwing παρασκεύασε το σαλικυλικό οξύ στο οποίο έδωσε το όνομα *Spigsäure*.

Το 1860 οι Kolbe και Lautemann συνθέσαν το σαλικυλικό οξύ από φαινόλικο νάτριο και διοξείδιο του άνθρακα. Η μέθοδος αυτή αφορού τροποποιήθηκε από τον Kolbe, είναι σήμερα γνωστή με το όνομά του.

Πιο πριν, το 1853, ένας γάλλος χημικός, ο Charles Friedrich von Gerhardt μελετώντας αντιδράσεις ακετυλοσάνων συνθέσαν πρώτος το ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

Η πλήρης όμως εμπορική εκμετάλλευση της ασπιρίνης άρχισε 40 χρόνια αργότερα, στη Γερμανία. Η F. Bayer and Company έκανε την εποχή εκείνη έρευνες για τη σύνθεση φαρμάκων εφάμιλλου του σαλικυλικού οξέος αλλά με λιγότερες παρενέργειες. Τυχαιά ένας χημικός της Bayer, ο Felix Hoffmann, ανακάλυψε ότι το ακετυλοσαλικυλικό οξύ είχε μεγαλύτερη δραστηριότητα από το σαλικυλικό νάτριο και συγχρόνως λιγότερες παρενέργειες και έτσι το χορήγησε στον πατέρα του που έπασχε από ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ο κύριος ερευνητής της ομάδας της Bayer, ο H. Dreser, συνειδητοποίησε τότε ότι είχε ανακαλύψει ένα σπουδαίο φάρμακο και το έθεσε στην κυκλοφορία το 1899. Έκρινε επίσης ότι το όνομα ακε-

Εικόνα 3. Το πρώτο σημείωμα της Σύνταξης



Εικόνα 5. Τόμος 12, Τεύχος Ι, 1999

Εικόνα 4. Η αρχική σελίδα του πρώτου άρθρου



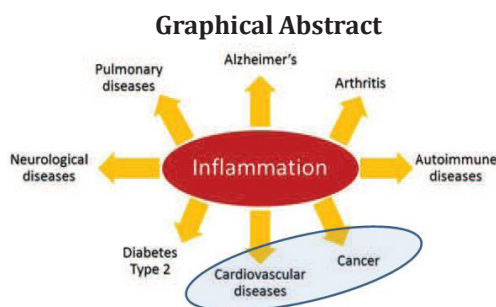
Εικόνα 6. Τόμος 24, Τεύχος Ι-II, 2012

Chronic Inflammation as a Risk Factor in Cardiovascular Diseases and Cancer. Recent advances in anti-inflammatory drugs and risk reduction

Athanasios Valavanidis

*Department of Chemistry, National and Kapodistrian University of Athens,
University Campus Zografou, 15784 Athens, Greece*

KEYWORDS:
Inflammation;
oxidative
stress; reactive
oxygen species;
inflammatory
reactions;
cardiovascular
diseases; cancer



***Corresponding
Author:**

Prof. Athanasios
Valavanidis,
E-mail: valavanidis@
chem.uoa.gr

ABSTRACT

The most important role of inflammation is to eliminate the causes of cell injury, harmful invasions by pathogens, damaged cells, chemical and biological toxic agents. All aerobic organisms use a complex defensive response of biological tissues in part by inflammatory reactions. Biological organisms use the immune system for anti-inflammatory actions fighting to eliminate the causes of cell injury, to initiate tissue repair mechanisms and to clear damaged cells and tissues. In the last decades it has been recognized by many studies that acute or prolonged chronic inflammation leads to a host of diseases, especially cardiovascular diseases (CVDs), rheumatoid arthritis, inflammatory bowel diseases, various types of cancer and neurodegenerative diseases of old age. Inflammation at the molecular level produces special biomarkers and transcription factors (control of transcription of genetic information from DNA to messenger RNA). Oxidative stress and vascular inflammation are closely interrelated to endothelial dysfunction and vascular damage. The concept of oxidative stress and mild chronic vascular inflammation as part

of the pathophysiology of hypertension and atherosclerosis has been accepted. Chronic inflammation has been linked to various steps involved in carcinogenesis, including cellular transformation, promotion, survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis. This review presents epidemiological and other studies that reduce oxidative stress and inflammatory process by dietary antioxidants (plant polyphenols). Also, the review covers advances and positive results from controlled randomised trials in the last decade of Non-Steroidal anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) that reduce substantially risk for CVDs and certain types of cancer. Finally, the review describes the recent results of Phase III study evaluating the promising anti-inflammatory drug Canakinumab (ACZ885, Novartis) in 10,000 patients from 40 countries, with prior heart attack and inflammatory atherosclerosis as measured by high sensitivity-C-reactive protein levels.

1. Introduction: Inflammation and related diseases

Human body tissues respond to oxidative stress and harmful invasions by pathogens, damaged cells, chemical and biological toxic substances, dietary and life-style agents with oxidative properties (tobacco smoke, animal fat, obesity, lack of physical activity, etc) in part by inflammatory reaction which is a complex biological response. The classical signs of inflammation in humans are pain, redness, swelling, increased temperature and loss of function. Inflammation is a generic response, and therefore it is considered as a mechanism of innate immunity. The inflammatory protective response in the human body involves immune cells, blood vessels, and biochemical mediators. Inflammatory processes are evolutionarily ancient and are essential components of immune defense in all mammals (all vertebrates and even invertebrates).¹⁻⁵

The most important role of inflammation is to eliminate the causes of cell injury, to clear out necrotic or damaged cells and tissues and to initiate tissue repair mechanisms. It has been recognized by many studies that acute or prolonged chronic inflammation leads to a host of diseases, such as hay fever, periodontitis, atherosclerosis, rheumatoid arthritis, and even various types of neoplastic tumours. For example, cancer related inflammation processes can be caused by an acute inflammatory environment. Failure to remove the cause can lead to chronic inflammation mediated by inflammatory cells [Macrophages, Cytokines,

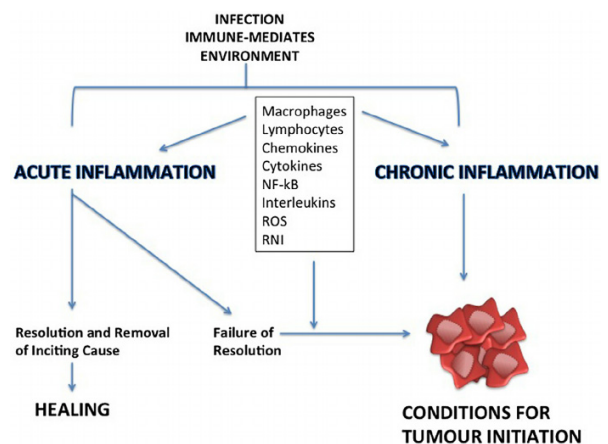


Figure 1. Cancer related inflammation processes.

Chemokines, Reactive Oxygen Species (ROS) and Reactive Nitrogen Intermediates (RNI)]. Tumour initiation through the effects on DNA contributes to mechanisms of inflammation enhancing tumour propagation and metastasis (**Figure 1**)^{6,7}.

In the last decade medical experts and health professionals realized that inflammation is associated with ageing and degenerative diseases and avenues of effective medical treatment and therapy must involve blocking the inflammatory processes.

There a strong association between chronic inflammatory conditions and chronic diseases, especially degenerative and ageing-related diseases (**Figure 2**). Chronic inflammation damages the cells of the brain,

heart, arterial walls, and other anatomic structures and this damage leads to various inflammatory chronic diseases. Studies on the causes of inflammation at the molecular level showed that numerous biomarkers are involved in the process of inflammation. Many of these biomarkers and transcription factors are found in processes of inflammation processes and diseased tissues.⁸⁻¹²

- a. such as **NF-κB** [nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, the Nuclear Factor NF-κB pathway has long been considered a prototypical proinflammatory signaling pathway],
- b. **STAT3** [Signal transducer and activator of transcription 3, is a transcription factor which in humans is encoded by the *STAT3* gene];
- c. **Inflammatory cytokines** [small proteins (~5–20 kDa) that are important in cell signaling] and chemokines such as,
- d. **Tumor necrosis factor-alpha (TNF)-α** [cell signaling protein (cytokine) involved in systemic inflammation]
- e. **Interleukins (IL)-1, IL-6, IL-8** [secreted proteins and signal molecules that were first seen to be expressed by white blood cells (leukocytes). The function of the immune system depends in a large part on interleukins,
- f. **MCP-1** [Monocyte chemoattractant protein, key chemokines that regulate migration and infiltration of monocytes/macrophages],
- g. **Inflammatory enzymes** such as cyclooxygenase (COX)-2, 5-lipoxygenase (LOX), 12-LOX, and matrix metalloproteinases (MMPs);
- h. and other factors such as : Prostate-specific antigen (PSA), C-reactive protein (CRP), adhesion molecules, vascular endothelial growth factor (VEGF), and TWIST [TWIST proteins are embryonic transcription factors] are found common in most chronic diseases.

2. The main causes of inflammation

Inflammation is a vital part of the body's immune response. Without inflammation response, wounds would fester and infections could become deadly.

Under inflammatory processes the arteries di-

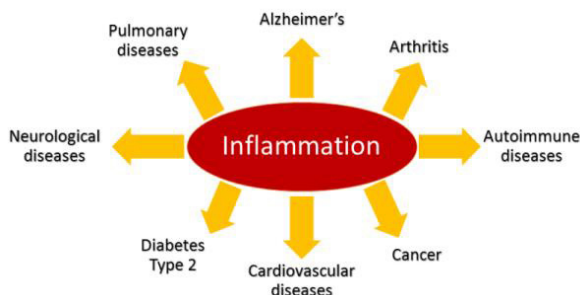


Figure 2. Association of inflammation with many diseases, especially degenerative and ageing-related diseases

late in the human body, blood flow increases, and capillaries become more permeable so that white blood cells, hormones and nutrients can move into the spaces between cells. White blood cells swarm the injured area and ingest germs, dead or damaged cells and other foreign materials to help heal the body. Pus is an accumulation of white blood cells that have died after ingesting the threatening materials and the way the body expels those no-longer-needed cells. Old age or “wear and tear” conditions (osteoarthritis, autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, etc) initiate inflammatory process. Also, chronic inflammation is the result of pathogens, ageing, degenerative diseases and exposure to environmental factors, such as obesity, poor diet (lack of fruit and vegetables, lack of vitamins, excessive red meat, etc), lack of physical exercise, oxidative stress, smoking, air pollution, poor oral health and excessive alcohol consumption can also lead to chronic inflammation.

Studies showed that the main causes of inflammatory processes are:¹³⁻¹⁷

- a. Low-grade in the bloodstream and organs like the stomach and gastro-intestinal tract,
- b. Chronic low-grade food allergies or food sensitivities that may cause few symptoms,
- c. An imbalance of bacteria and fungi in your gastrointestinal tract, also known as dysbiosis. This causes your immune system to overreact to bacteria in your gut and can be without notable symptoms,

ATHEROSCLEROSIS

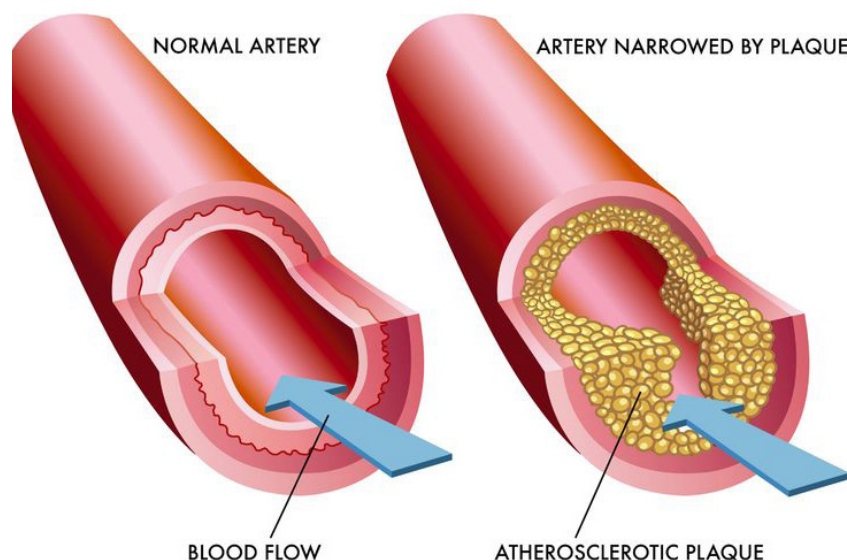


Figure 3. Atherosclerotic plaques as result of an accumulation of lipids and smooth muscle cell proliferation. [<http://blogs.dickinson.edu/molecularpathophysiology/category/class-research-project-inflammation/>]

- d. Constant psychological, emotional or physical stress raises the level of cortisol, creating inflammation,
- e. Environmental toxicity from our air, water, food pollutants and toxic metals like mercury (Hg) and lead (Pb) all contribute to inflammation and have been linked to diseases,
- f. Diet and lifestyle: too much fat, sugar, and protein in your diet, constant dehydration, consumption of too many sugary drinks, refreshments with added caffeine. But also, lack of physical inactivity, obesity and lack adequate fruit and vegetables (vitamins, antioxidants), excessive alcohol, smoking can all increase inflammation in your body

Inflammation is viewed as one of the major causes for the development of different diseases like, cardiovascular disease (CVD), diabetes, obesity, osteoporosis, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, asthma, and CNS (central nervous system) related diseases such as depression and parkinson's disease; and various types of cancer. Increasing evidences have elucidated the outcome of inflammatory pathways

dysregulation resulting in many symptoms of chronic diseases.

3. Oxidative stress, inflammation and atherosclerosis

Atherosclerosis is a chronic disease of large and medium arteries in which cholesterol deposition incites a progressive macrophage-dominated inflammatory response. In atherosclerosis, the recognition and uptake of cholesterol-rich apolipoprotein B (APOB)-containing lipoproteins (mainly low-density lipoprotein (LDL) but also cholesterol-rich, partially lipolysed remnants of the triglyceride-transporting lipoproteins - that is, very low-density lipoprotein (VLDL) and chylomicrons- sometimes referred to as "non-HDL cholesterol") by macrophages, especially when combined with defective high-density lipoprotein (HDL)-mediated cholesterol efflux, leads to a chronic inflammatory response involving both innate and adaptive immune responses.¹⁸⁻²²

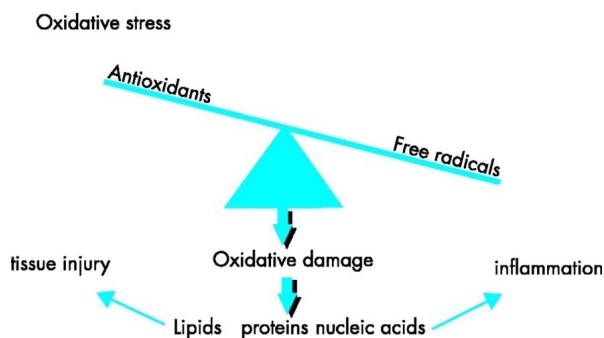


Figure 4. Oxidative Stress as the result of disturbance in the prooxidant-antioxidant balance in biologicval systems.

