

RIZIKO A PREVENCE GASTROPATIÍ Z NESTEROIDNÍCH ANTIFLOGISTIK A KYSELINY ACETYLSALICYLOVÉ

MUDr. Bohumil Seifert

Ústav všeobecného lékařství, 1. LF UK, Praha

Nesteroidní antiflogistika (antirevmatika, NSAID) patří k nejpředepisovanějším lékům vůbec. Zároveň jsou, vzhledem k volnému prodeji některých skupin NSAID, často pacienti považováni za běžné léky na léčbu bolesti, a to nejen revmatického původu. Také vzrůstá počet pacientů, kteří z důvodů kardiovaskulární nebo neurovaskulární prevence berou pravidelně kyselinu acetylsalicylovou (ASA).

Nežádoucí účinky NSAID a ASA zasahují do různých systémů, ale nejvýznamnější je působení na trávicí trakt. Absolutní riziko nežádoucích účinků těchto léků na trávicí trakt není velké, ale vzhledem k obrovskému počtu exponovaných se jedná o závažný a stále více alarmující problém, který musí být vnímán zejména praktickými lékaři, ale i revmatology, internisty, ortopedy, neurology a dalšími lékaři.

V současné době existuje účinná a široce dostupná profylaxe pro osoby v riziku, podložená vědeckými daty, která je součástí strategie prevence a léčby gastropatií z nesteroidních antirevmatik, popsané v aktualizovaném doporučeném postupu Společnosti všeobecného lékařství a Gastroenterologické společnosti ČLS JEP (1).

Klíčová slova: nesteroidní antirevmatika, kyselina acetylsalicylová, *helicobacter pylori*, gastropatie, praktický lékař.

RISK REDUCTION AND STRATEGIES TO PREVENT GI COMPLICATIONS OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly used drug class in the world. Low-dose aspirin (ASA) is widely used for cardiovascular and cerebrovascular prevention. Their use is limited by GI side effects. These side effects include dyspepsia, gastroduodenal ulcers and complications, such as bleeding or perforation, in 1–4% of patients per year. The side effects occur also in lower part of GI tract behind duodenum.

The risk of GI complication associated with NSAID therapy or ASA prevention is not the same for all patients. Factors associated with an increased risk include a past history of ulcer disease and complications, the concomitant use of multiple NSAIDs or high doses of NSAIDs, concurrent use of anticoagulants or corticosteroids, and advanced age. NSAIDs available over the counter also carry a significant risk of GI complications, as well as uncoordinated treatment of two and more doctors. It appears that smoking and alcohol consumption may also aggravate the risk. Whether *Helicobacter pylori* is a risk factor in patients taking NSAIDs or ASA is uncertain.

The best approach to the prevention of NSAID-associated GI complication is to avoid the use of these drugs in patients who have the risk factors noted above. In situations where NSAID therapy is required in high risk patients, one may consider using prophylactic co-therapy with proton pump inhibitors, using coxib that has a lower risk of complications, or both.

It is important to note that the risk of a complication is not reduced to zero by any therapeutic approach. The clinical goal is to reduce the risk of an NSAID and ASA associated complication, recognising that the risk will vary with the characteristics of the patient, the drugs used and the clinical situation. This is a core message of the guideline recently published by working group organized by Czech Society of Gastroenterology and Czech Society of General Practice of the Czech Medical Association Jan Evangelista Purkyně.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, *Helicobacter pylori*, upper gastrointestinal complication, general practitioner.

