

NESTEROIDNÍ ANTIFLOGISTIKA, ANTIKOAGULANCIA, ANTIAGREGANCIA A ZMĚNY SLIZNICE ŽALUDKU A DVANÁCTNÍKU

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc., MUDr. Ivo Novotný, prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Interní hepatogastroenterologická klinika MU a FN Brno

Oddělení klinické hematologie MU a FN Brno

Mezi nejčastěji předepisované léky patří nesteroidní antiflogistika, antikoagulancia a antiagregancia. Přes svoji vysokou terapeutickou efektivitu jsou tyto léky příčinou závažných gastrointestinálních komplikací, především krvácení. Jejich indikace proto musí být uvážlivá, se znalostí výhod a nevýhod léčby. V případě, že nemocní jsou těmito léky léčeni v době endoskopického vyšetření, se znalostmi, jak postupovat, aby endoskopický výkon byl bezpečný, tj. aby bylo minimalizováno riziko vzniku krvácivých komplikací. Vždy je třeba zhodnotit, zda při nasazení medikace nesteroidními antiflogistiky se jedná o tzv. rizikové nemocné (vyšší věk, anamnéza vředové nemoci apod.), a v případě že ano, doplnit podávání léků blokátorem protonové pumpy nebo nahradit šetrnějším lékem na bázi inhibice cyklooxygenázy II. U osob léčených agregancii a antikoagulancii je doporučeno zvolit podobnou rozvahu s tím, že podávání kyseliny acetylosalicylové rizikovým osobám by mělo být nahrazeno jiným lékem nebo by měl být podáván současně blokátor protonové pumpy. Při endoskopickém vyšetření u osob se současnou antikoagulační nebo antiagregační terapií je vhodné nemocné stratifikovat, kdy je výkon zatížen vysokým rizikem komplikací a kdy rizikem nízkým. Nejlépe je endoskopii provést jako výkon elektivní po vysazení krvácení indukujících léků, vždy s odpovídajícím zajištěním pacienta z pohledu možných komplikací.

Klíčová slova: nesteroidní antiflogistika, acetylosalicylová kyselina, blokátory protonové pumpy.

NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS, ANTICOAGULATION, ANTIPLATELET MEDICATIONS, CHANGES GASTRIC AND DUODENAL MUCOSA

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, anticoagulation and antiplatelet medications belong to the most frequently prescribed medications. In spite of their high therapeutic effectiveness these medications cause serious gastrointestinal complications. Their indication must be carefully considered including the knowledge of their advantages and disadvantages. In the case a patient is on these medications during an endoscopic treatment, this information is important, so that the endoscopic examination is safe and the risk of bleeding complications minimized. It is always necessary to consider whether patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs are in high risk (old age, history of peptic ulcer disease etc.). If so the treatment should include proton pump inhibitor or the medication should be replaced by less dangerous drug based on cyclooxygenase II inhibition. Similar considerations are recommended for patients who are on anti-platelet medications and anticoagulation. Acetylosalicylic acid in patients in high risk should be replaced by another medication or concomitant treatment with proton pump inhibitor should be given. It is recommended to stratify patients undergoing endoscopic examination according to their risk of complications. It is optimal to perform the endoscopy as an elective procedure after discontinuation of medications with potential of bleeding and with an adequate support with regard to complications.

Key words: nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetylosalicylic acid, proton pump inhibitors.

Interní Med. 2008; 10 (9): 384–386

Problematika hemokoagulační i antiagregační terapie ve vztahu k onemocnění žaludku, vředovou chorobu nevymáhá, má dvojitý aspekt. Jednak tyto léky mohou indukovat slizniční léze žaludku a dvanáctníku a vést až ke vzniku krvácení z těchto lézí, jednak samotná terapie limituje u osob s vředovou chorobou žaludku endoskopické výkony, zvláště ty, které vyžadují odběry žaludeční tkáně.

Mechanismy vzniku poškození sliznice gastrointestinálního traktu lze rozdělit na:

- toxické přímé působení na sliznici (alkohol),
- interference s obrannými slizničními mechanismy (nesteroidní antiflogistika),
- změny imunitně vázané reaktivity.