After binding to the subendothelial arterial matrix, LDL is modified by oxidation or aggregation, leading to its cellular recognition and uptake by pattern recognition receptors. Macrophages in atherosclerotic plaques may be derived from blood-borne monocytes, which are produced in the bone marrow and the spleen. Hypercholesterolaemia and cholesterol accumulation in haematopoietic stem cells (HSCs) promotes the overproduction of monocytes, which leads to their accumulation in atherosclerotic plaques; this process is opposed by HDL and cholesterol efflux pathways. Plaques deteriorate the cell wall and cause thickening of the surrounding muscles (**Figure 3**). In the bone marrow, cholesterol accumulation in the plasma membrane of HSCs increases the expression levels and signalling of growth factor receptors, causing the expansion of these populations and the increased production of monocytes, neutrophils and platelets.²³⁻²⁷

Examination of the earliest cellular events that occur during atherogenesis has demonstrated a specialized type of chronic inflammatory response that precedes migration and proliferation of arterial smooth muscle cells. The first observable events include increased accumulation of lipid and lipoprotein particles beneath the endothelium, presumably from increased transport and/or permeability of the lining endothelial cells. This event is rapidly followed by attachment, adherence, and spreading of peripheral blood monocytes and T-lymphocytes at sites throughout the ar-

terial tree, particularly at branches and bifurcations. Because high plasma concentrations of cholesterol, in particular those of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, are one of the principal risk factors for atherosclerosis, the process of atherogenesis has been considered by many to consist largely of the accumulation of lipids within the artery wall; however, it is much more than that. Despite changes in lifestyle and the use of new pharmacologic approaches to lower plasma cholesterol concentrations, cardiovascular disease (CVD) continues to be the principal cause of death in the developed and developing countries.^{28,29}

Oxygen (O_2) is one of the most prevalent elements on Earth and is essential for energy production by the aerobic organisms but also is an initiator of free radical generation. Antioxidant systems are adapted in aerobic organisms for protection. The human body as in all animals is an aerobic biological system using O_2 for its energy and oxidation/reduction reactions for vital biochemical mechanisms. These reactive oxygen species (ROS) are produced during normal cellular metabolism and functional activities and have important roles in cell signalling, apoptosis, gene expression and ion transportation. However, excessive ROS attack bases in nucleic acids (DNA, RNA, mitochondrial DNA), amino acid side chains in proteins and double bonds in unsaturated fatty acids, and cause oxidative stress. Oxidative Stress is the result of disturbance in the prooxidant-antioxidant balance in biologicval systems. Excess of oxygen and nitrogen free radicals lead to oxidative damage of cellular lipids, proteins (enzymes) and nucleic acids (DNA, RNA)³⁰. Intracellular antioxidant enzymes and dietary antioxidants in all aerobic organisms help to maintain an adequate antioxidant status in the body. This is called redox homeostasis and is very important in maintaining a balance of oxidants and antioxidants in the aerobic animals and plants and increase cellular defenses and repair mechanisms.³¹⁻³⁴

The link between endothelial dysfunction and vascular inflammation is so close that some scientists even regard the proinflammatory changes on endothelial cells such as stimulation of cellular adhesion molecules and cytokines released as part of the marker for endothelial dysfunction. Endothelium is an important regulator for vascular homeostasis. Endothelial dys-

function is characterised by an impaired ability to regulate vascular tone and altered anti-inflammatory and anticoagulation properties.^{35,36}

4. Inflammation and neurodegenerative diseases

The Central Nervous System (CNS) in humans has developed evolutionary strategies to limit the entry of immune elements in its environment as well as to limit the emergence of immune activation with the tissue itself. This phenomenon was called “acquired immunological tolerance” and was recognized in the mid-20th century [The 1960 Nobel Prize for Physiology or Medicine was awarded to Sir Frank Macfarlane Burnet and Peter B. Medawar ‘for discovery of acquired immunological tolerance’]. Immune tolerance is important for normal physiology.^{37,38}

The immunological tolerance of CNS led to the notion that immune responses are tightly regulated in the brain and is partially dependent on the blood–brain barrier (BBB), which is designed to limit the entry of solutes and ions into the CNS. The blood–brain barrier (BBB) is a highly selective semipermeable membrane barrier that separates the circulating blood from the brain and extracellular fluid in the CNS. Exclusion from, and selective entry of compounds into, the CNS takes place in the capillary venules. In contrast, cell migration takes place at the post-capillary venules, where cell migration is controlled by adhesion molecules, cytokines and chemokines, and their receptors. Not only the physical properties of the BBB, but also potentially damaging immune responses as such are regulated by the suppressive environment within the CNS. Both astrocytes and microglia play a major role in this regulation, while neurons are assumed to play a largely passive role – being only the victims of immune responses.³⁹

Neurodegeneration, the slow and progressive dysfunction and loss of neurons and axons in the central nervous system (CNS), is the primary pathological feature of acute and chronic neurodegenerative conditions such as Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease, neurotropic viral infections, stroke, paraneoplastic disorders, traumatic brain injury and multiple sclerosis. Despite different triggering events, a com-

mon feature is chronic immune activation, in particular of microglia, the resident macrophages of the central nervous system. Apart from the pathogenic role of immune responses, emerging evidence indicates that immune responses are also critical for neuroregeneration.⁴⁰

The archetypal inflammatory disease of the CNS is multiple sclerosis, a disease in which T-cells and macrophages invade the brain to cause damage to myelin, axons, and other components of the central nervous system. It is now recognised that there are other more subtle forms of inflammatory processes ongoing in the injured or diseased brain. The microglia are central to the inflammatory response that has been documented in acute neurodegeneration, such as that following stroke or brain trauma, and also in chronic neurodegenerative diseases such as Alzheimer’s disease, prion disease and Parkinson’s disease. In chronic neurodegenerative disease the microglia are described as activated, a term used to describe the fact that the microglia have changed their morphology relative to the resting state and also have upregulated, or expressed *de novo*, a number of cell surface or cytoplasmic antigens. The activation of microglia accompanies almost any form of disturbance of neuronal homeostasis and indeed alterations at the synapse, along the axon, or at the neuronal cell body may all lead to activation of the microglia. The best characterised chronic inflammation associated with chronic neurodegeneration is to be found in studies on Alzheimer’s disease. In Alzheimer’s disease the end stage pathology reveals large numbers of activated microglia associated with the amyloid deposits and in regions of the brain where there is neuronal loss. Activated microglia have been shown to express increased levels of MHC class II (MHC class II molecules are a class of major histocompatibility complex molecules normally found only on antigen-presenting cells such as dendritic cells, mononuclear phagocytes, some endothelial cells, etc). These cells are important in initiating immune responses, increased levels of integrins and increased levels of a number of cytokines including IL-1, IL-6, and TNF. The presence of these pro-inflammatory cytokines is of particular interest since it has been shown in acute brain injury that these same cytokines may exacer-

bate lesion size and neuronal loss by their impact on already compromised neuron.⁴¹⁻⁴³

5. Oxidative stress, inflammation and cancer

Oxidative stress resulting in chronic inflammation has been linked to various steps involved in carcinogenesis, including cellular transformation, promotion, survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis.⁴⁴

Cancer is a multistage process defined by at least three stages: initiation, promotion, and progression. During the initiation stage of cancer progression, endothelial production of reactive oxygen species (ROS) may produce DNA damage by introducing gene mutations and structural alterations of the DNA. In the promotion stage, ROS can contribute to abnormal gene expression, blockage of cell- to cell communication, and modification of second messenger systems, thus resulting in an increase of cell proliferation or a decrease in apoptosis of the initiated cell population. Finally, oxidative stress may also participate in the progression stage of the cancer process by adding further DNA alterations to the initiated cell population.⁴⁵

Free radicals (especially oxygen and nitrogen free radicals) are ubiquitous in the human body (and in all aerobic organisms) and are generated by normal physiological processes, including aerobic metabolism and inflammatory responses, to eliminate invading pathogenic microorganisms. But because of their oxidative nature free radicals can also inflict oxidative cellular damage. Fortunately, evolutionary process evolved several antioxidant defenses (enzymatic and non-enzymatic) both to protect aerobic cells from radicals (as antioxidant scavengers, vitamins and antioxidant enzymes)--and to repair DNA damage through special enzymatic repair mechanisms. Understanding the association between chronic inflammation and cancer provides insights into the molecular mechanisms involved.⁴⁶

Extensive research in the past 20 years showed that mediators and cellular effectors of inflammation are important constituents of the local environment of tumours. In some types of cancer, inflammatory conditions are present before a malignant change occurs.

Conversely, in other types of cancer, an oncogenic change induces an inflammatory microenvironment that promotes the development of tumours. Regardless of its origin, 'smouldering' inflammation in the tumour microenvironment has many tumour-promoting effects. It aids in the proliferation and survival of malignant cells, promotes angiogenesis and metastasis, subverts adaptive immune responses, and alters responses to hormones and chemotherapeutic agents.⁴⁷

As it was mentioned above, oxidative stress can activate a variety of transcription factors (NF- κ B, AP-1, p53, HIF-1 α , PPAR- γ , β -catenin/Wnt, and Nrf2) and can lead to the expression of over 500 different genes, including those for growth factors, inflammatory cytokines, chemokines, cell cycle regulatory molecules, and anti-inflammatory molecules. Overall, observations to date suggest that oxidative stress, chronic inflammation, and cancer are closely linked.^{48,49}

6. Pulmonary Inflammation, oxidative stress and lung carcinogenesis

Oxidative stress and the generation of ROS in the respiratory system are known to initiate pulmonary inflammation and promote mechanisms of lung carcinogenesis. The lungs are exposed daily to oxidants generated either endogenously or exogenously, especially by cigarette smoke and air pollutants such as suspended particulate matter (PM₁₀, PM_{2.5}). Recent epidemiologic investigations have shown associations between increased incidence of lung cancer from exposure to various forms of respirable fibers, urban ambient particles and diesel exhausts, at occupational or urban air polluting environments. Lung cancer in tobacco smokers is the result of the synergistic effects of smoke ROS, leading to oxidative stress and inflammation (high DNA damage). Studies showed that chemical characteristics of particles (size, transition metal content, speciation, stable free radicals, *etc.*) play an important role in oxidative stress and inflammation that initiate the synthesis of mediators of pulmonary inflammation in lung epithelial cells. Inhalable quartz, metal powders, mineral asbestos fibers, ozone, soot from gasoline and diesel engines, tobacco smoke and PM from ambient air pollution are involved in various oxidative

stress mechanisms. Pulmonary cancer initiation and promotion has been linked to a series of biochemical pathways of oxidative stress, DNA oxidative damage, macrophage stimulation, telomere shortening, modulation of gene expression and activation of transcription factors with important role in carcinogenesis.^{50,51}

Increased risk to lung cancers is associated with asbestos fibers (exposure of miners) and silica dust (mineral and stone miners), the chronic inflammation in the lung is persistent because of the inability of the immune system to remove these toxic substances. Many of these agents modulate and activate various transcription factors, producing changes in cell proliferation, differentiation, apoptosis, and inflammation. Such inflammatory responses increase the incidence of epithelial cancers, including mesothelioma and lung cancer. The most dangerous lung cancer factor is active tobacco smoking. Cigarette smoke is a complex mixture of carcinogens, ROS and inflammatory agents that act by inducing a chronic inflammatory condition by delivering an array of genotoxic carcinogens (polycyclic aromatic hydrocarbons, nitro-PAYs) such as nitrosamines, peroxides, and many highly reactive and toxic oxidants into the lungs. Nanoparticles of smoke are trapped inside the pulmonary alveoli. Therefore, inflammatory cells influence the whole organ in tumour development, regulating the growth, migration, and differentiation of all cell types, including neoplastic cells, fibroblasts, and endothelial cells.⁵²⁻⁵⁴

Epidemiological studies established that exposure to ambient air pollution in urban areas, especially to fine and superfine particulates sizes of 10 or 2.5 μm (PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$), cause CVDs and increased risk for lung cancer. Airborne PM can penetrate into the lungs' alveoli and accumulate in the lungs parenchyma. Studies in U.S. and European cities evaluating health effects concluded that respirable PM is an important contributing factor to lung cancer.⁵⁵⁻⁵⁸

The "WHO Air quality guidelines" in 2016 provided an assessment of health effects of air pollution by PM. The International Agency for Research on Cancer (IARC, Lyon, France) established the carcinogenicity of ambient PM. Ambient particular pollution in both cities and rural areas (transport, industrial emissions, household coal fires, incineration of waste, etc) was

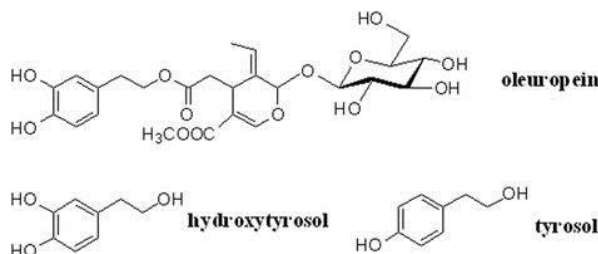


Figure 5. Chemical structures of oleuropein, hydroxytyrosol and tyrosol.

estimated to cause 3 million premature deaths worldwide in 2012. Some 88% of those premature deaths occurred in low- and middle-income countries.⁵⁹⁻⁶²

7. Dietary antioxidants, anti-inflammatory activity and reduction of risk for CVDs and cancer

All aerobic biological organisms through evolutionary processes developed their enzymatic antioxidant mechanisms and non-enzymatic biochemical compounds (vitamins, low molecular weight antioxidants) which play important physiological role. The daily consumption of dietary antioxidants (mainly polyphenols of plants) and vitamins regulate antioxidant and anti-inflammatory mechanisms. Antioxidants reduce substantially oxidative stress, and related inflammatory processes to biological tissues. However the interplay of endogenous and exogenous antioxidants with the overall redox system in humans is complex. Data from epidemiological studies have been released in the last decade with positive indications of protection from inflammation and reduction in CVDs.⁶³ Other clinical studies concentrated their investigations on the potential benefits of antioxidants, especially the role of vitamin C, E and plant polyphenols in CVDs as well as the success or failure of antioxidant therapy for CVDs in clinical trials.⁶⁴

One of the most favourable and beneficial food item for the protection from inflammatory damage proved to be olive oil's phenolic components. Recent studies have elucidated the biological effects of two isolated compounds, namely oleuropein and hydroxytyrosol, with particular attention on their antioxidant, anti-

crobial and anti-inflammatory activity and especially their protective effect on cardiovascular, metabolic disorders and cancers.⁶⁵⁻⁶⁸ Their structures are presented in **Figure 5**.

Many studies focused on the antioxidant and anti-inflammatory role of polyphenols of fruit, vegetables and grains. Phenolic compounds including phenolic acids, flavonoids and proanthocyanidins are widely distributed in plants as a protective mechanism against biotic and abiotic stresses. Epidemiological findings provide evidence that an anti-inflammatory effect is a key component underlying the reduction in risk of certain chronic diseases associated with higher intakes of anthocyanins and flavonols. Fruits, vegetables, grains, spices and herbs are the richest source of dietary polyphenols. High intake of these foods has been linked to lowered risk of most common degenerative and inflammation mediated chronic diseases that are known to be caused by oxidative stress and inflammation.⁶⁹⁻⁷²

Many dietary phytochemicals with cancer chemopreventive properties, such as polyphenols, isothiocyanates, and triterpenoids, exert antioxidant and anti-inflammatory functions by activating the Nrf2 pathway. Furthermore, epigenetic changes, including DNA methylation, histone post-translational modifications, and miRNA-mediated post-transcriptional alterations, also lead to various carcinogenesis processes by suppressing cancer repressor gene transcription. Using epigenetic research tools, including next-generation sequencing technologies, many dietary phytochemicals are shown to modify and reverse aberrant epigenetic/epigenome changes, potentially leading to cancer prevention or treatment. Thus, the beneficial effects of dietary phytochemicals on cancer development warrant further investigation to provide additional impetus for clinical translational studies.⁷³⁻⁷⁵

Current epidemiological evidence can be summarized as follows: (i) dietary flavonoids (total or individual subclasses) are associated with decreased risk of breast, ovarian, esophageal, gastric, and lung cancer; (ii) dietary isoflavones intake is associated with decreased risk of breast, prostate, and colorectal cancer; (iii) lignan exposure is associated with decreased risk of postmenopausal breast cancer risk, (iv) higher in-

take of anthocyanidins and flavan-3-ols is associated with increased prostate cancer risk.⁷⁶

An interesting example for the association of inflammation and a type of cancer is colorectal tumours. Colorectal cancer (CRC) is associated with lifestyle factors, diet and inflammation. Studies established key signal transduction pathways that are fundamental to the association of inflammation and CRC progression including those mediated by NF- κ B and STAT, PI3K and COX. There is good epidemiological evidence for the effect of dietary polyphenols intake on tumour and host inflammatory responses. Increased polyphenol intake through diet showed evidence of a reduction in CRC risk from case-control and cohort studies.⁷⁷

8. Anti-inflammatory drugs. Benefits and side effects

Prostaglandins are a family of biochemicals that are produced by the cells of the human body and have several important functions. They promote inflammation that is necessary for healing, but also results in pain and fever and also support the blood clotting function of platelets. Prostaglandins are produced by the enzymes cyclooxygenase (isozymes COX-1 and COX-2). The first anti-inflammatory drugs had their origins in the discovery of certain plants extracts which gave relief of pain, fever and inflammation. When salicylates were discovered in the mid-19th century (Aspirin first synthesised in 1897 by Felix Hoffmann and marketed by Bayer as a drug in 1900, clinical trials 1960s, Acetaminophen/Paracetamol 1956, Ibuprofen 1962) enabled scientists to synthesize these compounds and lead to development of the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). These drugs developed up to the 1980-late 1990's were largely discovered empirically following screening for anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities in laboratory animal models. Steroidal anti-inflammatory drugs and Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) block the COX enzymes and as a consequence reduce ongoing inflammation, pain, and fever. These drugs treat acute inflammation, but they have not been entirely successful in curing chronic inflammatory disorders and also have unexpected side effects. Therefore, there is an ur-

gent need to find safer anti-inflammatory pharmaceutical compounds.^{78,79}

There are numerous NSAIDs on the market that are approved and used currently: Aspirin, Celecoxib, Diclofenac, Diflunisal, Etodolac, Ibuprofen, Indomethacin, Ketoprofen, Ketotolac, Naproxen, etc.^{80,81}

Since its initial use as an analgesic, Aspirin has been proven beneficial for preventing myocardial infarction and stroke in high-risk individuals.⁸²⁻⁸⁴ In the last decades Aspirin have been being assessed (clinical evidence from edpidemiological studies) for reduction of cancer risk at several sites including the colorectum, stomach, oesophagus, breast, ovary, and lung. The most promissing effect was the chemopreventive effect for aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on colorectal cancer and probably other cancer types. The results showed that the risk-benefit profile for cancer prevention are insufficient and no definitive recommendations can be made. Aspirin has emerged as the most likely NSAID for use in chemoprevention because of its known cardiovascular benefit and available safety and efficacy data. Scientists suggest that more studies of aspirin and cancer prevention are needed to define the lowest effective dose, the age at which to initiate therapy, the optimum treatment duration, and the subpopulations for which the benefits of chemoprevention outweigh the risks of adverse side-effects.⁸⁵⁻⁸⁸

9. The breakthrough of anti-inflammatory drug Canakinumab (Phase III study)

In the last few years various anti-inflammatory drugs were tested with advanced randomised clinical trials. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most widely used drugs in the world. Several recent reviews have summarized the accumulating evidence and side effects that nonsteroidal anti-inflammatory drugs are tested as anti-inflammatory and anticancer drugs. The cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs is still under scrutiny after the introduction of selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors.^{89,90}

The medical community was expecting the Phase III study which evaluated the quarterly injections of

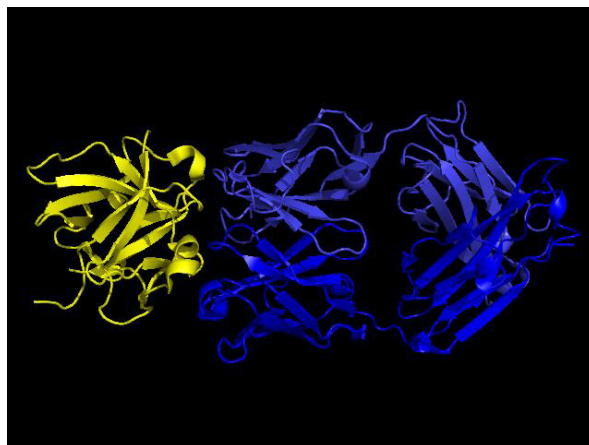


Figure 6. Canakinumab, Ribbon diagram

a promising anti-inflammatory drug Canakinumab (ACZ885, Novartis) in patients from 40 countries (prior heart attack and inflammatory atherosclerosis as measured by high sensitivity-C-reactive protein levels, a marker of inflammation). The participants received either placebo or 1-3 doses of the drug in combination with current standard of care therapies of statins.⁹¹

The results of the trial study [called CANTOS, Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study] on the reduction of coronary artery diseases with the anti-inflammatory drug Canakinumab, compared to placebo, were announced in August 2017 in a conference and published in the prestigious medical journal *New England Journal of Medicine*. The study used 10,000 patients (duration 3.7 years, age mean patient 61, with a previous myocardial infarction and an elevated level of high-sensitivity C-reactive protein, received 1-3 doses of the anti-inflammatory drug). The results according to scientists of Harvard University represented the biggest breakthrough in the treatment and reduction of risk for heart and strokes, since the advent of statins to lower cholesterol.⁹¹⁻⁹³

Canakinumab (INN, trade name Ilaris, Novartis, previously ACZ885) has been approved as a drug by the US FDA and the European Medicines Agency (EMA) for several inflammatory diseases and has proven to be well-tolerated in people with diabetes or arthritis. It is a human monoclonal antibody that neutralizes interleukin-1 β , an inflammatory protein that plays multiple

roles in heart disease. Its ribbon diagram is presented in Figure 6.