Poznámky k epidemiologii

Praktický lékař registruje v průměru 200 pacientů s degenerativními nebo zánětlivými změnami pohybového aparátu. Polovina z nich užívá nesteroidní antirevmatika více než 2 měsíce v roce. Sedm z deseti osob nad 65 let užívá alespoň jednou týdně NSAID. Trávicí obtíže má 3–5% z osob užívajících NSAID. Jiné prameny udávají, že až u 50% pacientů se vyskytne během užívání intolerance k NSAID (2). U nemocných, pravidelně užívajících NSAID, se najdou v endoskopickém obraze až u 50% eroze, v 15–25% ulcerace (3). Závažné komplikace (krvácení, komplikované vředy) postihnou 1–2% pacientů. **Riziko závažné gastrointestinální komplikace** (perforace,

vřed, krvácení) je u pacientů užívajících NSAID více jak pětikrát vyšší než při užívání placeba (4). Podle systematické analýzy 43 studií, provedených na více než milionech pacientů (5), lze předpokládat, že v souboru pacientů všeobecné praxe, užívajících 2 měsíce a déle NSAID, budou mít 1–2 symptomatický vřed, až u 25 pacientů bychom našli eroze nebo ulcerace při endoskopii a v jednom až dvou případech čeká naše pacienty krvácení, které si vyžádá hospitalizaci. Každý pátý až desátý praktický lékař ztratí během roku pacienta na krvácivou komplikaci.

Nežádoucí účinky se projevují i distálně od duodena. Podíl projevů nežádoucích gastrointestinálních účinků NSAID a ASA na dolní část trá-

vícího traktu byl popsán jako 39% u studie s Naproxenem (0,89 případů na 100 pacientů a rok) a 43% u studie s Rofecoxibem (0,41 případů na 100 pacientů a rok) (6).

Roční mortalita způsobená komplikacemi užívání NSAID a ASA je podle amerických dat stejná jako u asthma bronchiale nebo u rakoviny děložního čípku.

V zemích západní Evropy počet hospitalizací pro NSA-podmíněné gastrointestinální komplikace v současné době klesá. Pravděpodobně jde o výsledek důsledné edukace lékařů v této oblasti, používání nových méně toxických NSA, alternativní léčby analgetiky jiného typu a zaváděné účinné profylaxe.

Patogeneze NSAID gastropatie

NSAID mohou způsobit nežádoucí účinky zejména gastrointestinální, kardiovaskulární nebo renální. Toto riziko je všeobecně zvýšeno u osob starších 65 let.

Nežádoucí účinky NSAID na trávicí trakt zahrnují kromě hepatocelulárního poškození, detekovatelného elevací aminotransferáz, především gastro a enterokolopatie. Vznikají systémovým působením přes inhibici prostaglandin cyklooxygenázy (COX), která v důsledku přináší inhibici syntézy prostaglandinů. Riziko vzniku nežádoucích účinků není tedy ovlivněno způsobem podání léku.

NSAID ovlivňují i dolní část trávicího traktu. Mohou způsobovat zánět a ovlivňovat permeabilitu stěny tenkého a tlustého střeva, způsobit strikturu, krvácení nebo perforaci.

Za nežádoucí účinky je odpovědná především inhibice COX-1 izoformy, která stimuluje sekreci ochranných prostaglandinů, zatímco COX-2 izoforma zajišťuje protizánětlivý účinek NSAID. Podle poměru inhibice obou forem se liší klasická NSAID, preferenční COX-2 a specifické COX-2 inhibitory.

Riziko gastropatie u klasických NSAID stoupá od Ibuprofenu, přes Diclofenac, kyselinu acetylsalicylovou, indomethacin až po ketoprofen. Kyselina acetylsalicylová (ASA) je silným COX-1 inhibitorem. Nežádoucí účinky mohou vzniknout po jakémkoliv dávce ASA.

U preferenčních COX-2 inhibitorů (Nimesulid, Meloxicam, Nabumeton) je riziko sníženo o 15–20%.

U specifických COX-2 inhibitorů (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib) je riziko gastropatie sníženo až na polovinu. Slibná perspektiva COX-2 inhibitorů byla v současné době znejištěna zjištěním závažných kardiovaskulárních vedlejších účinků u rofecoxibu, které vedly k jeho bleskovému stažení z lékového trhu. Rizika ostatních coxibů (celecoxibu, parecoxibu, valdecoxibu, etoricoxibu a lumiracoxibu) jsou přehodnocována evropskou lékovou agenturou EMEA.