Přestože většinou v souvislosti s poškozením sliznice trávicího traktu máme na mysli lokalizaci

žaludeční a dvanáctníkovou, některé léky díky svému systémovému efektu poškozují i sliznice tenkého a tlustého střeva, jiné mají zvláště vysokou afinitu ke sliznici jícnu.

Rizikovými faktory, které vedou k predispozici slizničních lézí jícnu ve vztahu s užíváním léků, jsou:

- 1) pokles slinné sekrece (věk, sicca syndrom, anticholinergika),
- 2) změny jícnové motility (achalázie, striktury, dysmotilita jícnu u starších osob),
- 3) anatomické změny (aneuryzma aorty, zvětšení levé síně srdeční),
- 4) galenická forma léku (velké tablety, kapsle s pomalým uvolňováním),
- 5) léky ovlivňující dolní jícnový svěrač (benzodiazepiny, teofylin, opioidy, blokátory kalciových kanálů),

- 6) požití léků vleže a malé množství tekutiny pro zapití léku.

Poškození sliznice žaludku a možné krvácení indukují především nesteroidní antiflogistika a kyselina acetylosalicylová (4, 5, 8, 11, 15).

Vysoký antiflogistický efekt a efekt antiagregační je bohužel provázen nikoliv vzácnými příznaky vedlejšími, včetně krvácení, které může být prvním příznakem poškození sliznice. Intenzita krvácení je v rozsahu od krvácení lehkého až po krvácení fatální. O tom, že taková krvácení mohou být skutečně smrtelná, svědčí údaje z USA, kde v roce 1998 v důsledku komplikace léčby nesteroidními antiflogistiky zemřelo 443 osob z 10 000 léčených, v Anglii ve stejném roce bylo evidováno 253 úmrtí/100 000 léčených a v roce 2001 ve Španělsku 150 osob zemřelých na 100 000/

léčených. Lze odhadnout, že tento údaj by mohl odpovídat i naší republice (4, 5).

Nesteroidní antiflogistika (NSA) vedou k poškození sliznice žaludku a dvanáctníku jednak přímým efektem na slizniční integritu (acylpyrin), nebo, a to je hlavní mechanismus, ovlivněním hladiny enzymu cyklooxygenázy (COX).

Izofarma cyklogenázy, která je označována jako COX 1, je formou konstituční a významně se podílí na syntéze prostaglandinů. Forma COX-2 je tzv. forma indukovatelná a účastní se zásadně při rozvoji zánětlivé reakce lokální (12, 13).

Nesteroidní antiflogistika mají různý potenciál indukce slizničních změn. Označíme-li ibuprofen hodnotou 1,0 ve vztahu k riziku slizniční léze, pak podávání kyseliny acetylsalicylové má hodnotu 4,0. Bylo prokázáno, že nesteroidní antirevmatika, mající selektivní inhibiční vliv na COX-2, jsou pro sliznici trávicí trubice méně toxická a mají méně komplikací stran trávicího traktu než např. indomethacin, piroxikam nebo acylpyrin, které jsou léky převážně inhibujícími COX-1. **Přítom efekt nesteroidních antiflogistik je efektem systémovým, takže k poškození sliznice může dojít i ve střevě tenkém a tlustém, a to vše bez ohledu na místo aplikace léku (tablety, čípky, i. v. podání).**

Nesteroidní antiflogistika mohou způsobit řadu potíží, od indukce dyspepsie až ke vzniku lézí vředových, resp. krvácení ze sliznice GIT. Proto je třeba identifikovat rizikové faktory se vztahem k indukci slizničních lézí trávicí trubice (včetně střeva). Mezi rizikové faktory patří:

- věk (nad 60 let),
- současná medikace antikoagulancii nebo steroidy,
- vředová nemoc v anamnéze,
- více léků na bázi NSA současně užívaných,
- komorbidita.

Infekce *H. pylori*, která se významně podílí na vzniku vředových lézí, působí jiným mechanismem poškození než NSA. Přesto u symptomatických osob nebo osob s vředovou anamnézou a zvláště při indukci vředu léčbou NSA a současném průkazu pozitivitu *H. pylori* je léčba eradikací vždy plně indikována.

