

GASTROINTESTINÁLNÍ KOMPLIKACE PŘI UŽÍVÁNÍ NESTEROIDNÍCH ANTIREVMATIK

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc., MUDr. Vladimír Zbořil, CSc., MUDr. Ivo Novotný, CSc.

Interní, gastroenterologická klinika FN MU Brno

Nesteroidní antirevmatika (NSA) jsou neobyčejně frekventně předepisovanou skupinou léků. Patří ovšem mezi léky, které svým lokálním působením ale i systémovým efektem, vedou k poškození sliznice zažívacího traktu. Komplikace jsou neobyčejně závažné a mohou být až fatální – masivní krvácení, perforace vředů apod. Mezi preventivní opatření, bránící rozvoji slizniční léze při medikaci nesteroidními antirevmatiky, patří podávání H₂ blokátorů anebo blokátorů protonové pumpy. Velice efektivní léčbou je podávání NSA s inhibicí COX 2 (cyklooxygenáza 2). Mezi tyto léky patří tzv. superselektivní coxiby a selektivní NSA, např. meloxicam (na našem trhu např. Movalis®). U každého nemocného je třeba uvážlivě indikovat podávání NSA a u rizikových osob volit doplňující léčbu anebo nasazení léků na bázi inhibice COX 2.

Klíčová slova: nesteroidní antirevmatika, cyklooxygenáza 1, cyklooxygenáza 2, blokátory, protonové pumpy, nesteroidní gastropatie.

GASTROINTESTINAL COMPLICATIONS DURING THERAPY WITH NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) represent a very frequently prescribed group of drugs. However, they belong to those medications which can cause, due to their local and systemic effects, a potentially severe damage to the GI mucosa. The pertinent complications of massive bleeding, ulcer perforation, etc., are extraordinarily serious and could even be fatal. During the treatment with NSAIDs the concomitant use of H₂ blockers and proton pump inhibitors could serve as a preventive measure by protecting the GI mucosa. The administration of a COX2 (cyclooxygenase 2) inhibitory NSAID, such as meloxicam, is considered a very effective mode of treatment. The indication for NSAID therapy must be considered carefully and tailored individually and in risk patients, compensatory drugs or COX2 inhibitors should be given.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase 1, cyclooxygenase 2, blockers, proton pumps, nonsteroidal gastropathy.

Nesteroidní antirevmatika (NSA) patří mezi zvláště často předepisované léky. Statistiky z USA hovoří o až 20 milionech léčených osob. Statistická data v České republice nejsou přesně známa, lze předpokládat, že nesteroidními antirevmatiky je léčeno asi 500 000 – 600 000 osob.

Nesteroidní antirevmatika patří mezi léky, jejichž aplikace může iniciovat vznik neobyčejně závažných komplikací, vyplývajících z porušení integrity nejen sliznice žaludeční a duodenální, ale i sliznice distálních partií zažívacího traktu.

Z epidemiologického hlediska není zanedbatelné, že nesteroidní antirevmatika užívají především starší jedinci, dle údajů ze Spojených států amerických je pravidelně používá až 15 % starší populace.

Klinicky se lze při užívání nesteroidních antirevmatik setkat s dyspeptickými příznaky jako je pocit plnosti v epigastriu, pyróza, nauzea nebo zvracení. Jindy, a nikoliv vzácně, je prvním příznakem, který je důvodem, proč nemocný navštíví lékaře, zvracení obsahu žaludku s příměsí krve anebo melena. Je nutno zdůraznit, že příznaky, včetně jejich tíže, nekorelují s nálezem na sliznici žaludku anebo duodena. Kromě toho řada nemocných, kteří přicházejí s dyspeptickými potížemi k lékaři, vůbec neudává současnou medikaci nesteroidními antirevmatiky, včetně užívání acylpyrinu, neboť tyto léky nepovažuje za léky, které by mohly mít vztah ke vzniku jejich potíží. Je proto zásadou, že při odebrání anamnestických dat, se lékař musí vyšetřovaného pacienta na užívání nesteroidních antirevmatik cíleně optat.