Klinické projevy

81% hospitalizovaných s komplikacemi po užívání NSAID nemá v anamnéze předchozí gastrointestinální symptomatologii. Je třeba zdůraznit, že život ohrožující komplikace může být první známkou NSAID nebo ASA gastropatie.

Klinické projevy intolerance nebo gastropatie z NSAID jsou pestré. Mohou zahrnovat diskomfort v epigastriu, pyrózu, nechutenství, říhání, nauseu a zvracení i typickou bolest při peptickém vředu. Klinickým projevem může být sideropenická anémie, podmíněná vleklymi krevními ztrátami z žaludečních lézí.

Zatímco vředy, způsobené infekcí *Helicobacter pylori*, jsou nejčastěji duodenální, v terénu nízkého pH a vyznačují se charakteris-

tickou symptomatologií, vředy po užívání NSA jsou primárně žaludeční, v terénu vyššího pH a obvykle dlouho asymptomatické. Potlačení acidity je efektivní v prevenci duodenálních vředů, ale má menší účinek u vředů žaludečních.

Pro postup lékaře není symptomatologie, která často nekoreluje se závažností organického nálezu, dobrým vodítkem. I když pacienti, kteří udávají při léčbě NSA dyspeptické obtíže, mají větší pravděpodobnost vředu než ti bez dyspepsie. U každého pacienta na NSAID nebo ASA, který udává dyspeptické potíže, je potřeba na možnost gastropatie myslet, pokud možno léky vysadit nebo nahradit bezpečnější alternativou, zvážit profylaxi a volit raději včasnou gastroskopii.

Diagnostika

Při anamnéze jsou důležité cílené otázky na užívání léků. Řada pacientů nepovažuje brání kyseliny acetylsalicylové a jiných volně prodejných léků za důležitou informaci. Je třeba pátrat po NSAID a dalších léčích nasazených jinými specialisty (kortikoidy, antikoagulační, antiagregancia, antidepresiva).

Pro diagnózu gastropatie je klíčová endoskopie horní části trávicí trubice, přestože neexistuje charakteristický endoskopický nálezný pro tuto jednotku. Nacházejí se slizniční petechie, hemoragické eroze a peptické vředy žaludku a duodena, častěji mnohočetné, atypicky lokalizované. Makroskopické změny ale nemusí být přítomny. Ostatní vyšetření jako RTG žaludku nebo sonografie mají jen diferenciativní diagnostickou hodnotu.

Hodnocení individuálních rizik gastropatie z NSAID a ASA

Pro postup lékaře, předepisujícího NSAID nebo ASA, je rozhodující hledání a vyhodnocení rizikových faktorů gastropatie u individuálního pacienta. Rizikové faktory jsou uvedeny v tabulce 1.

Z některých starších studií vyplývalo, že riziko vedlejších účinků NSAID je nejvyšší v prvních třech měsících podávání. Podle současných poznatků narůstá riziko lineárně v prvním roce podávání a pak zůstává konstantní (7). Zvyšující se dávka NSAID zvyšuje také riziko komplikací ze strany GIT.

Helicobacter pylori a NSAID/ASA

Přítomnost infekce *Helicobacter pylori* stejně jako užívání neselektivních NSAID zvyšují jako nezávislé faktory pětikrát riziko peptického vředu. Oba faktory působí nezávisle i na zvýšení rizika krvácení do horní části trávicího traktu. Pokud jsou oba přítomny, riziko krvácení je šestkrát vyšší oproti nerizikové populaci. V jednotlivých případech však není možné rozhodnout, zda přítomnost helicobakterové infekce bude vznik vředu