Strategie terapie dyspepsie navozené medikací NSA

- Přerušit, redukovat nebo změnit NSA.
- Podat NSA během jídla.
- Podat NSA s blokátorem protonové pumpy.
- Při výrazných – alarmujících příznacích je absolutně indikována endoskopie.

Z dalších léků, které mohou indukovat krvácení do horní části trávicí trubice, jsou to již dříve zmíněné

Tabulka 1. Riziko terapie antikoagulancii vyvoláním krvácení do horní části GIT

acetylsalicylic acid	4,0 (3,2–4,9)
clopidogrel	2,3 (0,9–6,0)
dipyridamol	0,9 (0,4–2,0)
indobufen	3,8 (1,2–12,2)
ticlopidin	3,1 (1,8–5,1)
triflusal	1,6 (0,9–2,7)
acetylsalicylic acid + PPI	1,1 (0,5–2,6)

kortikoidy, a především antikoagulancia nebo jiná agregancia.

Již 75,0 mg acetylsalicylové kyseliny zvyšuje více než 2,5x riziko krvácení, dávka 10 mg vede k ovlivnění syntézy prostaglandinů ve sliznici. Léky, které mohou nahradit antikoagulační léčbu kyselinou acetylsalicylovou, jsou bezpečnější, ale ne zcela bezpečné. Jestliže index závažnosti poškození pro acylpyrin je 4,0, pak tato hodnota pro ticlopidin činí 3,6, clopidogrel 2,3 a pro dipyridamol 0,9.

NSA, steroidy a antikoagulancia jsou běžně podávanými léky. Kromě své vysoké účinnosti na nejrozšířenější spektrum chorob mají ovšem i možné účinky nežádoucí a na tuto skutečnost je třeba především myslet při našem rozhodování se o jejich indikaci.

V případě, že užíváním nesteroidního antiflogistika vznikla slizniční léze ve smyslu vředu – endoskopicky verifikovaného, a v případě, že vřed není provázen krvácením, je terapie shodná s léčbou „klasické“ vředové nemoci. Podány jsou blokátory protonové pumpy zpočátku ve dvou denních dávkách a je vyšetřen status infekce *Helicobacter pylori*. V případě positivity je bakterie standardním způsobem eradikována.

Jestliže je vředová léze provázena příznaky krvácení (hemateméza, meléna), je třeba neodkladně provést endoskopické vyšetření – ezofagogastroskopii.

Endoskopické vyšetření a zvláště odběry biologického materiálu v průběhu endoskopie jsou limitovány u osob s antikoagulační terapií indukci možného krvácení. V podstatě se tato problematika týká osob, které v době endoskopického vyšetření žaludku a dvanáctníku užívají antikoagulancia – warfarin, nízkomolekulární heparin, tzv. nefrakcionovaný heparin, anebo užívají antiagregancia – nesteroidní antirevmatika, kyselinu acetylsalicylovou/acylpyrin/ i některá novější agregancia. Rozhodnutí o provedení endoskopického výkonu proto musí mít jasnou indikaci, která jednoznačně posuzuje výtečnost vyšetření oproti možným komplikacím.

Obecně jsou endoskopická vyšetření z pohledu možných komplikací klasifikována jako vyšetření s vysokým rizikem komplikací a výkony s rizikem nízkým.

Jako vysoce rizikové výkony jsou označeny:

- kolonoskopie s polypektomií,
- ezofagogastroskopie s polypektomií,
- endoskopická sfinkterotomie,

- balónková dilatace nebo dilatace rigidními dilatátory,
- PEG,
- biopsie pod navedením endosonografem,
- laserová ablace,
- léčba varixů jícnu a žaludku.

Tyto výkony mají komplikace do 10 % všech výkonů.

Jako nízkorizikové endoskopické výkony jsou označeny:

- diagnostická ezofagogastroskopie s anebo bez biopsie,
- kolonoskopie s anebo bez provedené slizniční biopsie,
- ERCP bez terapeutického výkonu,
- zavedení intrapankreatického drénu bez předchozí sfinkterotomie,
- zavedení biliárního drénu bez předchozí papilofinkterotomie,
- endosonografické vyšetření bez biopsie,
- enteroskopie bez biopsie nebo jiného terapeutického výkonu.