Gastrointestinální komplikace při medikaci NSA jsou komplikacemi častými a především neobyčejně závažnými (10). Ve Spojených státech amerických ročně umírá přibližně 16 500 osob v souvislosti s komplikacemi léčby NSA, ve Velké Británii cca 1 600 osob (14). Odhaduje se, že relativní riziko úmrtí u osob léčených NSA je 4× vyšší než u osob bez této léčby.

Protože jsou nesteroidní antirevmatika předepisována široké populaci, je třeba si uvědomit, kteří nemocní jsou medikací stran vzniku komplikací gastrointestinálního traktu zvláště ohroženi. Významným rizikovým faktorem je současné užívání NSA s antikoagulancii anebo kortikosteroidy, dále sem patří nemocní s anamnézou vředové nemoci gastroduodenální, nemocní pokročilého věku a ti, kteří trpí závažným srdečním onemocněním s příznaky srdečního selhávání. Jako další rizikový faktor poškození gastroduodenální sliznice při medikaci NSA je udáváno současné požívání alkoholu. Samozřejmě že významným rizikovým faktorem je podávání dvou a více antirevmatik zároveň, anebo podávání vysokých dávek NSA. Je ale nutno říci, že neexistuje žádná tzv. bezpečná dávka, sami máme opakovanou zkušenost s nálezem významného žaludečního krvácení z vředové léze po 1 tabletě Acylpyrinu!

Slizniční léze, které jsou nesteroidními antirevmatiky indukovány, postihují různé vrstvy žaludeční a duodenální stěny. Avšak efekt nesteroidních antirevmatik je efektem systémovým, a proto se lze sekat s krvácením ze slizničních lézí střeva tenkého ale i tlustého. Bylo popsáno, že po dávce 600 mg kyseliny acetylsalicykové (Acylpyrinu) do-

šlo k vytvoření slizničních lézí ve smyslu petechií až erozí již za 60 minut po požití léku (15). Kromě povrchních lézí ve smyslu erozí nebo aftů je komplikací užívání NSA vředová slizniční léze žaludku i duodena, která je zdrojem krvácení, ale může být komplikována penetrací a perforací vředové léze. Tento stav je neobvykle závažným a stále je možnou příčinou úmrtí, zvláště u osob starších. Je charakteristické, že častěji se setkáváme s vředy žaludečními, než je tomu v případě peptického vředu jiné etiologie, vředové léze bývají vícečetné a vřed je často lokalizován na zadní stěně žaludečního antra. Protože se nelze v praktickém životě bez podávání nesteroidních antirevmatik nijak obejít, je třeba hledat kromě „uvážlivé indikace“ takové léky anebo léčebná schémata, která možné komplikace stran zažívacího traktu minimalizují. K tomu je ovšem třeba poznat mechanismy, které poškození sliznice zažívacího traktu při medikaci NSA způsobují.

Významným přínosem v našem poznání vztahu NSA a poškození sliznice zažívacího traktu byla identifikace dvou forem enzymů cyklooxygenázy (COX), majících těsný vztah k produkci prostaglandinů sliznice zažívacího traktu a tím k systému mechanismů, které před poškozením gastroduodenální sliznici chrání, tj k produkci ochranné hlenové slizniční vrstvy, k sekreci bikarbonátů, ovlivnění krevního průtoku sliznicí a zachování buněčné integrity.

Byly identifikovány dva typy cyklooxygenázy označené jako cyklooxygenáza 1 (COX 1) a cyklooxygenáza 2 (COX 2). COX 1 je označena také jako konstituční forma enzymu, která je zodpovědná za tzv. „fyziologický“ stav ochrany sliznice a podílí se např. na funkci trombocytů a funkci ledvin, je součástí regulačních mechanismů krevního oběhu apod. Právě její potlačení je jedním ze zásadních faktorů, proč dochází k nežádoucím účinkům NSA.