Tabulka 1. Rizikové faktory gastropatie z NSAID/ASA

1. Užívání NSAID ve vysokých dávkách, zejména jde-li o klasické přípravky.
2. Peptický vřed v anamnéze (podezřelá je i pozitivní vředová rodinná anamnéza).
3. Anamnéza krvácení do horní části trávicí trubice.
4. Vyšší věk (od 65 r., ale již ve věku 50–64 r. je zaznamenán trojnásobný vzestup krvácení z peptického vředu ve srovnání se souborem mladých).
5. Nemocní s nespecifickými záněty, proktokolitidou a M.Crohn
6. NSAID v kombinaci s kys. acetylsalicylovou (v jakékoliv dávce) nebo s kortikosteroidy.
7. Léčba antikoagulačními přípravky, zejména u osob vyššího věku.
8. Léčení dvěma (a více) léky, kteří se vzájemně neinformují.
9. Kouření a abúzus alkoholu

podporovat nebo naopak tuto pravděpodobnost snižovat. Spíše převládá názor, že u osob dlouhodobě léčených NSAID nebo ASA, zejména rizikových, by měl být H.pylori eradikován (8).

Užívání malých dávek ASA v kardiiovaskulární prevenci

Malé dávky ASA jsou široce používány k prevenci trombotických komplikací cévních onemocnění. Již v dávkách do 100 mg působí ASA selektivní inhibici syntézy tromboxanu. Existují silné důkazy pro to, že ASA snižuje riziko infarktu myokardu i náhlé smrti při infarktu myokardu, stejně jako riziko trombotické ischemické cévní příhody u rizikových pacientů. Terapie ASA je ale spojena s dvojnásobným zvýšením rizika krvácení, zvláště krvácení do trávicího traktu, a to bez ohledu na povrchní úpravu tablet (9). Tato skutečnost nás nutí zvažovat poměr rizika a přínosu podávání ASA. Důkazy pro benefit ASA existují pro pacienty v sekundární prevenci, nikoliv pro prevenci primární. Meta-analýza dostupných studií v této oblasti ukazuje, že absolutní přínos užívání ASA pro pacienta je přímo úměrný absolutnímu riziku kardiiovaskulárního onemocnění (10).

Rizikové faktory pro gastrointestinální krvácení po ASA nejsou přesně definovány, ale anamnéza peptického vředu, infekce *Helicobacter pylori* a současné podávání NSAID a antikoagulačních dále zvyšují riziko. Incidenci krvácivých příhod i jejich riziko snižuje eradikace *H.pylori* i současné podávání blokátorů protonové pumpy (PPI). Tato oblast vyžaduje další studie.

Pro doporučení k bezpečnému dlouhodobému preventivnímu podávání ASA s ohledem na nežádoucí účinky na GIT neexistuje dostatek přímých důkazů, ale odborníci odvozují přístup z poznatků ze studií s krátkodobým podáním ASA nebo ze studií s dlouhodobým podáváním NSAID.

Pacienti bez rizikových faktorů mohou užívat dlouhodobě malé dávky ASA (do 100 mg) bez dalších opatření.

U pacientů s dvěma a více rizikovými faktory by měla být zvažována protektivní strategie. U pacientů se zhojeným vředem s indikací k dalšímu podávání ASA (angina pectoris) je indikováno podávání blokátorů protonové pumpy jako ko-preskripce.

NSAID způsobují reverzibilní inhibici destičkové aktivity, a proto nenahradí ASA. V praxi jsou tak často používány společně a jejich nežádoucí účinky na trávicí trakt se potencují. Bezpečnější alternativou je kombinace selektivních NSAID – coxibů a ASA, případně s protekcí PPI. Je třeba si ale uvědomit, že současné užívání malých dávek ASA ruší všechny nebo přinejmenším některé výhody užívání COX-2 inhibitorů. Výsledkem je míra rizika gastropatie srovnatelná s užíváním Ibuprofenu.

Další účinky NSAID a ASA

Užívání ASA a/nebo NSAID pravděpodobně snižuje riziko kolorektálního karcinomu, stejně jako rakoviny žaludku a jícnu. Toto tvrzení je podloženo celou řadou epidemiologických šetření, ale nikoliv kontrolovaných intervenčních studií.

