

# GASTROPATIE A ENTEROPATIE Z NESTEROIDNÍCH ANTIREVMATIK

doc. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

Gastroenterologické centrum, IV. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Termínem NSA-gastropatie rozumíme poškození sliznice žaludku a orálního duodena nesteroidními antirevmatiky bez ohledu na to, zda je či není spojena s klinickou symptomatologií. V současné době jsou neselektivní nesteroidní antirevmatika vedoucí příčinou komplikovaného průběhu peptického vředu žaludku a duodena, s vysokou mortalitou, jež se pohybuje kolem 10%. Většina pacientů nemá žádnou klinickou symptomatologii a prvními projevy NSA-gastropatie mohou být až závažné komplikace, jako je krvácení nebo perforace vředu. Ke snížení frekvence NSA-gastropatie a zlepšení výsledků léčby je nutný aktivní přístup, který spočívá v selekci rizikových skupin pacientů. U nemocných s extrémně vysokým rizikem NSA-gastropatie je nutné podávat selektivní inhibitory COX-2 v kombinaci s inhibitory protonové pumpy. U nemocných se středním rizikem je nutná aplikace neselektivního nesteroidního antirevmatika s profylaktickou dávkou antisekreční terapie. NSA-enteropatie je nová klinická jednotka charakterizovaná přítomností slizničních defektů (erozí nebo vředů) v tenkém nebo tlustém střevě. Klinické projevy jsou polymorfní, nejčastější je sideropenická anemie. Zavedení kapslové endoskopie umožnilo podrobné zhodnocení účinku neselektivních a selektivních NSA na sliznici tenkého střeva. Bylo prokázáno, že toxicita selektivních COX-2 inhibitorů na sliznici tenkého střeva je významně nižší. Na rozdíl od horní části trávicí trubice současné podávání antisekreční terapie inhibitory protonové pumpy nemá na vznik NSA-enteropatie žádný vliv.

**Klíčová slova:** NSA-gastropatie, NSA-enteropatie, peptický vřed, antisekreční terapie.

## NSAID'S GASTROPATHY AND ENTEROPATHY

NSAID gastropathy is defined by the stomach and (or) duodenal mucosal injuries due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs therapy regardless of the clinical symptomatology is present. Currently, the NSAID therapy is leading cause of peptic ulcer complications with high mortality rate which is around 10%. The most of patients with NSAID gastropathy are without clinical symptomatology and severe complications particularly bleeding or perforation are the first manifestations. The active approach due to selection of the high risk groups of patients is needed, because there is a chance how to minimize high frequency of NSAID gastropathy. The extremely high risk of patients for NSAID gastropathy should be treated by coxibs and proton pump inhibitors (PPI). In patients with moderate risk for NSAID gastropathy nonselective NSAIDs with prophylactic PPI treatment are recommended. NSAID enteropathy is a relatively new clinical entity, which is characterized by focal or diffuse injuries of the small or large bowel mucosa (erosions or ulcers) due to NSAIDs therapy. Clinical manifestations of NSAID enteropathy are very polymorphic, the sideropenic anemia occurs the most frequently. The introduction of capsule endoscopy into the clinical practice led to precise assessment of nonselective NSAIDs and coxibs on intestinal mucosa. There was proved, that coxib's toxicity on the intestinal mucosa is significantly lower. In contrast to upper GIT, the prophylactic therapy with proton pump inhibitors are quite ineffective for a NSAID enteropathy development.

**Key words:** NSAID gastropathy, NSAID enteropathy, peptic ulcer, antisecretory treatment.

Interní Med. 2006; 11: 489–492

Od konce devadesátých let minulého století se téma poškození trávicí trubice nesteroidními antirevmatiky (NSA) stalo pravidelnou součástí všech větších gastroenterologických a internistických konferencí. Rovněž v zahraniční a v posledních několika letech i v domácí literatuře se objevuje větší množství přehledných článků nebo kazuistických sdělení, která informují o spektru slizničních změn na celé trávicí trubici a možnostech jejich prevence. Důvody jsou jasné a velmi impresivní. Užívání nesteroidních antirevmatik je spojeno s vysokým rizikem závažných a potenciálně fatálních komplikací na trávicím ústrojí (1, 10, 11).