The Canakinumab, among other medical trials, showed promising properties as a possible treatment for chronic obstructive pulmonary disease, gout and coronary artery disease, called the CANTOS trial (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study). The trial was aiming to test whether reducing inflammation among men and women who have had a prior heart attack can reduce the risk of another cardiovascular event happening in the future. CANTOS was sponsored by Novartis, and coordinated by medical researchers at the Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School in Boston, Massachusetts. The study is being conducted in more than 40 countries around the world with 10,000 patients.⁹¹⁻⁹³

The trial randomly assigned patients with a previous myocardial infarction and an elevated level of high-sensitivity C-reactive protein to receive 1 of 3 doses of Canakinumab or placebo, administered subcutaneously every 3 months. Patients (average age of 61) had multiple cardiac risk factors, and had a history of frequent revascularization and aggressive use of secondary prevention medications, including approximately 90% of the patients being treated with a statin. The drug compared with placebo, reduced the high-sensitivity C-reactive protein level from baseline in a dose-dependent fashion by 3 months and sustained it throughout the dosing period, with no reduction in the LDL cholesterol level. The 150-mg dose reached statistical significance with regard to a lower incidence of the primary end point (a composite of nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, and cardiovascular death) than was observed with placebo. The effect of the 300-mg dose looked similar, but this dose level did not achieve statistical significance because of the complexities of testing multiple doses against placebo. When the analysis of the data for the 3 doses were combined, significantly more deaths from infection occurred in patients who received Canakinumab than in those who received placebo. The investigators noted an intriguingly lower risk of cancer mortality with Canakinumab than with placebo, and so there was a neutral effect on overall mortality. The

investigators extended the follow-up to allow for the accumulation of an adequate number of events. The conclusions of the results: anti-inflammatory therapy targeting the interleukin-1 β innate immunity pathway with Canakinumab at a dose of 150 mg every 3 months led to a significantly lower rate (15%) of recurrent cardiovascular events than placebo, independent of lipid-level lowering.⁹¹⁻⁹³

The scientific results of Canakinumab were extended to cancer mortality and especially lung cancer. A blinded, pre-planned oncology safety analyses revealed a 77% reduction in lung cancer mortality and 67% reduction in lung cancer cases in patients treated with 300 mg of Canakinumab (ACZ885). Total cancer mortality (n=196) was significantly lower in the pooled canakinumab group than in the placebo group, but was significantly lower than placebo only in the 300 mg group individually. Incident lung cancer (n=129) was significantly less frequent in the 150 mg (Hazard Rate 0.61) and 300 mg groups (HR 0.33). Fatal infections or sepsis were significantly more common in the canakinumab groups than in the placebo group. All-cause mortality did not differ significantly between the canakinumab and placebo groups (HR 0.94). The interpretation of the results support the hypothesis of the scientists performing the clinical trial, that anti-inflammatory therapy with Canakinumab targeting the interleukin-1 β innate immunity pathway could significantly reduce incident lung cancer and lung cancer mortality. But the scientists are cautious and ask for replication of these data in formal settings of cancer screening and treatment.⁹⁴

10. Conclusions

Inflammation is an orchestrated biological process, induced by microbial infection or tissue injury. Medical experts and health professionals established that chronic inflammation is increasingly involved in the onset and development of several pathological disturbances such as arteriosclerosis, cardiovascular diseases, obesity, diabetes, neurodegenerative diseases and certain types of cancer. Inflammatory processes are essential components of immune defense in all aerobic organisms. The

main extrinsic factors of inflammation is ageing, bacterial, viral, and fungal infections, smoking, diet and lifestyle. On the protective and therapeutic side, diet rich in antioxidant flavonoids (fruit and vegetables) exhibit a variety of beneficial effects on health. Although steroidal anti-inflammatory drugs and NSAIDs are currently used to treat acute inflammation, these drugs have not been entirely successful in curing and some have unexpected side effects. Therefore, there is an urgent need to find safer anti-inflammatory compounds. Recent exploratory clinical trials (2017) revealed that the anti-inflammatory drug Canakinumab (Novartis, ACZ885) lowers inflammation and reduced

the risk of major adverse cardiovascular events in 10,000 patients. Also, the drug dramatically cut rates of total cancer death, especially death due to lung cancer, as well as the incidence of lung cancer. The basic conclusion of the trial results was that a drug that fights inflammation can reduce the risk of heart attacks and strokes, and possibly lung cancer, in people who have already had one heart attack and are at high risk for another. Many researchers commenting on the findings emphasized that represent a major milestone - proof of a biologic concept that opens the door to new ways of treating and preventing CVD disease in people who are still at risk despite standard therapies. □

Χρόνια Φλεγμονή ως Παράγοντας Κινδύνου για Καρδιαγγειακές Ασθένειες και Κακοήθειες Νεοπλασίες. Πρόσφατες εξελίξεις σε αντιφλεγμονώδη φάρμακα και μείωση του κινδύνου

Αθανάσιος Βαλαβανίδης

Τμήμα Χημείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιούπολη Ζωγράφου, 15784 Αθήνα

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:
Φλεγμονή, οξειδωτικό stress, δραστικές οξυγονούχες ενώσεις, φλεγμονώδεις αντιδράσεις, καρδιαγγειακές ασθένειες, κακοήθειες νεοπλασίες

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Φλεγμονή είναι η πρώτη ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος σε μόλυνση ή βλάβη ιστών. Χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα και υψηλή θερμοκρασία (αυξημένη ροή αίματος στην περιοχή), οίδημα (αγγειοδιαστολή) και πόνο. Η κυριότερη αποστολή της φλεγμονής που ρυθμίζεται από το ανοσοποιητικό σύστημα είναι να εξουδετερώσει τις αιτίες της μόλυνσης ή βλάβης ιστών από τους παθογόνους οργανισμούς και τοξικούς παράγοντες. Όλοι οι αερόβιοι οργανισμοί χρησιμοποιούν αμυντικούς μηχανισμούς για την προστασία των βιολογικών ιστών ως αποτέλεσμα φλεγμονωδών καταστάσεων. Οι βιολογικοί οργανισμοί χρησιμοποιούν το ανοσοποιητικό για την αντιμετώπιση της μόλυνσης και επιδιόρθωσης των ιστών. Τις τελευταίες δεκαετίες έχει αναγνωρισθεί από πολλές έρευνες ότι οι οξείες ή μακροχρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις οδηγούν σε διάφορες ασθένειες, ιδιαίτερα καρδιαγγειακές παθήσεις, ρευματοειδή αρθρίτιδα, μολύνσεις των εντέρων, διάφορους τύπους καρκίνου και νευροεκφυλιστικές ασθένειες της μεγάλης ηλικίας. Σε μοριακό επίπεδο, οι φλεγμονές παράγουν ειδικούς βιοδείκτες και μεταγραφικούς παράγοντες (ρυθμιστές, ενεργοποίηση και καταστολή, της γονιδια-

***Συγγραφέας
υπεύθυνος για
αλληλογραφία:**

Καθ. Αθαν. Βαλαβανίδης,
E-mail: valavanidis@
chem.uoa.gr

κής έκφρασης). Το οξειδωτικό stress επίσης και η αγγειακή φλεγμονή συνδέονται άμεσα με την ενδοθηλιακή και αγγειακή βλάβη. Η έννοια του οξειδωτικού stress και της χρόνιας αγγειακής φλεγμονής ως τμήμα της παθοφυσιολογίας της υπέρτασης και της αθηροσκλήρωσης (βλάβες στα τοιχώματα των αρτηριών που καλούνται αθηρώματα, αθηρωματικές πλάκες, οξειδωμένης LDL χοληστερίνης με εναποθέσεις ασβεστίου) έχει γίνει αποδεκτή από της επιστημονική κοινότητα. Η χρόνια φλεγμονή έχει συνδυασθεί επίσης με τα διάφορα στάδια της καρκινογένεσης, συμπεριλαμβανομένων των κυτταρικών μεταβολισμών, προαγωγή, μετεξέλιξη, αγγειογένεση και μετάσταση. Η επισκόπηση αυτή, εκτός από τις γενικές έννοιες για φλεγμονές και οξειδωτικό stress, παρουσιάζει τις επιδημιολογικές και άλλες έρευνες που μειώνουν το οξειδωτικό stress και τις φλεγμονώδεις καταστάσεις με αντιοξειδωτικές ενώσεις της διατροφής (πολυφαινόλες φυτών). Επίσης, καλύπτει τις εξελίξεις και τα θετικά αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών της τελευταίας δεκαετίας με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) που μειώνουν τον κίνδυνο για καρδιοαγγειακές ασθένειες και ορισμένους τύπους καρκίνου. Το τελευταίο τμήμα αφιερώνεται στην περιγραφή των κλινικών δοκιμών της Φάσης III για το φιλόδοξο αντιφλεγμονώδες φάρμακο Canakinumab (ACZ 885, Novartis) σε 10.000 ασθενείς από 40 χώρες οι οποίοι είχαν περάσει καρδιακή προσβολή και έπασχαν από καρδιαγγειακή αθηροσκλήρωση όπως είχε μετρηθεί με τη συγκέντρωση της C-αντιδρώσα πρωτεΐνη που αποτελεί ευαίσθητος βιοδείκτης της ασθένειας.

REFERENCES

1. Yu B.P., Chung H.Y. The inflammatory process in aging. *Rev. Clin. Gerontol.* 16,179-187, 2006.
2. Nermat K., Yadollah S., Mahdi M. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer. *Rec. Patent Inflamm. Akker. Drug Discov.* 3, 73-80, 2009.
3. Hunter P. The inflammation theory of disease. The growing realization that chronic inflammation is crucial in many diseases opens new avenues for treatment. *EMBO Rep.* 13, 968-970, 2012.
4. Pawelec G., Goldeck D., Derhov E. Inflammation, ageing and chronic disease. *Curr. Opin. Immunol.* 29,23-28, 2014.
5. Muller L., Fulop T., Pawelec G. Immunosenescence in vertebrates and invertebrates. *Immun. Ageing* 10, 12-15, 2013.
6. Colotta F., Allavera P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hall mark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 30, 1073-1081, 2009.
7. Raposo T.P., Berao B.C.B., Pang L.Y., Queiroja F.L., Argyle D.J. Inflammation and cancer: till death tears apart. *The Veterinary J.* 205,1 61-174, 2015.
8. Brenner D.R., Scherer D., Muir K., Schildkraut J, et al. A review of the application of inflammatory biomarkers in epidemiologic cancer research. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 23, 1729-1751, 2014.
9. Aggarwal B.B. Nuclear factor-kappaB: the enemy within. *Cancer Cell* 6, 203-208, 2004.
10. Aggarwal B.B., Vijayalekshmi R.V., Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clin. Cancer Res.* 15, 425-430, 2009.
11. Szmítko P.E., Wand C-H., Weisel R.D., Jeffries G.A., et al. Biomarkers of vascular disease linking in-

- flammation to endothelial activation. Special review. *Circulation* 108, 2041-2048, 2003.
12. Yang J., Zhang L., Yu C., Yang X-F., Wang H. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomarker Res.* 2014, 2:1, <https://doi.org/10.1186/2050-7771-2-1>.
13. Frischer T.M., Kuehr J., Pullwitt A., Meinert R., et al. Ambient ozone causes upper airways inflammation in children. *Am. Rev. Respirat. Dis.* 148(4), 961-964, 1993.
14. Zeyda M., Stulnig T.M. Obesity, inflammation, and insulin resistance-A mini review. *Gerontology* 55, 379-386, 2009.
15. Black P.H. Stress and inflammatory response. A review of neurogenic inflammation. *Brain Behav. Immunity* 16, 622-653, 2002.
16. Yndestad A., Damas J.K., Oie E., Ueland J., Gullestad L., Aukrust P. Role of inflammation in the progression of heart failure. *Curr. Cardiol. Reports* 9, 236-241, 2007.
17. Thorn J. The inflammatory response in humans after inhalation of bacterial endotoxin: a review. *Inflammation Res.* 50, 254-261, 2001.
18. Tall A.R., Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev. Immunol.* 15, 104-116, 2015.
19. Moore K.J., Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell* 145, 341-355, 2011.
20. Moore K.J., Sheedy F.J., Fisher E.A. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nature Rev. Immunol.* 13, 709-721, 2013.
21. Libby P., Lichtman A.H., Hansson G.K. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity* 38, 1092-1104, 2013.
22. Westerterp M., Bochem A.E., Yvan-Charvet L., Murphy A.J., Wang N., Tall A.R. ATP-binding cassette transporters, atherosclerosis, and inflammation. *Circ. Res.* 114, 157-170, 2014.
23. Tall A.R., Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev. Immunol.* 15, 104-116, 2015.
24. Moore K.J., Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell* 145, 341-355, 2011.
25. Moore K.J., Sheedy F.J., Fisher E.A. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nature Rev. Immunol.* 13, 709-721, 2013.
26. Libby P., Lichtman A.H., Hansson G.K. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity* 38, 1092-1104, 2013.
27. Swirski F.K., Nahrendorf M., Etzrodt M., Wildgruber M., et al. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science* 325, 612-616, 2009.
28. Ross R. Atherosclerosis-An inflammatory disease. *N Engl J Med* 340, 115-126, 1999.
29. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am. Heart J.* 138, S419-S420, 1999.
30. Kelly F. Oxidative stress. *Occup. Environ. Health*, 60, 612-616, 2003, <http://dx.doi.org/10.1136/oem.60.8.612>
31. Cadenas E., Sies H. Oxidative stress: excited oxygen species and enzymatic activity. *Adv. Enzym. Regul.* 23, 217-237, 1985.
32. Ursini F., Maiorino M., Fortman H.J. Redox homeostasis: the golden mean of healthy living. *Redox Biol.* 8, 205-215, 2016.
33. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp. Physiol.* 82, 291-295, 1997.
34. Siti H.N., Kamisah Y., Kamisah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascular Pharmacol.* 71, 40-56, 2015.
35. Griendling K.K., Fitzgerald G.A. Oxidative stress and cardiovascular injury part 1: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 108, 1912-1916, 2003.
36. Schiffrin E.L. Oxidative stress, nitric oxide synthase, and superoxide dismutase: a matter of imbalance underlies endothelial dysfunction in the human coronary circulation. *Hypertension* 51, 31-32, 2008.
37. Brent L. The discovery of immunologic tolerance. *Hum. Immunol.* 52, 75-78, 1997.
38. Silverstein A.M. The curious case of the 1960 No-

- bel Prize to Burnet and Medawar. *Immunology* 147, 269-274, 2016.
39. Muldoon L.L., Alvarez J.I., Begkey D.J., et al. Immunologic privilege in the entral nervous system and the blod-brain barrier. *J. Cerebral. Blood Flow. Metabol.* 33, 13-21, 2013.
 40. Amor S., Puentes F., Baker D., Van Der Valk P. Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology* 129, 154-169, 2010.
 41. Perry H. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative diseases. *Brain Behav. Immunity.* 18, 407-413, 2004.
 42. McGeer P.L., McGeer E.G. Local neuroinflammation and the progression of Alzheimer's disease. *J. Neurovirol.* 8, 529-538, 2002.
 43. Allan S.M., Rothwell N.J. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 734-744, 2001.
 44. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 420, 860-867, 2002.
 45. Klaunig J.E., Xu Y., Isenberg J.S., Bachowski S., Kolaja K.L., et al. The role of oxidative stress in chemical carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.* 106, 289-295, 1998.
 46. Hussain S.P., Hofseth L.J., Harris C.C. Radical cause of cancer. *Nature Reviews Cancer* 3, 276-285, 2003
 47. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 454, 436-444, 2008.
 48. Reuter S., Gupta S.C., Chaturvedi M.M., Aggarval B.B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Rad. Biol. Med.* 49, 1603-1616, 2010.
 49. Thanan R., Oikawa S., Hiraku Y., Ohnishi S., et al. Oxidative stress and its significance in neurodegenerative diseases and cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 16, 193-217, 2015.
 50. Federico A., Morgillo F., Tuccillo C., Ciardiello F., Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int. J. Cancer* 121, 2381-2386, 2007.
 51. Valavanidis A., Vlachogianni Th., Fiotakis K., Loridas S. Pulmonary Oxidative Stress, Inflammation and Cancer: Respirable Particulate Matter, Fibrous Dusts and Ozone as Major Causes of Lung Carcinogenesis through Reactive Oxygen Species Mechanisms. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 1099, 3886-3907, 2013.
 52. Gomes M., Teixeira A.L., Coelho A., Araujo A., Medeiros R. (2016) Inflammation and lung cancer: Oxidative stress, ROS, and DNA damage. In: Ahmad SI (Ed). *Reactive Oxygen Species in Biology and Human Health*, CRC Press, Boca Raton, Chapter 16, pp. 215-223, 2016.
 53. Azad N., Rojanasakul Y., Vallyathan V. Inflammation and lung cancer: roles of reactive oxygen/nitrogen species. *J. Toxicol. Envir. Health B Crit. Res.* 11, 1-15, 2008.
 54. Lu H., Ouyang W., Huang C. Inflammation: a key event in cancer development. *Mol. Cancer Res.* 4, 221-233, 2006.
 55. Pope C.A., Burnett R.T., Thun M.J., Calle E.E., Krewski D., et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 287, 1132-1141, 2002.
 56. Laden F., Schwartz J., Speizer F.E., Dockery D.W. Reduction in fine particulate air pollution and mortality: extended follow-up of the Harvard Six Cities study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 173, 667-672, 2006.
 57. Turner M.C., Krewski D., Pope C.A., Chen Y., et al. Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 184, 1374-1381, 2011.
 58. Dai L., Zanobetti A., Koutrakis P., Schwartz J.D. Associations of fine particulate matter species with mortality in the United States: a multicity time-series analysis. *Environ. Health Perspect.* 122, 837-842, 2014.
 59. World Health Organization (WHO), 2016 Report. *Ambient Air Pollution. A Global Assessment of Exposure and Burden of Disease*. WHO publications, Geneva, 2016. [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/>].
 60. Straif K., Cohen A., Samet J. (Eds). (2013) IARC. *Air Pollution and Cancer*. IARC Scientific Publications, No. 161, IARC publications, Lyon.