COX 2 se za normálních okolností v zažívacím traktu nevyskytuje, ale jako indukovatelný enzym je v místech zánětu produkována endoteliemi, buňkami parietálními a mononukleáry. Infekce *H. pylori* zřejmě indukuje zánět vede k její liberalizaci ve sliznici žaludku a duodena. Skutečnost, že právě cyklooxygenáza 2 je uvolněna v místech zánětu prostřednictvím zánětlivých elementů, je zásadním faktorem pro pochopení působení NSA.

Na základě těchto poznatků je dnes přístup k léčbě nesteroidními antirevmatiky limitován na posuzování vlastního efektu terapie dle charakteru revmatického onemocnění a na indukci vedlejších příznaků léčby, především v oblasti zažívacího traktu.

Podle schopnosti inhibice toho kterého enzymu cyklooxygenázy dělíme NSA na:

1. neselektivní nesteroidní antirevmatika
2. selektivní COX 2 inhibitory
3. superselektivní COX 2 inhibitory.

V zájmu vyvarování se gastrointestinálních komplikací jsou preferována ta nesteroidní antirevmatika, která inhibují COX 2 a neovlivňují hladinu COX 1. Systémový účinek při zablokování COX 1 je způsoben zasta-

vením syntézy slizničních „ochranných“ prostaglandinů, lokální efekt potom proniknutím NSA do buňky a indukcí cytosolové acidózy nitro-buněčně, což vede k zániku buňky. Tento mechanismus je samozřejmě platný nejen pro vznik gastropatie z nesteroidních antirevmatik, ale je efektem systémovým s projevy kdekoli na sliznici traktu. Klasickým preparátem, který se tímto efektem vyznačuje, je Acylpyrin (14).

Řadou studií bylo dokumentováno, že medikace léky NSA s inhibicí COX 2 vede k významně nižšímu výskytu projevů poškození sliznice zažívacího traktu. Další efektivní možností jak předcházet slizničním lézím indukovaným podáváním NSA je současná medikace preparáty na bázi protonové pumpy (PPI). Toto tvrzení bylo prokázáno v rozsáhlých studiích ASTRONAUT nebo OMNI-UM (3, 16).

Jak již bylo dříve uvedeno, NSA na bázi inhibice COX 2 se liší svojí selektivitou, což znamená schopností rozdílného množství inhibice cyklooxygenázy 2. Jako zvláště selektivní antirevmatikum je uváděn rofecoxib, resp. skupina coxibů, mezi které selektivně patří např. meloxicam nebo sundilac apod. (1, 9).

Studie CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) prokázala na skupině 8 000 léčených osob s revmatoidní artritidou nebo osteoartrózou výrazné snížení nežádoucích gastrointestinálních komplikací ve skupině osob léčených celecoxibem oproti nemocným léčeným diclofenakem (9). K podobným výsledkům dospěla i studie VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcome Research), která byla studií dvojité slepou a randomizovanou, kdy byly srovnávány výsledky u skupiny osob léčených rofecoxibem a naproxenem. Opět zde byl jednoznačně prokázán „ochranný“ slizniční efekt coxibu (1).

Podobné výsledky ovšem byly získány i ve studiích, používajících selektivní inhibitor COX 2 meloxicam (2, 5) a srovnávajících tento lék vůči NSA bez inhibičního vlivu na COX 2. Klasickou studií v tomto smyslu byla studie označená jako MELISSA (4). Bylo opět prokázáno se statistickou významností, že meloxicam byl výrazně méně zatížen vznikem slizničních komplikací oproti NSA bez inhibice COX 2 enzymu. Navíc existuje řada studií, které prokazují, že zmíněný meloxicam patří k lékům bezpečným. Lék, ostatně jako ostatní COX 2 inhibitory, neovlivňuje agregaci trombocytů (12), avšak není přitom zatížen nárůstem kardiovaskulárních komplikací (11), což je v posledních letech jedna z námitek a upozornění na možnou komplikaci při terapii coxiby. Meloxicam je zajímavý i tím, že jeho efekt kromě inhibice COX 2 spočívá i v inhibici volných kyslíkových radikálů (8).