Rozdělení na vysoce anebo nízkorizikové výkony respektuje nejen vznik možných krvácení ve smyslu vyvolání krvácení, ale rovněž je zavazato riziko vzniku arytmií při srdečním onemocnění a komplikace tromboembolické, jestliže by antikoagulační anebo antiagregační terapie byla pro endoskopické vyšetření vysazena (1).

Frekventně prováděným výkonem, který je provázen možným krvácením, je nepochybně kolonoskopická polypektomie (3, 6, 7, 16).

Kolonoskopie s polypektomií patří do skupiny vysoce rizikových výkonů je provázena krvácením v rozmezí 1,0–2,5 %. Zajímavé jsou výsledky studií z posledních let prokazující, že riziko krvácení není rozdílné vyšší u osob, které před polypektomií užívaly acylpyrin, oproti osobám, které tuto terapii v době provedení polypektomie neměly (16). Podobně retrospektivní práce prokazují, že riziko postpolypektomického krvácení se nezvyšuje, jestliže polypektované osoby v době výkonu užívaly nesteroidní antirevmatika, ale významně se zvyšuje, jestliže jim nebyl v době polypektomie vysazen warfarin (9). Prospektivní studie hodnotící bezprostřední vznik krvácení u polypektovaných osob sice nepotvrdily vztah mezi touto formou krvácení a užíváním acylpyrinu, ale retrospektivní přehledová práce Kima a kol. (7) na zvýšené riziko bezprostředního krvácení upozorňuje.

Antikoagulační léčba

Obecně tedy platí, že u osob s antikoagulační léčbou a nízkorizikovým endoskopickým výkonem

Tabulka 2. Doporučení vysazení antiagregancií před výkonem s hrozícím krvácením (upraveno dle 10)

lék	místo účinku	apl.	metab.	stop
ASA	COX 1–2	p. o.	H	7 – 10 dní
dipyridamol	adenosin	p. o.	H	24 hodin
clopidogrel	ADP	p. o.	H	5 dní
ticlopidin	ADP	p. o.	H	10 dní
abciximab	GPIIb/IIIa	i. v.	R	3 dny
epifibatid	GPIIb/IIIa	i. v.	R	24 hodin
tirofiban	GPIIb/IIIa	i. v.	R	24 hodin

Tabulka 3. Doporučení vysazení antirevmatik před výkonem s hrozícím krvácením (upraveno dle 10)

lék	místo účinku	apl.	metab.	stop
piroxicam	COX 1–2	p. o.	H	10 dní
indometacin	COX 1–2	p. o.	H	48 hodin
ibuprofen	COX 1–2	p. o.	H	24 hodin
naproxen	COX 1–2	p. o.	H	48 hodin
diclofenac	COX 1–2	p. o.	H	24 hodin
celecoxib	COX 2	p. o.	H	0

vysvětlivky: ASA – kyselina acetylsalicylová, H – játra, R – ledviny

není třeba léčbu přerušit, není ani doporučeno podávat preventivně vitamin K.

U osob s endoskopickým výkonem označeným jako vysoce rizikový, i když přitom samotný nemocní nemají žádnou chorobu, která sama o sobě je z pohledu výkonu rizikovou, se doporučuje vysadit warfarin po dobu 3–5 dnů před výkonem a po výkonu warfarin nasadit zpět (9).

Vysoce rizikový endoskopický výkon, který je prováděn u osob se závažným rizikovým onemocněním, je doporučeno vysadit warfarin 3–5 dnů před výkonem a při poklesu INR pod doporučenou efektivní hranici nasadit heparin (2). Heparinová aplikace je pak ukončena 2–6 hodin před vlastním výkonem. Jestliže použijeme nízkomolekulární heparin před endoskopickým výkonem, kdy warfarin byl již rovněž vysazen, je doporučeno podávání nízkomolekulárního heparinu přerušit 8 hodin před výkonem, v určitých situacích se doporučuje překrýt warfarinu s heparinem (17).