61. IARC News.Report on the carcinogenicity of air pollution (23.10.2013) [https://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/pdf/pr221_E.pdf].
62. WHO summary evaluation *Lancet Oncology* online (24/10/2013) [<http://www.iarc.fr/en/publications/books/sp161/index.php>]. Loomis D., Grosse Y., Lauby-Secretan B., et al. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *The Lancet Oncology* 149(13), 1262- 1263, 2013.
63. Mangge H., Cecker K., Fuchs D., Gostner J.M. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World J. Cardiol.* 6, 462-471, 2014.
64. Siti H.N., Kamisah Y., Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascul. Pharmacol.* 71, 40-56, 2015.
65. Bulotta S., Celano M., Lepore S.M., Montalcini T., Pujia A., Russo D.. Beneficial effects of the olive oil phenolic components oleuropein and hydroxytyrosol: focus on protection against cardiovascular and metabolic diseases. *J. Translat. Med.* 12, 219-225, 2014.
66. Cicerali S., Lucas J.J., Keast R.S.J. Antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory phenolic activities in extra virgin olive oil. *Curr. Opin. Biotechnol.* 23, 129-135, 2012.
67. Maalej A., Mahmoudi A., Bouallagui Z., Fki I., Marrekchi R., Sayai S. Olive phenolic compounds attenuate deltamethrin-induced liver and kidney toxicity through regulating oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Food Chem. Toxicol.* 106(A), 455-465, 2017.
68. Hoffmann G.; Schwingshackl L. Mediterranean diet supplemented with extra virgin olive oil reduces the incidence of invasive breast cancer in a randomised controlled trial. *Evid. Based Med.* 21, 72-78, 2006.
69. Covas M.-I.; Fitó M.; de la Torre R. (2015) Minor bioactive olive oil components and health: Key data for their role in providing health benefits in humans. In: Boskou D. (Ed). *Olive and Olive Oil Bioactive Constituents*; Elsevier, Inc.: Philadelphia, PA, USA, p. 31.
70. Zhang H., Tsao R. Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *Curr. Opin. Food Sci.* 8, 33-42, 2016.
71. Cassidy A., Rogers G., Peterson J.J., Dwyer J.T., Lin H., Jaques P.F. Higher dietary anthocyanin and flavonol intakes are associated with anti-inflammatory effects in a population of US adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 102, 172-181, 2015.
72. Joseph S.V., Edirisinghe I., Burton-Freeman B.B. Fruit polyphenols: a review of anti-inflammatory effects in humans. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 56, 419-444, 2016.
73. Wenji L., Guo Y., Zhang C., Wu R., Yang A.Y, et al. Dietary phytochemicals and cancer chemoprevention: A perspective on oxidative stress, inflammation, and epigenetics. *Chem. Res. Toxicol.* 29, 2071-2095, 2016.
74. Valavanidis A., Vlachogianni Th. (2013) Plant polyphenols: recent advances in epidemiological research and other studies on cancer prevention. In: Atta-ur-Rahman (Ed). *Studies in Natural Products Chemistry*. Vol. 39, Chapter 8, pp. 269-296, Elsevier, Amsterdam.
75. Guo W., Kongt E., Meydani M. Dietary polyphenols, inflammation, and cancer. *Nutr. Cancer* 61, 807-810, 2009.
76. Grosso G., Godos J., Lamuela-Raventos R., Ray S., Micek A., et al. A comprehensive meta-analysis on dietary flavonoid and lignan intake and cancer risk: level of evidence and limitations. *Molec. Nutr. Food Res.* 61, 7.4.2017 on line, DOI:10.1002/mnfr.201600930.
77. Little C.H., Combet E. McMillan D.C., Horgan P.G., Roxburgh C.S.D. The role of dietary polyphenols in the moderation of the inflammatory response in early stage of colorectal cancer. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 57, 2310-2320, 2017.
78. Rainsford K.D. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem.* 42, 3-27, 2007.
79. Brune K., Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Pain Res.* 8, 105-118, 2015.
80. Brune K., Hinz B. The discovery and development of antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 50, 2391-9, 2004.
81. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal.

- al. *Brit. Med. J.* 321, 1591–1594, 2000.
82. Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: An update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force, FREE. *Anns. Intern. Med.* 150, 405-410, 2009.
 83. Hart R.G., Halperin J.L., McBride R., *et al.* Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events. *Arch. Neurol.* 57, 326-332, 2000.
 84. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin. *Lancet* 355, 1295-1302, 2000.
 85. Bosetti C., Gallus S., La Vecchia C. Aspirin and cancer risk: an updated quantitative review to 2005. *Cancer Causes Control* .17, 6871-6888, 2006.
 86. Cuzick J., Otto F., Baron J.A., Brown P.H., *et al.* Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncology* 10, 501-507, 2009.
 87. Cook N.R, Lee I.M., Gaziano J.M., *et al.* Low-dose aspirin in the primary prevention cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 294, 47-55, 2005.
 88. Chan A.T., Giovannucci E.L., Meyerhardt J.A., Schernhammer E.S., Curhan G.C., Fuchs C.S. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA* 294, 914-923, 2005.
 89. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 382, 769-779, 2013.
 90. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J., Halls H., Emberson J.R., Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *Brit. Med. J.* 332, 1302–1308, 2006.
 91. Harrington R.A. Targeting inflammation in coronary artery disease. Editorial, *N. Engl. J. Med.* 377, 1197-1198, 27 /8/2017.
 92. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., *et al.* Antiinflammatory therapy with Canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.* 377, 1119-1131, 2017.
 93. Ridker P.M. (2017) The Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study. Abstract #2127. European Society of Cardiology (ESC), August 27, 2017, Barcelona, Spain.
 94. Ridker P.M., McFadyen J.G., Thuren T., Everett B.M., Libby P., Glynn R.T. and on behalf of the CANTOS Trial Group. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2017; Aug 27 [Epub ahead of print]. 2017; S0140-6736(17)32247-X.].

Identification of new therapeutic properties of well-known drugs based on the federal adverse event reporting system

Georgy I. Lapushkin

Associate Professor, PhD Department of Chemistry Moscow Institute of Physics and Technology (MIPT)

KEYWORDS:

FAERS;

Therapeutic Effects;

Pharmacovigilance;

Proportional

Reporting Ratio;

Psoriasis

*Corresponding

Author:

Georgy I. Lapushkin,
9, Institutsky Per,
Dolgoprudny, Mos-
cow Region, 141700,
Russia

ABSTRACT

The well-known technique of identifying new side effects based on the statistical data of adverse drug reports assumes the use of data obtained from the Federal Adverse Event Reporting System (FAERS) and other similar sources. The goal of the research as to explore the possibility of using FAERS data in a new fashion. Specifically, instead of revealing the side effects of well-known drugs, the research revolved around the identification of their therapeutic effects. This method allows to define the list of medicines affecting a particular disease. If their threatening mechanisms are different, their combination can ensure cumulative therapeutical effect more efficiently. Thus, Proportional Reporting Ratio (PRR) with high PRR values (usually $PRR > 2$) was applied to study the Adverse Effects (AEs) statistics. The suggested method was based on the following assumption. If a PRR value is less than one for a given drug, it may indicate unidentified therapeutic properties. The chi-square test was applied to verify the proposed hypothesis. The assumption was based on the statistical data of FAERS evidencing that Pregabalin, Gabapentin, Atorvastatin, Rosuvastatin, and Simvastatin have a therapeutic effect on the symptoms of Psoriasis, which is confirmed by the data of various publications. The authors of the research used Ibuprofen and Dimethyl Fumarate as case studies and demonstrated the reliability of the proposed method. The proposed method can significantly reduce the duration and money costs for introducing new drugs into the market, as the security check for using these medicines have been already complete.

Table 1. Two-by-two contingency table and calculation of PRR
($PRR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$)

	Reaction of interest	All other reactions	All reactions
Drug of interest	a	b	a+b
All other drugs in database	c	d	c+d
Totally	a+c	b+d	a+b+c+d=N

Introduction

Currently, finding new drugs is an acute problem in fundamental and applied medicine, as well as pharmacology. In addition to being expensive, global multistage studies very often do not lead to the release of the final drug product¹. However, a great number of drugs have therapeutic side effects that remain in the shadow of the main action. The FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), which was established in 1968² by the U.S. Food and Drug Administration, is aimed at establishing these effects. This pharmacovigilance system is a publicly accessible and voluntary database that allows physicians, pharmacists and patients to report adverse events associated with prescription or over-the-counter drugs³. The system consists of the collection, processing and analysis of reports about adverse events related to various medicinal products and is built on a quarterly basis. Thus, by changing the approach to the FAERS data, it is possible to search for “old” drugs and reveal their “new” therapeutic effects.

The present research introduces a fundamentally new approach to the analysis of the information obtained from public databases of the FAERS. The proposed approach focuses on shifting from the adverse effects (AEs) of well-known drugs to their therapeutic effects. The author of the research conducted a two-stage analysis to verify the proposed hypothesis. After investigating the side effects of ibuprofen in mono-therapy, the author tested the hypothesis on psoriasis as an example of a fairly well-studied disease.

Methods

Preliminary Database Preparation

The data scrutinized in the research covered the period from the first quarter of 2006 to the end of 2015. The research involved a total of 24.5 million drug prescription reports and 23.3 million AEs reports related to 6.7 million cases. To carry out the research, the trade names specified in the original recipe and included in the FAERS have been edited in accordance with the names of active principles. The special field for entering the correct names (names of active principles) was added to the database as of 2015 and to part of the database as of 2014. To avoid the effect of concomitant medications, reports of patients receiving two or more drugs were excluded. The iteration resulted in reducing the number of cases to 3.1 million cases of mono-therapy, whereas the AEs reports were cut down to 7.6 million. In addition, the preparations that were presented under different brands but contained the same active substance were combined and received the name of the active substance. The article contains references to the names of active substances. In addition, for specific cases of calculation, the author compiled a list of all complications associated with the concomitant use of two drugs. The list included about 0.5 million cases with receipts prescribing two drugs.

Statistical Analysis

The use of the proportional reporting ratio (PRR) in this research is related to its general application

for the AEs specification¹. The statistical data on AEs was represented in the form of tabular data in a two-by-two contingency table for the calculation of the PRR (See **Table 1**). To obtain the value of the PRR, the proportion of the AE, in the overall statistics for the drug, was calculated by dividing this value by the ratio of all cases of such AEs, and the overall statistics of all AEs from other drugs, considering this value statistical background (See **Table 1**). Therefore, if the PRR is equal to one, this means that there are no features for this AE and the drug.

In addition to the PRR, a Chi-square test was performed to verify the reliability of the data. The PRR is commonly used to determine if the count of co-occurrences is three or more, whereas a PRR of two or more with the associated Chi-square value is four or more⁴⁻⁶. The formula for the Chi-square test with Yates' correction is given on ref⁷:

$$\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

In accordance with⁷, the value of Chi-square is 3.84 when the reliability of the result of the calculation is 95%, whereas if the value of Chi-square exceeds 6.64, the reliability of the calculation may exceed 99%. While the Chi-square analysis is usually very important, it is not a critical method of analysis in this case, due to the numerous statistical data.

Due to the continuous nature of the Chi-square distribution, it cannot be applied to a small number of AE cases. Therefore, the minimum number of AEs cases must be three or more⁵. However, the effective basis for the Chi-square calculation is the difference between the received frequency of side effects, and the expected frequency associated with the incidence of the side effect of the drug⁷. In the case of rare side effects, the frequency is so low that the expected number of cases differs very little from zero.

To find new medicinal properties of well-known drugs using the proposed data analysis, low PRR values have been deemed acceptable; however, there are common side effects with the expected fair (high) frequency. Therefore, the expected PRR value would be significantly greater than zero. In this case, even if example A, in figure 1, is zero (AE is absent),

you can calculate the parameter Chi-squared if the expected number of reported AE is large enough (for the purpose of the article, the value is always above 10). To implement the objectives of this study, only side effects with reliable statistical data were used, thus the expected high values of the Chi-square test.

Statistical Analysis of the Small PRR Values

According to literature data⁴⁻⁶, only the values of PRR higher than one can be used to make conclusions. In this paper, an attempt was made to discuss possible details of sources from PRR values below one. The formula for PRR assumes that if PRR is equal to one, the conclusion can be drawn that the drug has no peculiarities when compared to the average value of the probability of that AE. If the value of PRR is two or more, we can conclude that the side effect is related to the drug use.

Otherwise, it could be said that any disease has the probability of appearance, for any reason, unrelated to the medication. If the drug has a positive side effect associated with the treatment of the disease, the probability of the disease, in combination with the drug, will be lower than the average on the statistical sample. In mathematical terms, the resulting PRR value will be less than one. From this information, it is possible to conclude that low PRR are direct evidence of the effect of treatment. This article has been devoted to testing this hypothesis.

Hypothesis Testing

To test the above hypothesis regarding the relationship between PRR and the therapeutic properties of the drug, Ibuprofen was used. Ibuprofen is one of the most commonly used non-prescription (over-the-counter) medications, and its analgesic properties⁸⁻¹⁰ are well known. Conversely, the application of Ibuprofen by prescription is rare. To enhance the reliability of the output, data from reports on the prescription of a single drug (monotherapy) was used, which is the precondition for the relational effect of the properties of the studied drug.

In addition, a well-studied psoriasis treatment

Table 2. Statistics and PRR for side effects of Ibuprofen based on FAERS 2006-2015 data

AE	PRR	a - number of cases of interest	Total for drug (a+b)	Total for AE (a+c)	N - total number of Cases	PRR by AERS Spider
BACK PAIN	2.47	1805	51662	99528	6959217	2.25
BONE PAIN	2.12	395	51662	25284	6959217	1.64
CHEST PAIN	2.17	1553	51662	97222	6959217	2.16
INJECTION SITE PAIN	0.89	667	51662	101161	6959217	0.88
MUSCULOSKELETAL PAIN	2.44	548	51662	30557	6959217	2.01
NECK PAIN	2.80	494	51662	24042	6959217	2.69
PAIN	2.67	4668	51662	238668	6959217	2.05
PAIN IN EXTREMITY	2.01	1894	51662	127741	6959217	1.80
<i>total</i>	<i>2.64</i>	<i>12024</i>	<i>51662</i>	<i>620840</i>	<i>6959217</i>	

Table 3. Statistics and PRR for side effects of Ibuprofen based on FAERS 2006-2015 data for mono-therapy

AE	PRR	a - number of cases of interest	a ₁ - number calculated for PRR=1	Total for drug (a+b)	Total for AE (a+c)	N - total number of Cases
BACK PAIN	0.26	27	102.5	9297	34138	3104302
BONE PAIN	0.00	0	21.7	9297	7219	3104302
CHEST PAIN	0.67	49	73.3	9297	24437	3104302
INJECTION SITE PAIN	0.02	4	162.2	9297	54000	3104302
MUSCULOSKELETAL PAIN	0.15	4	26.5	9297	8837	3104302
NECK PAIN	0.51	12	23.6	9297	7852	3104302
PAIN	0.54	144	269	9297	89696	3104302
PAIN IN EXTREMITY	0.27	34	124.2	9297	41384	3104302
<i>total</i>	<i>0.37</i>	<i>274</i>	<i>748.7</i>	<i>9297</i>	<i>249523</i>	<i>3104302</i>

was chosen as the subject, to study the side effects of therapy. The search was conducted among familiar drugs with known side effects, as well as among drugs that were not relevant to the treatment of psoriasis, with a low PRR value for this side effect. From the available data, the author of the research excluded cases with a primary diagnosis of psoriasis. This exclusion was necessary for a correct statistical calculation (i.e. before the application of the medicine, there were no complaints of psoriasis). The purpose of this study is to ensure that the side effects of the drugs used to treat psoriasis are experienced less frequently than when using the drug than the average for the database. Therefore, the re-

view was limited to cases with a significant decrease in the likelihood of taking the drug.