Poslední významnou otázkou spojenou s léčbou osob nesteroidními antirevmatiky a vznikem poškození sliznice gastrointestinálního traktu je racionální léčebný postup při pozitivitě léčené osoby stran infekce *H. pylori* (15).

Infekce *H. pylori* je běžně neobvykle frekventně spojena s vředovou nemocí bulbu duodena (90–95 %) a poměrně často s vředovou nemocí žaludku (65–75 %). Navíc se předpokládá, že infekce *H. pylori* indukuje zánětlivých slizničních změn liberalizuje COX 2.

Přesto však neexistuje studie prokazující, že NSA a přítomnost *H. pylori* se svým efektem potencují. Jedná se o dva zcela odlišné mechanismy slizničního poškození. Avšak v souhlase se závěry mastrichtského konsenzu platí, že tam, kde je pozitivita *H. pylori* provázána anamnestickými údaji stran vředové nemoci nebo vředová choroba byla v rodině zaznamenána, je eradikace *H. pylori* vhodná s cílem eliminovat faktor postižení sliznice, který ovšem souvisí s infekcí *H. pylori* a ne s medikací NSA (15).

Praktické závěry pro běžnou klinickou praxi jsou následující:

1. Medikovat uvážlivě a vždy od nemocného získat informace o možném výskytu některých z rizikových faktorů.
2. Podávat co nejmenší, ovšem ještě účinnou dávku léku.

Literatura

1. Bombardier C, Laine I, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxene in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–1528.
2. Distel M, Mueller C, Blumki E, Fries J. Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trials. *Br J Rheumatol Inflamm* 1996; 35 (Suppl. 1.): 68–77.
3. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski I, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcer associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID - induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group *N Engl J Med* 1998; 338: 727–734.
4. Hawkey CJ, Kahan A, Steinbruc K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis. (International MELISSA Study Group). *Brit J Rheumatol* 1998; 37: 937–945.
5. Hosie J. Meloxicam in osteoarthritis. *Brit J Rheumatol* 1996; 35 (Suppl. V) 39–43.
6. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997; 350: 975–979.
7. Puskas I, Coltau M, Puskas I, et al. Proton pump inhibitors protect gastric mucosa from aspirin induced injuries in parallel with carbonic anhydrase inhibition. *Gastroenterology* 2000; (suppl. 2): 118.
8. Rainsford KD, Ginsburg L, Gadd SJ. A comparison between the effects of meloxicam and other NSAIDs on the production of oxyradicals by human polymorphonuclear leucocytes. *Inflammopharmacology* 1997; 5: 9–19.
9. Silverstein FF, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS Study: a randomized controlled trial, Celecoxib Long-term, Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247–1255.
10. Singh G, Rosen Ramsey D. NSAID - induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective - 1997. *J Rheumatol* 1998; 51: 8–16.
11. Singh G. Meloxicam does not increase the risk of acute myocardial infarction, congestive heart failure edema or hypertension compared to NSAIDs: results from pooled analysis of 27039 patients. Abstract THU0258 presented at the Annual European Congress of Rheumatology Prague 2001: 13–16.
12. Tuerck D, Busch U, Heinzel G. Clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1996; 15: 23–30.
13. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231: 232–235.
14. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888–1899.
15. Wu CY, Poon SK, Chen GH, et al. Interaction between *H. pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterology* 1999; 34: 234–237.
16. Yeomans ND, Tullasay Z, Janucz I, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 719–726.