Naproti tomu existují nové studie, které ukazují na to, že pozitivní efekt ASA a NSAID na rakovinu zažívacího traktu může být negativně vyvážen zvýšením výskytu rakoviny prostaty a pankreatu. Dalším problémem je, že optimální profylaktická dávka ASA, ve studiích ukázaná jako účinná, je již méně bezpečná a překračuje dávku 100 mg denně.

Nepřesvědčivé důkazy jsou zatím o tom, že dlouhodobá léčba ASA nebo NSAID snižuje riziko vzniku Alzheimerovy choroby.

Prevence gastropatie z NSAID a ASA

Přítomnost některého z výše uvedených rizikových faktorů gastropatie nebo jejich kombinace, stejně jako přítomnost projevů intolerance léku by měla být pro lékaře důvodem pro zvážení:

- a) nezbytnosti podání NSAID v dané indikaci
- b) zvážení alternativní léčby bolesti (paracetamol, tramadol, fyzikální léčba, lokální léčba)
- c) je-li podání NSAID nezbytné, pak zrevidování dávky a doby podávání, event. přednost bezpečnějšímu COX-2 preferenčnímu nebo COX-2 selektivnímu preparátu, případně potencionální malé dávky NSAID paracetamolem
- d) profylaxe formou ko-preskripce PPI.

Paracetamol je vhodnou alternativou pro pacienty s mírnou a střední bolestí, s rizikem gastrointestinálních komplikací při léčbě NSA. Může být hepatotoxický při překročení léčebné dávky 150 mg/kg váhy a může zhoršovat renální funkci u rizikových pacientů. V řadě případů se uplatní v léčbě bolesti Tramadol.

V praxi je ale celá řada pacientů, kteří se bez léčby nesteroidními antirevmatiky neobejdou

nebo pro které je užívání ASA v sekundární prevenci významné. Navíc pro mnoho pacientů je indikováno podání těchto léků v kombinaci nebo společně s kortikoidy, antidepresivy nebo antikoagulační léčbou. Pacienti této skupiny jsou pak nejohroženější skupinou pro vznik gastropatie a je pro ně třeba hledat řešení.

Redukce vážných GIT komplikací byla prokázána ve studiích s podáváním H₂-blokátorů, misoprostolu a PPI. Misoprostol je lék ze skupiny syntetických prostaglandinů, tedy slizniční protektivum. Pomáhá zhojit NSA-podmíněné vředy a je efektivním profylaktickým lékem. Jeho podání je ale spojeno s častými vedlejšími účinky, zejména s výskytem průjmů. U nás je registrován, ale pro praktické lékaře je nedostupný.

Jestliže je indikována profylaxe ke snížení rizika vředu podmíněného NSAID nebo ASA a jeho komplikací, jsou lékem volby pro praktické lékaře blokátory protonové pumpy (u nás omeprazol, lansoprazol), v obvyklé ranní dávce (např. omeprazol 20 mg). Blokátory protonové pumpy ovšem nezabrání nežádoucím účinkům na trávicí trakt pod hranicí duodena.

V praxi je ještě používána antisekreční profylaxe blokátory H₂ receptorů. Recentní studie i závěry pracovních skupin se shodují v tom, že to je přístup selhávající a alibistický.

Vzhledem ke své omezené účinnosti může být dokonce nebezpečný, protože medikace může potlačit varovné symptomy bez ovlivnění rizika vážných komplikací. Pacientovi i lékaři může dát falešný pocit bezpečí, vedoucí třeba k důraznější medikaci NSA. Studie ARAMIS např. prokázala, že ze skupiny pacientů, kteří nikdy neudávali nežádoucí gastrointestinální účinky, právě ti, kteří měli profylaktickou medikaci (antacida, cimetidine, ranitidin, sucralfat, famotidin), byli dvakrát častěji hospitalizováni pro NSA-způsobené GIT komplikace než pacienti bez profylaktické medikace. Blokátory protonové pumpy brání žaludek a duodenum podstatně lépe než blokátory H₂ receptorů.