Results and discussion

The Examples of the Small PRR Values on the Drug

According to FAERS, ibuprofen was prescribed in less than 4% of cases in which an illness was diagnosed. This is important because all data on the use of ibuprofen as an analgesic must be removed from the calculation. Thus, very little loss of statistical data is expected. Since there are only 4% of cases in which the anabolic properties of ibuprofen have been purposefully used, and of which all of these cases will be re-

Table 4. Statistics and PRR for side effects of Ibuprofen based on FAERS 2006-2015 data for monotherapy excluding diagnoses corresponding to the studied side effects .

<i>AE / initial diagnosis</i>	<i>PRR</i>	<i>a - number of cases of interest</i>	<i>a₁ - number calculated for PRR=1</i>	<i>Total for drug (a+b)</i>	<i>Total for AE (a+c)</i>	<i>N - total number of Cases</i>
BACK PAIN	0.31	18	57.6	4978	28702	2484266
BONE PAIN	0.00	0	15.3	5283	7203	2491402
CHEST PAIN	0.56	29	51.7	5283	24376	2491227
INJECTION SITE PAIN	0.03	4	114.9	5290	53999	2491627
MUSCULOSKELETAL PAIN	0.11	2	18.6	5232	8837	2490731
NECK PAIN	0.54	8	14.8	5429	6793	2490763
PAIN	0.54	66	122.1	4433	67949	2469751
PAIN IN EXTREMITY	0.32	28	88	5290	41382	2491637

moved from consideration, Ibuprofen is an excellent candidate for a topical study of a drug with hidden positive side effects. In other cases, this property may appear randomly, providing an opportunity to understand the effect of the PRR value. The result was summed up and the data was compiled from several two-on-two match tables (see **Table 2**).

The designations a, b, c and N correspond to the designations in Figure 1, and used for the purposes of comparison of similar calculations using AERS Spider system. AERS Spider is a public online analytical tool which is based on publicly available AERS data (<http://www.chemoprofiling.org/AERS/>).

According to the data from the **Table 2**, the conclusion on the absence of correlation between the ability to treat disease, and the small PRR values, can be made. All attempts to verify the results using the AERS Spider also provided for high PRR values. The AERS Spider system comprises over one million reports dating from 1999 to 2011, all of which are available on the site¹¹. Moreover, there is an opportunity to carry out remote calculations established on a more extensive statistical base¹². Unfortunately, this service is not free of charge; they use the method of applying PRR data and Chi-square test results on the same graph using a logarithmic scale. The examples of the calculation visualize the data trend featured by the low PRR values to the high values of Chi-square¹². The next step in testing this hypothesis was to study the drug using a monotherapeutic

approach. The monotherapy data collected are summarized in **Table 3**. According to the data provided, the PRR is less than one, with the average PRR value being 0.37, for all data considered.

In addition to the value of the registered cases “a” the calculated values “a₁” are also provided assuming that the PRR is equal to one. Cases when the side effect corresponds to the initial diagnosis are excluded.

Thus, according to our proposal, low PRR values correspond with the possible therapeutic side effects of the drug. The data in **Table 3** show low PRR values. Chi-squared calculations are not needed for such a set of statistical data. According to Pratt L.A., and Danese P.N., under such conditions the Chi-square for low PRR values is always high¹². Therefore, the results without Chi-test are reliable. The absence of data in the cell (see example for AE “Bone Pain”) does not reduce the reliability of the results obtained. The preliminary calculations demonstrated that considering the frequency of side effects (e.g. the average for the entire database), the cell should comprise 21.7 cases. The lack of data varies significantly from the expected values and gives a reliable signal with high value Chi-square of 22.8. The value for “Neck Pain” is 6.2, for “Pain” is 60.2.

Although the data presented in the **tables 2 and 3** are contradictory, the monotherapy case data have higher credibility, since the monotherapy provides for certain conclusions regarding the studied drug

Table 5. Positive side effects in therapy of the Psoriasis.

<i>Drugname</i>	<i>PRR</i>	<i>a - number of cases of interst</i>	<i>a₁ - number calculated for PRR=1</i>	<i>Total for drug (a+b)</i>	<i>Total for PSORIASIS (a+c)</i>	<i>total number of Cases</i>	<i>PRR by AERS Spider</i>
DIMETHYL FLUMARATE	0.382	21	54.9	30077	4375	2414648	
ATORVASTATIN	0.152	3	19.8	10878	4375	2414648	0.90
ROSUVASTATIN	0.253	2	7.9	4357	4375	2414648	0.64
SIMVASTATIN	0.553	2	3.6	1997	4375	2414648	0.98
STATINs	0.223	7	31.4	17232	4375	2414648	
PREGABALIN (PRG)	0.280	8	28.6	15691	4375	2414648	0.75
GABAPENTIN (GBP)	0.273	2	7.3	4044	4375	2414648	1.27
STATINs & (PRG OR GBP)	0	0	1.2	305	1919	499206	

properties. The above may be interpreted as evidence for the need of the monotherapy data in obtaining reliable information regarding the positive side effects.

Moreover, in-line with AERS Spider approach, the PRR have been calculated under the assumption that all diagnoses corresponding to the studied side effects have been excluded¹¹. According to the output presented in **Table 4**, it is evident that there is little change in the PRR, and the differences are generally small. Unfortunately, in the considered case, the exact calculation of the average PRR value is complicated, due to the variation of the total number of cases in each row. However, the rough calculation of the weighted average PRR results in the value of 0.33. The resulting value reflects a slight decrease when compared to the previous calculation (**Table 3**). In general, it can be assumed that regardless of the effect of complicating the calculation methods, the output was insignificant. Nevertheless, such a method of calculation increases confidence in the results, due to a greater approach. Although, in the absence of sufficient statistics, it is best refrain from this method because it results in significant reduction of the data pool on the back of slight improvement of the final output.

The Examples of the Small PRR Values for disease therapy

Additionally, an attempt was made to test positive side effects on the therapy of the disease through the example of well-studied psoriasis. The search

was conducted among drugs that are not relevant to the treatment of psoriasis, are characterized by a low PRR value for this side effect, and are provided with a significant amount of statistical data. The examination was limited to cases of a significant reduction in the likelihood of the side effect of psoriasis when using the drugs studied in monotherapy.

For the purposes of calculations we used the monotherapy data, and excluded all data with the diagnosis of "Psoriasis". The line STATINs sums up the data for different statins. The data from AERS Spider were selected to exclude initial diagnosis of "Psoriasis", however, these data does not refer to monotherapy. For concomitant application of drugs, the lower line comprises all available monotherapy data without exceptions.

To verify the method, the first line of **Table 5** provides data on Dimethyl Fumarate, a drug used to treat Psoriasis¹³. In accordance with the above assumption, it has a low PRR of 0.38, an estimate based on reliable statistical data. The number of cases of AEs (subject events) is much smaller than the background value, with the Chi-square being 20.3. This is evidence for the applicability of the proposed concept.

Low PRR values for Atorvastatin and its analogues were calculated. On average, statins are represented by PRR 0.22, and provided a significant amount of statistical data and have a chi-square of 18.2. The situation is similar for Pregabalin and Gabapentin, shown by PRR of 0.28 and 0.27, respectively. However, the Chi-square is 18.2 for the first and 3.2 for

the latter (reliability in the case of gabapentin exceeds 92%). The author of the research performed a similar calculation for Gabapentin under monotherapy, while taking into account the statistical data, including the initial diagnosis of psoriasis, resulting in $PRR = 0.12$ with chi-square 39.7. Consequently, the output was considered to be of statistical significance.

To check the results (i.e. checking the consistency of the proposed method for finding therapeutic side effects of drugs), a literature search was conducted in which similar cases of the medical effects of these drugs on psoriasis, described in the literature, were identified. Thus, the statins dedicated literature provide numerous references to the interest of researchers regarding this issue. Although some failed to identify the effect of statins on psoriasis¹⁴, there is sufficient evidence for the existence of this medical effect. Furthermore, the statins were reported to reduce the risk of psoriasis¹⁵, and the Odds Ratio (OR) equals 0.63-0.73 (thus, PRR has similar value). Odds ratios are used to compare the relative odds of the occurrence of the outcome of interest (e.g. disease or disorder), given exposure to the variable of interest (e.g. health characteristic, aspect of medical history)¹⁷.

The stated output is comprised of the survey of 6,887 cases. The mention¹⁶ of the statins effect on psoriasis is based on data from 237.3 thousand cases of statin use, gathered from the Israeli database. The data were obtained from the computerized databases of Maccabi Healthcare Services. The decrease in the risk of the psoriasis was reported in certain groups of patients receiving statins.

Equally intriguing findings were observed in a large case-control study, where the short-term use of statins was associated with an OR of 0.60 (for the subject condition, the value of PRR can be expected to be close to the value of OR) for developing psoriasis, compared with those who never used statins¹⁸. This work was based on data of 73.4 thousand of cases of therapeutic applications of statin (in 50% of cases in conjunction with a primary diagnosis of "Psoriasis"), comprising data from United Kingdom General Practice Research Database. One potential explanation for such an ambiguous output

is that the antipsoriatic effects of statins are dose and time-dependent, with declining efficacy after long and intensive exposure¹⁸. Of course, the clinical trials provide the most reliable data and include a placebo-controlled study¹⁹ comprising 30 patients treated with Simvastatin, in conjunction with the reception of all steroids, and the study²⁰ of Simvastatin comprising seven patients. The output of the said studies comprised unambiguous evidence of the high efficiency of Simvastatin in the treatment of Psoriasis, both in a combination with steroids and as a separate application.

On the contrary, the study of Atorvastatin use, which was carried out in Tehran²¹, provided evidence that, although the effect of treatment exists, it does not differ from the placebo effect. Though the grouping performed for the study provided for inclusion of four patients with acute psoriasis in the placebo group, and the Atorvastatin group was comprised only one patient with acute psoriasis, while the other patients experienced chronic forms. Due to the small difference between the number of the recovered patients (seven and eight, respectively), such distinction could noticeably affect the result. Furthermore, the average age of the groups varied significantly (43.9 years for Atorvastatin group and 36.6 years for the placebo). The distribution is far from being considered uniform, and the output cannot be considered as statistically reliable.

According to the literature data, it is possible to state that the use of statins significantly reduces the symptoms of the psoriasis. This conclusion is in line with the results provided in **Table 4**, herein. However, the practical use of statins for the purposes of the treatment of psoriasis needs to be studied.

Additionally, the author found one article describing the therapeutic effects of Gabapentin and Pregabalin in the treatment of psoriasis, and the doses prescribed²². According to the data of Bashrani, it is possible to draw sharp conclusions that psoriasis does not occur with the use of Pregabalin and Gabapentin²³. However, same paper states that there is evidence that skin diseases, including psoriasis as a side effect while using neurologic medications, are not uncommon.

The article²⁴ concludes that although Atorvastatin therapy has a positive effect on psoriasis, the result was not statistically significant. Unfortunately, only 28 patients were examined (although with placebo - control), and most importantly, the treatment with Atorvastatin was carried out against the background of steroid use.

Almost the same conclusion was made in the review article of ref²⁵: An improvement was shown after statin use, but there is insufficient evidence that the use of statins as an **adjunctive** therapy can reduce the severity of psoriasis. In both cases, it is impossible to determine reliably on the degree of statin effectiveness on a strong background of steroid therapy, but some effect of statins has been determined unambiguously.

In this article, an attempt is made to propose a method of low PRR values for monotherapy, to select several different drugs acting separately for psoriasis. This is necessary to obtain a pure value for each individual test drug. It was assumed that if these drugs have an effect on psoriasis, and their mechanisms of action are different, the cumulative effect of their joint application will cause a significant reduction in the PRR values by increasing the therapeutic effect. However, if the mechanism of action is similar, their joint use is simply equivalent to increasing the dose, thus, increasing the therapeutic effect will be negligible.

Since the subject drugs were originally used in different fields of therapy, one can expect that their mechanisms of psoriasis treatment will also be different. Of course, the specification of the mechanisms needs to be studied specifically, though the output may be used in practice if confirmed by clinical trials.

These studies provide evidence that the joint application of the drugs give $PRR=0$ in all cases (which means a significant increase in the therapeutic effect from the joint use of statins and Pregabalin). Unfortunately, the statistics on the joint application of these drugs, even in the sum of **Table 4**, are insufficient for any conclusions on the similarity or difference in the mechanisms of action. Therefore, these statistics were provided for illustrative pur-

poses only. Using a FAERS database in this way is a groundbreaking task. So, to further evaluate the validity of the hypothesis, clinical studies must be employed.

There is the opinion, however, that the study of data from databases such as FAERS, using disproportionality methods cannot, in principle, provide enough reliable data that is applicable in clinical practice²⁶. This conclusion was based on standards using PRR. Results obtained in this study showed a sufficient correlation between the calculated results and the therapeutic effects. Such methods can serve as auxiliary ones, and require verification by more reliable methods. On the other hand, since we are talking about drugs that have many years of application statistics, this reduces the risks in verifying such hypotheses. Medicines used in the treatment of psoriasis can have quite tangible side effects, so it was tempting to replace them with several drugs that are much easier to transfer.

Conclusion

The method of combining drugs with positive side effects facilitates the development of drugs combining different mechanisms of action. This approach to finding new drugs is promising because the simultaneous use of drugs with different mechanisms of action can greatly enhance the medical effect, even if the effectiveness of each individual drug is not high.

Positive side effects are not rare, and there are well-known cases in which the side effect of a drug eventually became its main therapeutic effect (a good example is Sildenafil).

So far, such positive side effects have been discovered by chance. However, the method of searching for such drugs, among well-studied and safe compounds that can be developed and tested, can provide tremendous time and money saving advantages in the development of new drugs, safety for developing new drugs, drug safety assessments, and market registration. For these reasons, the continuation of this line of research is extremely important to us.

Due to the sub-sufficient scope of data studied, this work cannot serve as the evidence for the possibility

of a small PRR values application for the search of new drugs, however, it illustrates the plausibility of the approach. Therefore, work in this direction will be continued.

Should the suggested technique of new drugs search tests be successful, the approach may be extended to include methods other than PRR parameters for the purposes of the medical effect assessment. Therefore, it may

be necessary to introduce other types of coefficients. This suggestion was made due to the possibility that a considerable change of the medical effect of a drug, at low PRR value, can cause a weak change of PRR. Such additional ratios may include reverse PRR (RPRR) and may be PRR in logarithmic scale¹². To select the applicable coefficient, it is necessary to carry out numerical comparisons of efficiency, of drugs with PRR value. □

REFERENCES

- Harris C.L. Expanding horizons in complement drug discovery: challenges and emerging strategies. *Semin. Immunopathol.* 2017; 6. DOI: 10.1007/s00281-017-0655-8.
- <https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
- Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, Okuno Y. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int. J. Med. Sci.*; 10, 796-803, 2013. DOI: 10.7150/ijms.6048.
- Van Puijenbroek E.P, Bate A, Leufkens H.G.M., Lindquist M., Orre R, Egberts A.C.G. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 11, 3-10, 2002. DOI:10.1002/pds.668
- Evans S.J.W, Waller P, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 10,483-486,2001. DOI:10.1002/pds.677
- Bonneterre V, Bicout D.J., De Gaudemaris R. Application of Pharmacovigilance Methods in Occupational Health Surveillance: Comparison of Seven Disproportionality Metrics. *Saf. Health Work* 3, 92-100, 2012. DOI:10.5491/SHAW.2012.3.2.92
- Fisher RA. (1934) Statistical methods for research workers. In: Oliver and Boid Ltd: Edinburgh, p 89.
- Xiong J, Lu H, Wang R, Jia Z. Efficacy of ibuprofen on prevention of high altitude headache: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 12, 2017. e0179788. DOI: 10.1371/journal.pone.0179788
- Khalifa N., El-Husseini T, Morrah A., Mostafa E., Hamoud H. Use of Ibuprofen sustained release for treating osteoarthritic pain: findings from 15 general medical practices in Egypt. *Open Access Rheumatol. Res. Rev.* 6, 49-56, 2014. DOI:10.2147/OARRR.S59564
- Milani G.P, Benini F, Dell'Era L, Silvagni D, Podesta A.F, Mancusi R.L, Fossali E.F. Acute pain management: acetaminophen and ibuprofen are often under-dosed. *Europ. J. Pediatr.* 176, 979-82, 2017.
- Grigoriev I, zu Castell W, Tsvetkov P, Antonov A.V. AERS spider: an online interactive tool to mine statistical associations in Adverse Event Reporting System. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 23, 795-801, 2014;. DOI:10.1002/pds.3561
- Pratt L.A., Danese P.N. More eyeballs on AERS. *Nat. Biotechnol.* 27, 601-2, 2009.
- Volc S, Ghoreschi K. Pathophysiological basis of systemic treatments in psoriasis. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 14, 557-72, 2016. DOI:10.1111/ddg.13050
- Aronson P.J., Friedman D.B. Pharmacologic doses of lovastatin do not predictably affect the course of psoriasis. *Arch. Dermatol.* 128, 124, 1992.
- Wolkenstein P, Revuz J, Roujeau J.C., Bonnelye G, Grob J.J., Bastuji-Garin S. Psoriasis in France and Associated Risk Factors: Results of a Case-Control Study Based on a Large Community Survey. *Dermatology* 218, 103-9, 2009. DOI:10.1159/000182258
- Chodick G, Weitzman D, Shalev V, Weil C, Amital H. Adherence to statins and the risk of psoriasis: a population-based cohort study. *Br. J. Dermatol.* 173, 480-7, 2015 . DOI:10.1111/bjd.13850
- Szumilas M. Explaining Odds Ratios. *J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 19, 227-229, 2010.
- Brauchli Y.B., Jick S.S., Meier C.R. Statin use and

- risk of first-time psoriasis diagnosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 65, 77-83, 2011. DOI:10.1016/j.jaad.2010.05.039
19. Naseri M., Hadipour A., Sepaskhah M., Namazi M. The remarkable beneficial effect of adding oral simvastatin to topical betamethasone for treatment of psoriasis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Niger. J. Med.* 19, 58-61, 2010.
20. Shirinsky I., Shirinsky V. Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: a pilot study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 57, 529-31, 2007. DOI:10.1016/j.jaad.2007.05.040
21. Faghihi T., Radfar M., Mehrabian Z., Ehsani A.H., Hemami M.R. Atorvastatin for the Treatment of Plaque-Type Psoriasis. *Pharmacotherapy* 31, 1045-50, 2011.
22. Boyd S.T., Mihm L., Causey N.W. Improvement in Psoriasis following Treatment with Gabapentin and Pregabalin. *Am. J. Clin. Dermatol.* 9, 419, 2008.
23. Bahrani E., Nunneley E.C., Hsu S., Joseph S. Kass S.J. Cutaneous adverse effects of neurologic medications. *CNS Drugs* 30, 245-267, 2016. DOI:10.1007/s40263-016-0318-7
24. Chua S.H.H., Tioleco G.M.S., Dayrit C.A.F., Mojica W.P., Dofitas B.L., Frez M.L.F. Atorvastatin as adjunctive therapy for chronic plaque type psoriasis versus betamethasone valerate alone: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 83, 441-7, 2017.
25. Ramessur R., Gill D. The effect of statins on severity of psoriasis: A systematic review. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 83, 154-61, 2017.
26. Michel C., Scosyrev E. Petrin M., Schmouder R. Can Disproportionality Analysis of Post-Marketing Case Reports be Used for Comparison of Drug Safety Profiles? *Clin. Drug Investig.* 37, 415-22, 2017. DOI: 10.1007/s40261-017-0503-6.