Antiagregační léčba

Jestliže nejsou anamnestická data o předchozím krvácení, lze endoskopický výkon provést u osob, které užívají v době provádění výkonu acylpyrin anebo nesteroidní antirevmatika.

Clopidogrel je považován stran krvácivých komplikací při endoskopickém výkonu za šetrný. Přesto platí, že při provádění tzv. vysoce rizikových výkonů je doporučeno lék před endoskopií vysadit.

Dipyridamol není třeba vysadit, jestliže nejsou známky, resp. neexistují údaje o krvácení v anamnéze pacienta. Ale je třeba upozornit, že neexistuje dostatek důkazů, zda tomu tak je skutečně i u výkonů vysoce rizikových.

Při léčbě inhibitory glykoproteidu Ib/III, dojde-li ke krvácení u osob s touto léčbou, je třeba podávání

léku okamžitě přerušit a podat destičkový náplav nebo použít desmopressin, což platí zvláště pro masivní krvácení.

Z praktického hlediska je možno akceptovat schémata publikovaná Robertsem a spolupracovníky, uvádějící postup vysazení antiagregancií a antirevmatik u osob ohrožených krvácením s předpokládaným endoskopickým výkonem (10).

Nakonec je třeba zdůraznit, že i když jsou podávány návody, jak u osob s antikoagulační nebo antiagregační léčbou v době endoskopického vyšetření účelně postupovat, platí zásada, že je třeba ke každému nemocnému přistoupit individuálně a především zvážit:

1. Naléhavost a oprávněnost indikace a možná rizika s výkonem spojená (cost/benefit výkonu).
2. Zdravotní stav nemocného a charakter jeho základního onemocnění, pro které mu byla antikoagulační/antiagregační léčba nasazena.
3. Jestliže je to možné, postupovat týmově – tj. konzultovat hematologa event. kardiologa a terapii dle konsenzuálního rozhodnutí upravit.

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

Interní hepatogastroenterologická klinika FN Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: pdite@med.muni.cz

Literatura

1. Blacker DJ, Wijdiks EFM, McClelland RI. Stroke risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation undergoing endoscopy. *Neurology* 2003; 61: 964–968.
2. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest. Endosc.* 2002; 55: 775–779.
3. Friedland S, Soetikno R. Colonoscopy with polypectomy in anticoagulated patients. *Gastrointest. Endosc.* 2006; 64: 98–100.
4. Fries J. NSAIDs gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? *Epidemiology and risk appraisal. J. Rheumatol.* 1999; 18 (Suppl. 28): 6–10.
5. Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy: causes and treatment. *Scand. J. Gastroent.* 1996; 220: 124–127.
6. Hui AJ, Wong RMY, Ching JYL, et al. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest. Endosc.* 2004; 59: 44–48.
7. Kim HY, Kim TJ, Kim WH, et al. Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: a multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 1333–1341.
8. Lichtenstein DR, Syngal S, Wolfe WM. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract: the double-edged sword. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 5–18.
9. O'Donnell M, Kearon C. Perioperative management of oral anticoagulation. *Clin. Geriatr. Med.* 2006; 22: 199–213.
10. Roberts HL, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis. Implication for therapy. *Anesthesiology* 2004; 100: 722–730.
11. Simon LS, Weaver AL, Graham DY. a spol. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1999; 282: 1921–1928.
12. Swan SK, Rudy DW, Lasser K. a spol. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133: 1–9.
13. To KF, Chan FKL, Cheng ASL. a spol. Up-regulation of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human gastric ulcer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15: 25–34.
14. Vallurupalli NG, Goldhaber SZ. Gastrointestinal complications of dual antiplatelet therapy. *Circulation* 2006; 113: e655–e658.
15. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1888–1899.
16. Yousfi M, Gostout CJ, Baron TH, et al. Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 1785–1789.
17. Zuckerman MJ, Hirota WK, Adler DG, et al. ASGE guideline: The management of low-molecular-weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. *Gastrointest. Endosc.* 2005; 61: 189–194.