V léčbě již vzniklé gastropatie z NSAID nebo ASA je postupem volby antisekreční léčba blokátory protonové pumpy. U peptického vředu při užívání NSAID je v případě positivity infekce *H. pylori* indikována eradikace, ale sama o sobě nestačí k vyhojení a k prevenci relapsu u těchto pacientů.

Pacient s peptickým vředem v anamnéze, který musí užívat NSAID, by měl mít profylaktickou terapii. Misoprostol a inhibitor protonové pumpy (PPI) jsou rovnocenné volby, ale v naší praxi se nejvíce uplatní omeprazol. Další alternativou je převedení pacienta na COX-2 specifická NSAID. Pro pacienty ve vysokém riziku gastropatie (např. peptický vřed nebo krvácivá komplikace při užívání NSAID v anamnéze) je indikováno podání coxibu v kombinaci s blokátorem protonové pumpy.

Závěr

Riziko komplikací z užívání nesteroidních antirevmatik a kyseliny acetylsalicylové lze sní-

Tabulka 2. Shrnutí pro praxi

U pacientů užívajících NSAID nespolehejte na dyspeptické obtíže jako varovný signál hrozící gastropatie a závažných komplikací.

Zvažujte individuální riziko gastropatie u pacientů při podávání NSAID a ASA a zejména jejich kombinací, případně i s dalšími léky (antikoagulanty, antidepresiva, kortikoidy).

Zvažte alternativy léčby bolesti (paracetamol, tramadol, nefarmakologická léčba) a pokud nepřicházejí v úvahu, u rizikových pacientů s NSAID indikujte profylaxi blokátory protonové pumpy.

Uvědomte si, že preferenční i selektivní COX-2 inhibitory riziko gastropatie snižují, ale neeliminují a že současné užívání malých dávek ASA ruší všechny nebo přinejmenším některé výhody užívání COX-2 inhibitorů.

U pacientů ve vysokém riziku gastropatie zvažujte kombinaci coxibů a blokátorů protonové pumpy.

U rizikových pacientů, užívajících dlouhodobě NSAID nebo ASA, v případě positivity infekce *Helicobacter pylori* zvažte eradikační léčbu.

žit několika způsoby. Na prvním místě se jedná o působení na laickou veřejnost, a to jak při klinických kontaktech v ordinacích, tak poskytnutím informací prostřednictvím médií. Významnou roli sehrává mezioborová spolupráce a úroveň výměny informací, zejména mezi revmatology,

ortopedy, neurology, gastroenterology a praktickými lékaři. Nejvyšší díl odpovědnosti zůstává na praktických lékařích, kteří shromažďují nejvíce informací o nemocných a také nejčastěji NSAID a ASA předepisují. Shrnutí klíčových bodů pro praxi přináší tabulka 2.

Literatura

1. Ditté P, Seifert B, et al. Prevence a léčba gastropatie z nesteroidních antirevmatik, Čes a slov.Gastroent. a Hepatol., 2004; 58, 4: 148–150.
2. Singh, Ramey. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective 1997. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. J. Rheumatol 1998; 51 (suppl.): 8–16
3. Silverstein, et al. Misoprostol Reduces Serious Gastrointestinal Complications in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial., Ann Intern Med 1995; 123: 241–249.
4. Tramer, et al. Quantitative estimation of rare adverse effects which follow a biological progression – a new model applied to chronic NSAID use., Pain 2000; 85: 169–182.
5. Ofman, et al. A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs, J Rheumatol 2002; 29: 804–812.
6. Laine, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use, Gastroenterology 2003; 124: 288–292.
7. Bombardier, et al: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis, N Engl J Med 2000; 343: 1520–1528.
8. Malfertheiner P, et al. Current concepts in the management of Helicobacter infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment. Pharmacol. Ther., 2002; 16: 167–180.
9. Serrano, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases, Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1945–1953.
10. Eidelman, et al. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease., Arch Intern Med 2003; 163: 2006–2010.