Αναδρομική Μελέτη Συσχέτισης Εξωπεπτικών Συμπτωμάτων με Διαταραχές του Πεπτικού

Δούλου Κωνσταντίνα¹, Ευάγγελος Καραλής¹, Σοφία Μαρκαντώνη-Κυρούδη^{1*},
Φώτιος Πετρόπουλος², Ευάγγελος Ζαφείρης², Γεώργιος Ναούμ²

¹Εργαστήριο Βιοφαρμακευτικής και Φαρμακοκινητικής, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Πανεπιστημιούπολη, Ζωγράφου 15 784, Αθήνα

²Παθολογική Κλινική, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών, Διστόμου 5, Μαρούσι

ΛΕΞΕΙΣ - ΚΛΕΙΔΙΑ:
Νοσήματα
και διαταραχές
του πεπτικού,
εξωπεπτικά
συμπτώματα,
φαρμακευτική αγωγή

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το γαστρεντερικό σύστημα αποτελεί ένα από τα βασικά συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Οι διαταραχές και οι νόσοι που σχετίζονται με το σύστημα αυτό είναι πολλές. Έρευνες που έχουν διεξαχθεί τα τελευταία χρόνια καταλήγουν στο ότι ορισμένα εξωπεπτικά συμπτώματα φαίνεται να σχετίζονται με πεπτικά νοσήματα. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση και την εξακρίβωση τυχόν συσχέτισης μεταξύ εξωπεπτικών συμπτωμάτων με διαταραχές του πεπτικού καθώς και η αξιολόγηση της επίδρασης και της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων τα οποία ενώ χορηγούνται για την αντιμετώπιση πεπτικών διαταραχών/νόσων, οδηγούν σε βελτίωση και εξωπεπτικών συμπτωμάτων. Στην μελέτη πήραν μέρος συνολικά 118 ασθενείς της Παθολογικής Κλινικής του Ιατρικού Κέντρου Αθηνών. Ήταν άντρες και γυναίκες, όλων των ηλικιών, βαρών και ύψους με διαταραχές του πεπτικού οι οποίοι αξιολογήθηκαν για μια περίοδο 3 μηνών. Για την αξιολόγηση και τη συστηματοποίηση της ανάλυσης σχεδιάστηκε ένα ερωτηματολόγιο και δημιουργήθηκε μια βάση δεδομένων που περιελάμβανε τις κλινικο-εργαστηριακές εξετάσεις, τις φαρμακευτικές αγωγές και τα συμπτώματα των ασθενών. Η στατιστική διερεύνηση όλων των δεδομένων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το πακέτο στατιστικής ανάλυσης SPSS 22.0. Τα εξωπεπτικά συμπτώματα χωρίστηκαν σε δυο κατηγορίες μείζονος και ελάσσονος σημασίας. Από την συσχέτιση των εξωπεπτικών συμπτωμάτων και των εργαστηριακών εξετάσεων με πεπτικές νόσους, παρατηρήσαμε ότι η ένταση των μείζονων και ελάσσονων εξωπεπτικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της παρούσας μελέτης ελαττώθηκε ή εκμηδενίστηκε. Επίσης, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα Mg^{2+} στο αίμα στους ασθενείς που είχαν *H. Pylori*. Από τη συσχέτιση μεταξύ της εξέλιξης της νόσου και της φαρμακευτικής αγωγής, παρατηρήθηκε ότι καλύτερο αποτέλεσμα στην αντιμετώπιση των εξεταζόμενων εξωπεπτικών συμπτωμάτων υπήρχε με το

*Corresponding Author:

Σοφία Μαρκαντώνη-Κυρούδη
(Καθηγήτρια), Εργαστήριο
Βιοφαρμακευτικής –
Φαρμακοκινητικής,
Τμήμα Φαρμακευτικής,
Πανεπιστημιούπολη,
15 784, Ζωγράφου,
Tel: 210 7274676
Fax: 210 7274027
Email: kyroudi@pharm.uoa.gr

συνδυασμό αναστολέων ισταμίνης H₂-PPIs και με το συνδυασμό κινολόνη-μετρονιδαζόλη. Το γεγονός ότι η παρούσα μελέτη ήταν πολυπαράγοντική με ένα πολύ μικρό δείγμα ασθενών έκανε δύσκολη την εξαγωγή στατιστικά σημαντικών συμπερασμάτων. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν πιθανή συσχέτιση εξωπεπτικών συμπτωμάτων με πεπτικές νόσους, συνεπώς απαιτείται η διεξαγωγή προοπτικών μελετών με ικανό αριθμό δειγμάτων.

Εισαγωγή

Το **γαστρεντερικό σύστημα** αποτελεί ένα από τα βασικότερα ανατομικά συστήματα του οργανισμού. Η βασική του λειτουργία είναι ο συνεχής εφοδιασμός του οργανισμού με νερό, ηλεκτρολύτες, θρεπτικά συστατικά καθώς και η αποβολή των μη απορροφούμενων περιεχομένων του^{1,2}. Πολυάριθμες νόσοι και διαταραχές αφορούν το γαστρεντερικό σύστημα, ωστόσο η παρούσα μελέτη περιορίζεται στη γαστρίτιδα, πεπτικό έλκος, διαφραγματοκήλη, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, κοιλιοκάκη και τη νόσο του Crohn τα οποία περιγράφονται εν συντομία μαζί με τα συμπτώματά τους στη συνέχεια. Η γαστρίτιδα αποτελεί φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου και οφείλεται είτε σε χρόνια μικροβιακή λοίμωξη του γαστρικού βλεννογόνου από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H. Pylori*), είτε σε μακρόχρονη λήψη ερεθιστικών ουσιών^{1, 2, 9-12}. Τα βασικά συμπτώματα της νόσου είναι φούσκωμα στην κοιλιακή χώρα, ναυτία, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ανορεξία, οπισθοστερνικό άλγος, σκούρες κενώσεις². Το πεπτικό έλκος αποτελεί εκδορά περιοχής του βλεννογόνου, λόγω της επίδρασης του γαστρικού υγρού. Τα κυριότερα συμπτώματα του πεπτικού έλκους είναι ο πόνος, το αίσημα καύσου στο επιγάστριο, οι αλλαγές στην όρεξη με απώλεια ή με αύξηση βάρους, ναυτία ή έμετος, η δυσπεψία με δημιουργία αυξημένων αερίων στον πεπτικό σωλήνα και μετεωρισμός^{1, 2}. Η διαφραγματοκήλη είναι πάθηση κατά την οποία τμήμα του στομαχικού βλεννογόνου εισέρχεται στο θώρακα μέσω του διαφράγματος. Τα κύρια συμπτώματα της πάθησης είναι η καυσalgία, δυσφαγία, αιματέμεση, αναγωγή υγρών από το στόμα, δύσπνοια². Το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου είναι μια ιδιοπαθής

χρόνια νόσος, που χαρακτηρίζεται από έντονη κοιλιακή δυσφορία και μεταβολές στη λειτουργία του εντέρου. Τα κύρια συμπτώματα της νόσου είναι ο μετεωρισμός, οι έντονες μεταβολές στις συνήθειες του εντέρου (δυσκοιλιότητα ή διάρροια), βλεννώδεις κενώσεις και έντονο κοιλιακό άλγος^{1-2, 13-15}. Η κοιλιοκάκη είναι νόσος του λεπτού εντέρου που προκαλείται λόγω δυσανεξίας στη γλουτένη και χαρακτηρίζεται από διάρροια, απώλεια βάρους, εύκολη κόπωση, ταχυκαρδία, δύσπνοια, δερματικά εξανθήματα, αναιμία, ορμονικά προβλήματα κλπ^{2, 13-15}. Η νόσος του Crohn αποτελεί χρόνια αυτοάνοσο φλεγμονώδες νόσημα που μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού συστήματος. Συνήθως όμως αφορά το λεπτό ή το παχύ έντερο. Τα κύρια συμπτώματα της νόσου είναι το κοιλιακό άλγος, ο έμετος, η διάρροια, η κόπωση, η απώλεια βάρους, καθώς και η ανορεξία και κακουχία^{1,2}.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των γαστρεντερικών νοσημάτων διακρίνονται στις εξής κατηγορίες: φάρμακα που μειώνουν την ενδογαστρική οξύτητα, ουσίες που έχουν προστατευτική δράση στο βλεννογόνο, φάρμακα που διεγείρουν τη γαστρεντερική κινητικότητα, αντιεμετικά, καθαρτικά, αντιδιαρροικά, αντιχολινεργικά, ανοσοκατασταλτικά, αντιφλεγμονώδη και αντιμικροβιακά φάρμακα¹.

Τις τελευταίες δεκαετίες, μία σειρά από ερευνητικά κέντρα ανά τον κόσμο, έχουν επικεντρώσει την προσοχή και την έρευνά τους στην συσχέτιση νόσων ή διαταραχών του πεπτικού με εξωγαστρικές νόσους και συμπτώματα³⁻¹⁹. Μία δυνητικά παθογόνος συσχέτιση έχει αποδοθεί στο ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού για αρκετές εξωγαστρικές εκδηλώσεις όπως αγγειακά νοσήματα (περιλαμβανομένης της

αθηροσκληρώσεως, της ισχαιμικής καρδιακής νόσου, του φαινομένου Raynaud)^{3,5,6}, κεφαλαλγιών και ημικρανιών^{4,8-12,14}, αυτοάνοσα νοσήματα (σύνδρομο Sjogren, η πορφύρα Henoch-Schonlein, η αυτοάνοση θυρεοειδίτις, η νόσος Parkinson, η πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια)^{7,12,13}, δερματικές νόσους (χρόνια ιδιοπαθής ουρτικάρια, η γυροειδής αλωπεκία)^{3,6,17,19}, η σιδηροπενική αναιμία³, η καθυστέρηση της εμμηναρχής⁶, το εξωγαστρικό λέμφωμα τύπου MALT⁷, ο διαβήτης τύπου 2¹⁶, το αλλεργικό άσθμα¹⁸ και νοητικά προβλήματα¹⁵.

Σε μελέτες που επικεντρώθηκαν στη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ του ελικοβακτηριδίου και της εμφάνισης κεφαλαλγίας βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της κεφαλαλγίας ή της κλασσικής ημικρανίας ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς μολυσμένους με το ελικοβακτηρίδιο, ενώ η θεραπεία εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου συσχετίστηκε στατιστικά με την σημαντική ελάττωση σε αριθμό των επεισοδίων κεφαλαλγίας και κλασσικής ημικρανίας⁹⁻¹². Η δράση του ελικοβακτηριδίου σε μερικές από αυτές τις παθήσεις πιθανολογείται πως πραγματοποιείται μέσω μιας ικανής ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού που περιλαμβάνει χρόνιο ερεθισμό υποδοχέων και απελευθέρωση αγγειοδραστικών παραγόντων όπως οι κυτταροκίνες και οι προσταγλανδίνες. Σίγουρα πρόκειται για πολύπλοκο φαινόμενο που περιλαμβάνει την επίδραση πολλών συνιστωσών όπως πιθανόν άλλες συλλοιμώσεις, γενετικούς και ανοσολογικούς παράγοντες του ξενιστή, διαφορές στα στελέχη του ελικοβακτηριδίου κλπ⁶.

Εκτός από τη μόλυνση με ελικοβακτηρίδιο η παρουσία ημικρανικού πονοκεφάλου έχει συσχετιστεί σαφώς και με την ύπαρξη φλεγμονής του ανώτερου γαστρεντερικού από κοιλιοκάκη, δωδεκαδακτυλίτιδας, και απουσία ειδικών συμπτωμάτων από το πεπτικό ή συγκεκριμένης διάγνωσης της αιτιολογίας της φλεγμονής¹³⁻¹⁵.

Από τα αποτελέσματα των ερευνών συσχέτισης πεπτικών διαταραχών και εξωγαστρικών συμπτωμάτων-νόσων φαίνεται ότι μπορεί να υπάρχει μια συσχέτιση διαταραχών του πεπτικού με σειρά εξωγαστρικών νόσων, που μέχρι πρότινος ήταν αγνώστου αιτιολογίας. Αντικείμενο της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση και η εξακρίβωση τυχόν

συσχέτισης μεταξύ εξωπεπτικών συμπτωμάτων με διαταραχές του πεπτικού συστήματος. Επίσης, η αξιολόγηση της επίδρασης και της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων τα οποία ενώ χορηγούνται για την αντιμετώπιση των πεπτικών συμβαμάτων, οδηγούν σε βελτίωση και εξωπεπτικών συμπτωμάτων.

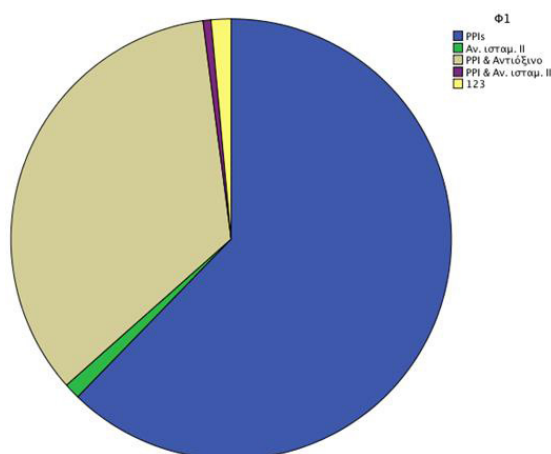
Μέθοδοι

Ασθενείς

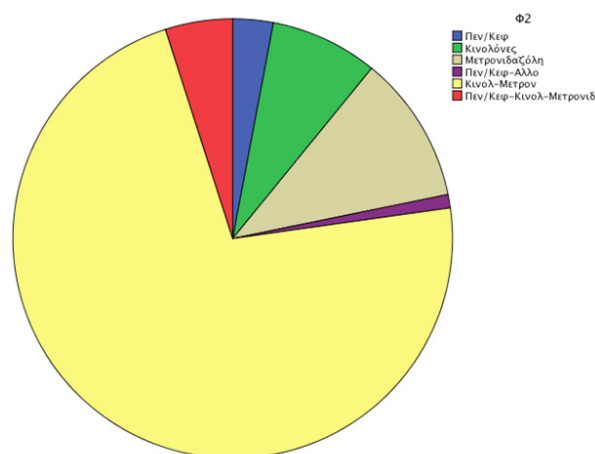
Η παρούσα αναδρομική μελέτη διεξήχθη σε μία Παθολογική Κλινική του Ιατρικού Κέντρου Αθηνών (Μαρούσι). Το δείγμα ασθενών της μελέτης αποτελούνταν από άνδρες και γυναίκες όλων των ηλικιών, με διαφορές στο βάρος και το ύψος καθώς και μία σειρά από διαφορετικές διαταραχές του πεπτικού συστήματος. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν κάποια από τις παρακάτω παθήσεις: **σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια ηπατοπάθεια, θετικό αυστραλιανό αντιγόνο, ιστορικό ηπατίτιδας C**, προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου, άλλη καρδιοπάθεια, χολοκυστοπάθεια ή χολολιθίαση, παγκρεατίτιδα και κακοήθεια.

Ερωτηματολόγιο

Για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης και προκειμένου να συστηματοποιηθεί η ανάλυση, σχεδιάστηκε ένα ερωτηματολόγιο και δημιουργήθηκε μια βάση δεδομένων. Στο ερωτηματολόγιο καταγράφηκαν για κάθε ασθενή, τα δημογραφικά του στοιχεία (βάρος, ύψος, ηλικία), η εξέλιξη των μείζονων συμπτωμάτων (κεφαλαλγία, ζάλη, κόπωση, ραχιαλγία-αυχναλγία, προκάρδιο άλγος, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδίας, αίσθημα δύσπνοιας, μετεωρισμός κοιλίας) και ελάσσονων συμπτωμάτων (αίσθημα σφίγμου στο ύψος του θυρεοειδή, ανορεξία ή βουλιμία, ναυτία, ερρυγές, διαταραχές κενώσεων, κακοσμία στόματος-ξηροστομία, καταβολή των δυνάμεων, καταθλιπτική διάθεση, δυσμηνόρροια, κράμπες, λευκό επίχρισμα γλώσσας) καθώς και η φαρμακευτική αγωγή που χορηγήθηκε. Καθ' όλη τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης τηρήθηκε αυστηρά το ιατρικό απόρρητο. Για τον σχεδιασμό του ερωτηματολογίου και την καταγραφή



Σχήμα 1. Συχνότητα χορήγησης φαρμάκων μείωσης γαστρικής οξύτητας στους ασθενείς. Κλειδί: Η κατηγορία 123 αντιστοιχεί σε περιπτώσεις ασθενών που λάμβαναν και τους τρεις τύπους φαρμάκων.



Σχήμα 2. Συχνότητα χορήγησης αντιμικροβιακών φαρμάκων στους ασθενείς.

των απαντήσεων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα EXCEL.

Το ερωτηματολόγιο αποτελούνταν από πέντε μέρη:

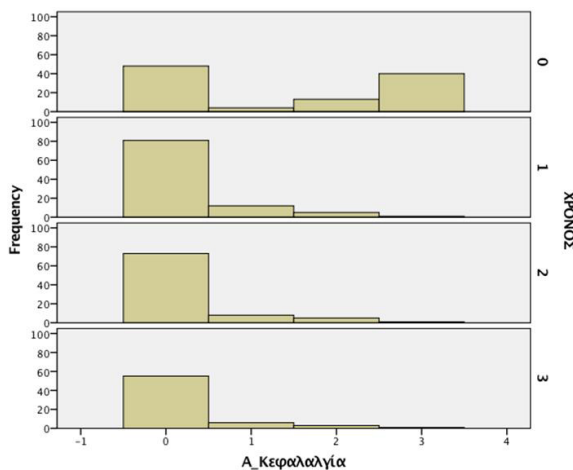
- Το πρώτο μέρος αφορούσε τις χρονικές στιγμές όπου παρακολούθηθηκε η εξέλιξη των συμπτωμάτων της νόσου σε συνάρτησή με την εκάστοτε φαρμακευτική αγωγή. Οι χρονικές στιγμές ήταν τέσσερις και αντιπροσώπευαν όλες μαζί τις 60 ημέρες παρακολούθησης: 1) t=0 διάγνωση, 2) t=15 μέρες μετά, 3) t=30 μέρες μετά και 4) t=60 μέρες μετά τη διάγνωση και έναρξη της αγωγής.
- Το δεύτερο μέρος του ερωτηματολογίου αφορούσε τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (ηλικία, βάρος, ύψος).
- Το τρίτο μέρος του ερωτηματολογίου αφορούσε τα κλινικά σημεία που εξετάστηκαν (συμπτώματα). Τα κλινικά σημεία, όπως ήδη προαναφέρθηκε, κατατάχθηκαν σε μείζονα και ελάσσονα. Η ένταση των συμπτωμάτων συμβολιζόταν με αριθμούς, όπου κάθε αριθμός αφορούσε και μία διαφορετικού επιπέδου ένταση: 0= καθόλου (μηδενική ένταση), 1= λίγο (μικρή ένταση), 2= μέτρια (μέτρια ένταση), 3= πολύ (ισχυρή ένταση).
- Το τέταρτο μέρος του ερωτηματολογίου αφορού-

σε την φαρμακευτική αγωγή. Οι ασθενείς ερωτούνταν τι φάρμακα (είδος), για πόσο χρονικό διάστημα και σε τι ημερήσια δόση τους χορηγήθηκαν για την αντιμετώπιση της μελετώμενης νόσου καθώς και εάν εμφάνισαν ή παρατήρησαν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της αγωγής.

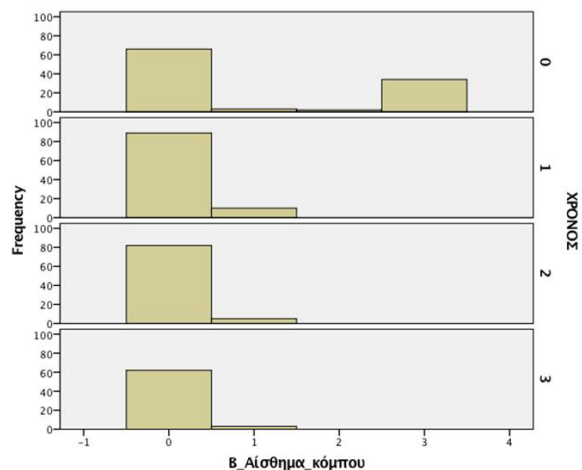
- Το πέμπτο και τελευταίο μέρος του ερωτηματολογίου αφορούσε τυχόν εργαστηριακά ευρήματα που μπορεί να είχε ο κάθε ασθενής (εργαστηριακές εξετάσεις, βιοψία στομάχου για τυχόν ύπαρξη H. Pylori, γαστροσκόπηση, κολονοσκόπηση).

Στατιστική Ανάλυση

Αρχικά έγινε παρουσίαση των περιγραφικών μεγεθών των δεδομένων και χρησιμοποιήθηκαν μία σειρά από παραμετρικές και μη παραμετρικές μέθοδοι ανάλυσης. Για το σκοπό αυτό δημιουργήθηκαν μία σειρά από στατιστικά διαγράμματα για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων που είτε αφορούσαν δεδομένα σε ονομαστική (πχ. ραβδογράμματα, στατιστικές πίστες), είτε σε συνεχή (πχ. ιστογράμματα) κλίμακα. Για τον έλεγχο της στατιστικής κατανομής των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε τόσο η μέθοδος Kolmogorov-Smirnov, όσο και η μέθοδος Shapiro-



Σχήμα 3. Ραβδόγραμμα συχνοτήτων για την ένταση (0=καθόλου, 1=λίγο, 2=μέτρια, 3=πολύ) της κεφαλαλγίας σε τέσσερις χρονικές στιγμές (t=0: στην έναρξη της μελέτης, t=1: 15 ημέρες μετά την έναρξη, t=2: 30 ημέρες μετά την έναρξη, t=3: 60 ημέρες μετά την έναρξη).



Σχήμα 4. Ραβδόγραμμα συχνοτήτων για την ένταση (0= καθόλου, 1= λίγο, 2= μέτρια, 3=πολύ) του αισθήματος κόμπου σε τέσσερις χρονικές στιγμές (t=0: στην έναρξη της μελέτης, t=1: 15 ημέρες μετά την έναρξη, t=2: 30 ημέρες μετά την έναρξη, t=3: 60 ημέρες μετά την έναρξη).

Wilk που αποτελεί τη μέθοδο εκλογής σε δείγματα με μικρό μέγεθος. Και οι δύο μέθοδοι ελέγχουν αν η κατανομή του πληθυσμού, από τον οποίο προήλθε το τυχαίο δείγμα, ακολουθεί μία συγκεκριμένη κατανομή πιθανότητας (πχ. κανονική). Επιπρόσθετα, κατασκευάστηκαν διαγράμματα Q-Q για την οπτική παρατήρηση της συμπεριφοράς των δεδομένων ως προς την κανονική κατανομή.

Στην περίπτωση που εφαρμόστηκαν παραμετρικές μέθοδοι ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διασποράς (ANOVA) και οι έλεγχοι t-test (ανεξάρτητοι ή ζευγαρωτοί). Επίσης, σε άλλες περιπτώσεις μεταβλητών εφαρμόστηκαν μη παραμετρικές μέθοδοι ανάλυσης (Mann-Whitney και Wilcoxon). Το όριο για τη σημαντικότητα σε όλες τις δοκιμές ήταν $p = 0.05$. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό λογισμικό SPSS για Windows (έκδοση 23.0; SPSS, Inc, an IBM Company, Chicago, IL).

Αποτελέσματα

Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκαν συσχε-

τίσεις μεταξύ εξωπεπτικών συμπτωμάτων με διαταραχές του πεπτικού συστήματος σε ένα δείγμα ασθενών που αποτελούνταν από 118 άτομα (άντρες και γυναίκες). Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**. Μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης των εξωπεπτικών συμπτωμάτων παρατηρήθηκε σε άτομα ηλικίας μεταξύ 40 και 60 ετών, σε άτομα βάρους γύρω στα 60-70 κιλά και σε άτομα ύψους κοντά στο 165-170 εκ. Τα άτομα που συμμετείχαν στην έρευνα παρουσίαζαν περισσότερα του ενός από τα συμπτώματα της μελετούμενης νόσου.

Στους ασθενείς συνταγογραφούνταν κυρίως δυο κατηγορίες φαρμάκων: φάρμακα μείωσης γαστρικής οξύτητας και αντιμικροβιακά φάρμακα. Τα φάρμακα χορηγούνταν είτε ως μονοθεραπεία, είτε συνδυαστικά (της ίδιας κατηγορίας ή από τις δυο κατηγορίες). Από τα φάρμακα μείωσης οξύτητας που συνταγογραφήθηκαν συνολικά, σε μεγαλύτερο ποσοστό δόθηκαν αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs) και ακολούθησε ο συνδυασμός PPIs-αντιόξινο (**Σχήμα 1**). Από τα αντιμικροβιακά φάρμακα σε μεγαλύτερο ποσοστό συνταγογραφήθηκε ο συνδυ-

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών της μελέτης

	ΒΑΡΟΣ (Kg)	ΗΛΙΚΙΑ (έτη)	ΥΨΟΣ (εκ.)
Αριθμός Ασθενών	105	114	106
Μέσος Όρος	72.78	44.78	169.53
Τυπικό σφάλμα	2.124	1.270	.845
Διάμεσος	68.00	42.00	169.00
Τυπική απόκλιση	21.768	13.556	8.704
Εύρος	142	66	38
Ελάχιστο	45	17	151
Μέγιστο	187	83	189

ασμός κινολόνης-μετρονιδαζόλης και ακολούθησαν σε συχνότητα η μετρονιδαζόλη και ύστερα οι κινολόνες (**Σχήμα 2**).

Η εξέλιξη της νόσου σε συνδυασμό με την φαρμακευτική αγωγή που ακολουθούσε ο κάθε ασθενής παρακολουθήθηκε για διάστημα 60 ημερών. Από τη στατιστική ανάλυση, των δεδομένων της εξέλιξης του κάθε μείζονος και ελάσσονος συμπτώματος, παρατηρήθηκε υποχώρηση των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής. Ενδεικτικά, στα **Σχήματα 3 και 4** φαίνεται η συχνότητα εμφάνισης και έντασης ανάμεσα σε ένα μείζων (κεφαλαλγία) και ένα ελάσσον σύμπτωμα (αίσθημα κόμπου) στις τέσσερις χρονικές στιγμές της μελέτης ($t=0, 15, 30$ και 60 ημέρες μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής).

Η κεφαλαλγία, τη χρονική στιγμή 0, εμφανίζεται σε συχνότητα περίπου 40% για την ισχυρή ένταση, ενώ μέχρι και τη χρονική στιγμή 3 η συχνότητα εμφάνισης της κεφαλαλγίας μέτριας και ισχυρής εντάσεως έχει μηδενιστεί (**Σχήμα 3**). Η συχνότητα εμφάνισης της κεφαλαλγίας μικρής εντάσεως ήταν πολύ μικρή και παρέμεινε περίπου ίδιο το ποσοστό της σε όλες τις χρονικές στιγμές (**Σχήμα 3**). Επίσης, το αίσθημα κόμπου, τη χρονική στιγμή 0, εμφανίζεται σε συχνότητα περίπου 40% για την μέτρια ένταση και μέχρι τη

χρονική στιγμή 3 η συχνότητα εμφάνισης της έχει μηδενιστεί (**Σχήμα 4**).

Από τις συσχετίσεις κάθε μείζονος ή ελάσσονος συμπτώματος με τις εργαστηριακές εξετάσεις και το σύνολο των συμπτωμάτων που απεικονίζονται στον **Πίνακα 2**, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις, εκτός για τις περιπτώσεις των επιπέδων Mg^{2+} στο αίμα ($p = 0.034$) τα οποία βρέθηκαν να διαφέρουν ανάλογα με το εάν ο ασθενής έχει *H. Pylori* ή όχι.

Από τη στατιστική ανάλυση της σχέσης μεταξύ του είδους του φαρμάκου που μειώνει την οξύτητα του στομάχου (Φ1), το είδος της αντιβίωσης (Φ2) καθώς και του συνδυασμού των παραπάνω (Φ1-Φ2) και τη βελτίωση των ελάσσονων συμπτωμάτων βρέθηκε ότι, η επιλογή του είδους του φαρμάκου μείωσης οξύτητας ($p=0.01$), καθώς και του είδους της αντιβίωσης με την οποία θα συνδυαστεί ($p=0.05$) μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη ή μικρότερη θεραπευτική απόκλιση (**Πίνακας 3**).

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ των εξωπεπτικών συμπτωμάτων με διαταραχές του πεπτικού συστήματος σε ένα δείγμα ασθενών που αποτελούνταν από 118 άτομα (άνδρες και γυ-

Πίνακας 2. Συσχέτιση της ύπαρξης του *H. pylori* ή όχι με τις εργαστηριακές εξετάσεις και τα μείζονα συμπτώματα των ασθενών χρησιμοποιώντας τη μη παραμετρική μέθοδο Mann Whitney

	H.PYLORI	N	Mean Rank	Sum of Ranks	Asymp. Sig. (2-tailed)
CRP	OXI	29	21.19	614.50	.521
	NAI	11	18.68	205.50	
	Total	40			
FA	OXI	7	6.29	44.00	.209
	NAI	3	3.67	11.00	
	Total	10			
Fe	OXI	16	12.56	201.00	.210
	NAI	6	8.67	52.00	
	Total	22			
Hb	OXI	48	30.05	1442.50	.423
	NAI	13	34.50	448.50	
	Total	61			
MCH	OXI	48	30.97	1486.50	.979
	NAI	13	31.12	404.50	
	Total	61			
MCHC	OXI	48	31.82	1527.50	.486
	NAI	13	27.96	363.50	
	Total	61			
MCV	OXI	48	30.14	1446.50	.465
	NAI	13	34.19	444.50	
	Total	61			
Mg	OXI	18	15.58	280.50	.034
	NAI	8	8.81	70.50	
	Total	26			
TKE	OXI	27	19.00	513.00	.621
	NAI	9	17.00	153.00	
	Total	36			

Πίνακας 2. Συσχέτιση της ύπαρξης του *H. pylori* ή όχι με τις εργαστηριακές εξετάσεις και τα μείζονα συμπτώματα των ασθενών χρησιμοποιώντας τη μη παραμετρική μέθοδο Mann Whitney

	H.PYLORI	N	Mean Rank	Sum of Ranks	Asymp. Sig. (2-tailed)
WBC	OXI	47	30.10	1414.50	.733
	NAI	13	31.96	415.50	
	Total	60			
Α_Αίσθημα_δύσπνοιας	OXI	61	41.36	2523.00	.618
	NAI	22	43.77	963.00	
	Total	83			
Α_Αίσθημα_παλμών_ταχυκαρδίας	OXI	58	40.46	2346.50	.746
	NAI	21	38.74	813.50	
	Total	79			
Α_Ζάλη	OXI	61	43.30	2641.50	.371
	NAI	22	38.39	844.50	
	Total	83			
Α_Κεφαλαλγία	OXI	61	41.70	2543.50	.834
	NAI	22	42.84	942.50	
	Total	83			
Α_Κόπωση	OXI	60	43.02	2581.00	.261
	NAI	22	37.36	822.00	
	Total	82			
Α_Προκάρδιο_άλγος	OXI	61	41.02	2502.50	.428
	NAI	22	44.70	983.50	
	Total	83			
Α_Ραχιαλγία_αυχεναλγία	OXI	59	41.05	2422.00	.703
	NAI	21	38.95	818.00	
	Total	80			
Β_Αίσθημα_κόμπου	OXI	61	41.90	2556.00	.942
	NAI	22	42.27	930.00	
	Total	83			
Β_Ανορεξία_Βουλιμία	OXI	61	43.43	2649.00	.294
	NAI	22	38.05	837.00	
	Total	83			

Πίνακας 2. Συσχέτιση της ύπαρξης του H. pylori ή όχι με τις εργαστηριακές εξετάσεις και τα μείζονα συμπτώματα των ασθενών χρησιμοποιώντας τη μη παραμετρική μέθοδο Mann Whitney					
	H.PYLORI	N	Mean Rank	Sum of Ranks	Asymp. Sig. (2-tailed)
B_Διαταραχές_κενώσεων	OXI	59	41.62	2455.50	.671
	NAI	22	39.34	865.50	
	Total	81			
B_Δυσμηνόρροια	OXI	29	17.90	519.00	.876
	NAI	6	18.50	111.00	
	Total	35			
B_Ερυγές	OXI	61	41.69	2543.00	.828
	NAI	22	42.86	943.00	
	Total	83			
B_Κακοσμία_στόματος_Ξηροστομία	OXI	60	41.41	2484.50	.948
	NAI	22	41.75	918.50	
	Total	82			
B_Καταβολή_δυνάμεων	OXI	52	37.51	1950.50	.700
	NAI	21	35.74	750.50	
	Total	73			
B_Καταθλιπτική_διάθεση	OXI	61	42.14	2570.50	.655
	NAI	21	39.64	832.50	
	Total	82			
B_Κράμπες	OXI	59	40.44	2386.00	.662
	NAI	22	42.50		
	Total	81			
B_Λευκό_επίχρισμα_γλώσσας	OXI	44	31.72	1395.50	.562
	NAI	17	29.15	495.50	
	Total	61			
B_Ναυτία	OXI	60	41.43	2486.00	.962
	NAI	22	41.68	917.00	
	Total	82			
ΣΥΝΟΛΟ_ΕΛΑΣΣΟΝΑ	OXI	60	41.23	2474.00	.880
	NAI	21	40.33	847.00	
	Total	81			

Πίνακας 3. Στατιστική ανάλυση διασποράς (ANOVA) της σχέσης μεταξύ του είδους του φαρμάκου που μειώνει την οξύτητα του στομάχου (Φ1), του είδους της αντιβίωσης (Φ2) καθώς και ο συνδυασμός των Φ1-Φ2 και τη βελτίωση των ελάσσονων συμπτωμάτων

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	657.473	10	65.747	2.420	.02
Intercept	1324.566	1	1324.566	48.758	.00
Φ1 * Φ2	261.422	2	130.711	4.812	.01
Φ1	225.042	3	75.014	2.761	.05
Φ2	185.296	5	37.059	1.364	.25
Error	1358.298	50	27.166		
Total	8942.000	61			
Corrected Total	2015.770	60			

R Squared = .326 (Adjusted R Squared = .191)

Φ1= ανταγωνιστές των H2-υποδοχέων, αναστολείς αντλίας πρωτονίων (αναστολείς της αντλίας H⁺/K⁺-ATPάσης), αναστολείς αντλίας πρωτονίων + αντιόξινα, ανταγωνιστές των H2-υποδοχέων + αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Φ2=Κινολόνες, Μετρονιδαζόλη, Κινολόνη + Μετρονιδαζόλη, Πενίικιλίνη + Κεφαλοσπορίνη + Πενίικιλίνη + Κεφαλοσπορίνη + Κινολόνη + Μετρονιδαζόλη.

ναίκες), με εύρος ηλικιών τα 17 – 83 έτη, σωματικό βάρος μεταξύ 45 – 187 Kg και ύψος 151 – 189 cm. Μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης των συμπτωμάτων της μελετούμενης νόσου βρέθηκε στα άτομα ηλικίας μεταξύ 40-60 ετών, βάρους κοντά στα 60-70 κιλά και σε άτομα ύψους κοντά στο 165-170 cm.

Φαρμακευτική αγωγή

Στους ασθενείς δίδονταν ως κύρια θεραπευτική αγωγή φάρμακα μείωσης γαστρικής οξύτητας, εκ των οποίων σε μεγαλύτερο ποσοστό δόθηκαν PPIs και ακολούθησε ο συνδυασμός PPIs-αντιόξινο. Επίσης δόθηκαν και αντιμικροβιακά φάρμακα από τα οποία, σε μεγαλύτερο ποσοστό συνταγογραφήθηκε ο συνδυασμός κινολόνη-μετρονιδαζόλη και ακολούθησαν σε συχνότητα η μετρονιδαζόλη και ύστερα οι κινολόνες.

Εξέλιξη της νόσου

Η εξέλιξη της νόσου παρακολούθηθηκε για διάστημα 60 ημερών και είχε σαν βάση την χρονική εξέλιξη των μείζονων και ελάσσονων συμπτωμάτων σε συνδυασμό με την φαρμακευτική αγωγή που ακολουθούσε ο κάθε ασθενής.

Μείζονα Συμπτώματα:

Από την στατιστική ανάλυση των δεδομένων της εξέλιξης του κάθε μείζονος συμπτώματος, παρατηρήθηκε μείωση ή πλήρη εξάλειψη των συμπτωμάτων μέτριας και ισχυρής έντασης μέχρι και την χρονική στιγμή t=3 που σηματοδοτούσε το τέλος της παρακολούθησης της νόσου. Η συχνότητα εμφάνισης της μικρής έντασης, σχεδόν για κάθε σύμπτωμα παρέμεινε ίδια ή αυξήθηκε σε μικρό βαθμό σε κάποιες χρονι-

κές στιγμές. Αυτό πιθανότητα οφείλεται στο γεγονός ότι κάποιοι ασθενείς είχαν νόσους ή σύνδρομα που ενέτειναν κάποιο σύμπτωμα. Ωστόσο, παρατηρήθηκε ότι μέχρι και την χρονική στιγμή 3 η συχνότητα εμφάνισης των μετρίων και ισχυρών εντάσεων είχε εξαφανιστεί πλήρως ή έστω σχεδόν ολικά. Η συχνότητα εμφάνισης της μικρής εντάσεως, σε όποιο σύμπτωμα υπήρχε μέχρι και τη χρονική στιγμή 3, ήταν σχεδόν εκμηδενισμένη ή εμφανίστηκε σε πολύ μικρό ποσοστό. Από τα παραπάνω φαίνεται ότι τα μείζονα συμπτώματα (κεφαλαλγία, ζάλη, κόπωση, ραχιαλγία-αυχεναλγία, προκάρδιο άλγος, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδίας, αίσθημα δύσπνοιας, μετεωρισμός κοιλίας) υποχώρησαν κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής. Από προηγούμενες μελέτες συσχέτισης εξωγαστρικών συμπτωμάτων με πεπτικές νόσους, μπόρεσε να γίνει σύγκριση μόνο για την κεφαλαλγία. Στις μελέτες^{6, 9-11, 13-15}, επίσης παρατηρήθηκε μείωση της κεφαλαλγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ελάσσονα Συμπτώματα:

Από τη στατιστική ανάλυση των ελάσσονων συμπτωμάτων, παρατηρήθηκε, όπως και στα μείζονα συμπτώματα, υποχώρηση των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής.

Φαρμακευτική Αγωγή:

Από τη συσχέτιση της εξέλιξης της νόσου με τη φαρμακευτική αγωγή παρατηρήθηκε, ότι καλύτερο αποτέλεσμα στην αντιμετώπιση των εξεταζόμενων μειζόνων και ελάσσονων συμπτωμάτων, υπήρχε με το συνδυασμό αναστολέων ισταμίνης III- PPIs και για τα αντιμικροβιακά φάρμακα με το συνδυασμό κινολόνη-μετρονιδαζόλη.

Από τη στατιστική ανάλυση της σχέσης μεταξύ του είδους του φαρμάκου που μειώνει την οξύτητα του στομάχου (δηλ Φ1), το είδος της αντιβίωσης (δηλ Φ2) καθώς και του συνδυασμού των Φ1-Φ2 και τη βελτίωση των ελάσσονων συμπτωμάτων βρέθηκε ότι, η επιλογή του είδους του φαρμάκου μείωσης οξύτητας, καθώς και του είδους της αντιβίωσης με την οποία θα συνδυαστεί μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη ή μικρότερη θεραπευτική απόκριση. Δε

μόρεσε να γίνει σύγκριση του αποτελέσματος αυτού με άλλες μελέτες, διότι δεν βρέθηκε να έχει μελετηθεί η συγκεκριμένη συσχέτιση.

Ύπαρξη ή όχι *H. Pylori*

Από τις συσχετίσεις κάθε μείζονος ή ελάσσονος συμπτώματος και τις εργαστηριακές εξετάσεις με την ύπαρξη *H. Pylori* ή όχι βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα Mg^{2+} στο αίμα. Αντίστοιχη συσχέτιση δεν βρέθηκε σε προηγούμενη μελέτη στη βιβλιογραφία και δεν βρέθηκαν άλλες συσχετίσεις ούτε μεταξύ τις υπόλοιπες εργαστηριακές εξετάσεις ούτε με τα συμπτώματα και την ύπαρξη *H. Pylori*⁴⁻¹⁵.

Από τις συσχετίσεις κάθε μείζονος ή ελάσσονος συμπτώματος με τις εργαστηριακές εξετάσεις βρέθηκε μόνο συσχέτιση μεταξύ της δύσπνοιας και την ύπαρξη γαστρίτιδας ή όχι.

Αντίστοιχες μελέτες έχουν διεξαχθεί και από άλλα ερευνητικά κέντρα του εξωτερικού επιχειρώντας να συσχετίσουν τα εξωπεπτικά συμπτώματα με πεπτικές νόσους⁴⁻¹⁵.

Ωστόσο, σε εκείνες τις περιπτώσεις οι συσχετίσεις αφορούσαν διαφορετικά μεγέθη (δηλ συμπτώματα) συγκριτικά με την παρούσα μελέτη. Το γεγονός αυτό δεν επέτρεψε την άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων της παρούσας διερεύνησης με τις άλλες μελέτες.

Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκαν μία σειρά από συσχετίσεις μεταξύ πεπτικών και εξωπεπτικών συμπτωμάτων. Τα ευρήματα αφορούσαν μια γενική τάση μείωσης έως και εξάλειψης των μελετούμενων εξωπεπτικών συμπτωμάτων κατά τη θεραπεία πεπτικών νοσημάτων. Ωστόσο, το γεγονός ότι η παρούσα μελέτη ήταν πολυπαραγοντική και βασιζόταν μόνο σε ένα σχετικά μικρό δείγμα ασθενών έκανε δύσκολη την εξαγωγή στατιστικά σημαντικών συμπερασμάτων. Ως συνέπεια αυτού και λόγω των αποτελεσμάτων που καταδείκνυαν πιθανή συσχέτιση εξωπεπτικών συμπτωμάτων με πεπτικές νόσους, απαιτείται η διεξαγωγή προοπτικών μελετών με ικανό αριθμό δειγμάτων. □

A Retrospective Study Aiming at Correlating Non-Gastrointestinal Symptoms with Disorders of the Digestive Tract

Konstantina Doulou¹, Vangelis Karalis¹, Sophia Markantonis -Kyroudis¹,
Fotios Petropoulos², Zafiris Evaggelos², Georgios Naoum²

¹Laboratory of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Department of Pharmacy, University of Athens, Panepistimiopolis, Zografou, Athens, 15784

²Pathology Clinic, Medical Center of Athens, Distomou Street, Maroussi

KEYWORDS:

Non-gastrointestinal
symptoms;
digestive disorders;
retrospective study;
correlation

*Corresponding Author:

Sophia Markantonis
-Kyroudis Laboratory
of Biopharmaceutics
and Pharmacokinetics,
Department of Pharmacy,
Panepistimiopolis,
Zografou, Athens, 15784
Tel: 210 7274676
Fax: 210 7274027
Email: kyroudi@pharm.uoa.gr

SUMMARY

The gastrointestinal system is one of the basic systems of the human body. There are many disorders and diseases that relate to this system. Studies that have taken place over the last few years have reported a number of symptoms, unrelated to the gastrointestinal system, that appear to be associated with digestive diseases. The purpose of this study was firstly, to identify any correlation between non-gastrointestinal symptoms and digestive disorders, and secondly to evaluate the efficacy of medicines that are used to treat digestive disorders / diseases and but also improve these symptoms.

Patients from the Internal Medicine Clinic of the Athens Medical Center took part in the study. In total, 118 male and female patients with digestive disorders, of all ages, weights and heights, participated in the study. Data concerning the clinical-laboratory tests and medications of each patient, as well as the progression of each patient's symptoms throughout the 3-month duration of the study were collected and statistically analysed (SPSS version 22.0).

The results of the study showed that patients aged around 40 years (weighing 60- 70Kg) more frequently exhibited the non-gastrointestinal symptoms studied. The non-gastrointestinal symptoms were divided into two categories: major and minor symptoms. From the correlation between non-gastrointestinal symptoms and laboratory tests / digestive diseases, we observed that the intensity of the major and the minor symptoms diminished significantly or were absent after 60 days of treatment. Also, a significant correlation was found between Mg^{2+} plasma levels and the presence of *H. Pylori*. From the correlation between disease progression and medication, we observed that the treatment of non-peptic symptoms was more effective when a combination of histamine-2 blockers- PPIs and also a quinolone-metronidazole combination were prescribed. The fact that this study was multifactorial with a small sample of patients, made it difficult to draw other statistically significant conclusions. Further study is required in a much larger patient sample.

REFERENCES

1. Katzung B.G., Masters SB, Trevor AJ, (2009), Basic and Clinical Pharmacology 11th ed, *United States, Lange Basic Science, McGraw-Hill Medical*, pp 935-1353.
2. Guyton & Hall (2015), Textbook of Medical Physiology 13th ed, *Philadelphia, Ed. John E. Hall Saunders*, pp 883, 940-941, 943-945.
3. Wong F, Rayner-Hartley E., Byrne M.F. Extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori*: a concise review. *World J Gastroenterol*, 20, 11950-61, 2014.
4. Schweiz M.P. *Helicobacter pylori* and headache. *Rundsch Med Prax*, 88, 1261-2, 1999.
5. Gasbarrini A., Serricchio M., Tondi P., Franceschi F., Ojetti V., Sanz Torre E., Candelli M., Gabrielli M., Fiore G., Pola R., Santoliquido A., Giacovazzo M., Gasbarrini G., Pola P. *Helicobacter pylori* infection and vascular diseases. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 30, 307-9, 1998.
6. Realdi G., Dore M.P., Fastame L.. Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* infection: fact and fiction. *Dig. Dis. Sci.* 44, 229-36, 1999.
7. Gasbarrini A., Franceschi F., Cammarota G., Pola P., Gasbarrini G. Vascular and immunological disorders associated with *Helicobacter pylori* infection. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 30, 115-8, 1998.
8. Gasbarrini A., De Luca A., Fiore G., Franceschi F., Ojetti V. V., Torre E.S., Di Campli C., Candelli M., Pola R., Serricchio M., Tondi P., Gasbarrini G., Pola P., Giacovazzo M. Primary Headache and *Helicobacter Pylori*. *Int.J. Ang.* 7, 310-2, 1998.
9. Gasbarrini A., De Luca A., Fiore G., Gambiellli M., Franceschi F., Ojetti V., Torre E.S., Gasbarrini G., Pola P., Giacovazzo M. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on migraine. *Hepatogastroenterology*, 45, 765-70, 1998.
10. Hosseinzadeh M., Khosravi A., Saki K., Ranjbar R., Evaluation of *Helicobacter pylori* infection in patients with common migraine headache. *Arch. Med. Sci.* 7, 844-9, 2011.
11. Su J., Zhou X.Y., Zhang G.X., Association between *Helicobacter pylori* infection and migraine: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 20, 14965-72, 2014.
12. Dimitrova A.K., Ungaro R.C., Lebwohl B., Lewis S.K., Tennyson C.A., Green M.W., Babyatsky M.W., Green P.H. Prevalence of migraine in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease. *Headache*, 53, 344-55, 2013
13. Işıkay S., Kocamaz H. The neurological face of celiac disease. *Arq. Gastroenterol.* 52, 167-70, 2015.
14. Mavromichalis I., Zaramboukas T., Giala M.M. Migraine of gastrointestinal origin. *Eur. J. Pediatr.* 154, 406-10, 1995.
15. Lee Y.B., Yu J., Choi H.H., Jeon B.S., Kim H.K., Kim S.W., Kim S.S., Park Y.G., Chae H.S., The association between peptic ulcer diseases and mental health problems: A population-based study: a STROBE compliant article. *Medicine (Baltimore)*, 96, 7828, 2017
16. Li J.Z., Li J.Y., Wu T.F., Xu J.H., Huang C.Z., Cheng D., Chen Q.K., Yu T., *Helicobacter pylori* Infection Is Associated with Type 2 Diabetes, Not Type 1 Diabetes: An Updated Meta-Analysis. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2017, 5715-403, 2017.
17. Guarneri C., Lotti J., Fioranelli M., Roccia M.G., Lotti T., Guarneri F. Possible role of *Helicobacter pylori* in diseases of dermatological interest. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 31, 57-77, 2017
18. Kyburz A., Müller A., *Helicobacter pylori* and Extra-gastric Diseases. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 400, 325-347, 2017.
19. Kutlubay Z., Zara T., Engin B., Serdaroğlu S., Tüzün Y., Yilmaz E., Eren B., *Helicobacter pylori* infection and skin disorders. *Hong Kong Med. J.* 20, 317-24, 2014.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ, 30,1 (2018) 44

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

PHARMAKEFTIKI, 30,1 (2018) 44

MEETINGS

• **20-21 ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΥ 2018** **ΜΕΓΑΡΟ ΔΙΕΘΝΕΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΑΘΗΝΑ**

**9η Δημερίδα + Έκθεση ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ και ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ ΥΓΕΙΑΣ -
2ο Επιστημονικό Συνέδριο Φαρμακευτικής Φροντίδας**

Info: <http://www.pharmamanage.gr/>

• **17-18 ΜΑΡΤΙΟΥ 2018**

ΖΑΠΠΕΙΟ ΜΕΓΑΡΟΝ, ΑΘΗΝΑ

3rd DYO Forum 2018, www.dyoforum.gr

Info: Zita-Congress, Gerasimos Kouloumpis, g.kouloumpis@zitamanagement.com

• **24-26 MAY, 2018**

TITANIA HOTEL, ATHENS, GREECE

EUFEPS Annual Meeting 2018

Info: <http://www.eufepsannualmeeting2018.org/>

• **4-6 JULY, 2018**

ROME ITALY

European Chemistry Conference 2018 (ECC 2018)

<https://europeanchemistry.madridge.com/>

• **2-6 SEPTEMBER 2018**

LJUBLJANA, SLOVENIA

XXV EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry (EFMC-ISM 2018)

http://www.efmc.info/infos.php?langue=english&cle_menus=1201086269&cle_data=1453388474&cle_summary=1113380777&l_month=09&l_year=2018

• **6 - 7 SEPTEMBER 2018**

LJUBLJANA, SLOVENIA

5th Young Medicinal Chemist Symposium (EFMC-YMCS 2018),

https://www.ldorganisation.com/v2/produits.php?langue=english&cle_menus=1238916632&cle_data=1360153499

• **16-20 SEPTEMBER 2018**

THESSALONIKI, GREECE

22nd European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationship

<http://euroqsar2018.org/>

• **23 - 26 SEPTEMBER, 2018**

ANTALYA, TURKEY

5th International Conference on Computation for Science and Technology (ICCST 2018)

(www.iccst2018.org).

• **24 - 25 NOVEMBER, 2018**

THESSALONIKI, GREECE

4th DYO FORUM, www.dyoforum.gr

Info: Zita-Congress, Gerasimos Kouloumpis g.kouloumpis@zitamanagement.com