## Definice

**Gastropatie z nesteroidních antirevmatik** (NSA-gastropatie) je charakterizována přítomností slizničních změn (petechií, erytémů, erozí nebo vředů) v žaludku a (nebo) v duodenu zjištěných při endoskopickém vyšetření. Patologické změny na sliznici žaludku a duodena v rámci NSA-gastropatie mohou,

ale nemusí mít vždy klinický korelát (symptomy). Na druhé straně vznik klinických obtíží, které jsou projevy intolerance (nauzea, zvracení, bolestivý tlak v epigastriu) bez endoskopického nálezu na sliznici horní části GIT nepovažujeme za NSA-gastropatii. **Enteropatie z nesteroidních antirevmatik** (NSA-enteropatie) je soubor fokálních (vředy, membrány, striktury) nebo difuzních změn na sliznici tenkého nebo tlustého střeva, které jsou vyvolány aplikací nesteroidních antirevmatik a mohou být spojeny s klinickými obtížemi, nebo (častěji) jsou zcela asymptomatické.

## Mechanismus účinku nesteroidních antirevmatik

NSA blokují enzymatický komplex označovaný jako cyklooxygenáza (COX), který metabolizuje kyselinu arachidinovou a dává vznik různým druhům eikosanoidů. Bylo zjištěno, že tento enzym se vyskytuje ve třech podobách (izoenzymech), které vytváří různé eikosanoidy s naprosto odlišnými účinky. Produkty enzymatické dráhy řízené isoenzymem

COX-1 (konstitutivní forma) se podílejí především na cytoprotektivních pochodech na sliznici žaludku a duodena. Látky ze druhé enzymatické cesty řízené isoenzymem COX-2 se vytvářejí pouze v místech, kde probíhá zánětlivá reakce (indukovatelná forma COX). Produkty této metabolické cesty se podílí na amplifikaci zánětlivé reakce. Cílem NSA terapie je zablokovat především produkty metabolické cesty řízené COX-2 a eliminovat klinické projevy zánětu (bolest, otok, teplotu) (5).

## Klasifikace nesteroidních antirevmatik

Podle inhibice jednotlivých isoenzymů cyklooxygenázy se nesteroidní antirevmatika mohou rozdělit do čtyř skupin.

- I. Selektivní inhibitory COX-1 představuje kyselina acetylosalicylová. Ve vysokých dávkách inhibuje také COX-2.
- II. Neselektivní nesteroidní antirevmatika inhibují oba isoenzymy COX-1 a COX-2, k poškození

sliznice žaludku a duodena je nutná inhibice obou izoenzymů.

III. Preferenční inhibitory COX-2 mají několikanásobně větší inhibiční vliv na COX-2, avšak blokují také aktivitu COX-1.

IV. Selektivní inhibitory ovlivňují pouze COX-2.

## Epidemiologie

Mezi závažné nežádoucí účinky NSA na gastrointestinální trakt řadíme především vznik symptomatického peptického vředu v žaludku a (nebo) duodenu. Vředy se objevují u 2–4 % pacientů léčených NSA. Potenciálně smrtelné komplikace jsou zjišťovány až u 1 % všech pacientů, kteří dostávají NSA terapii. Odhaduje se, že v České republice může být léčeno NSA až 500 000 obyvatel, pak u 5 000 nemocných se během jednoho roku mohou objevit závažné komplikace, které bude nutné intenzivně léčit a většinu z těchto pacientů hospitalizovat. Jde především o masivní krvácení do trávicí trubice, podstatně méně často se objevuje penetrace nebo perforace vředového kráteru. Mortalita v souvislosti s masivním krvácením je stále nepříjemně vysoká a pohybuje se kolem 10 %. Důvodem úmrtí nebývá vykrvácení, ale dekompenzace chronických onemocnění nebo terminální kardiovaskulární tromboembolická příhoda. Má se za to, že v průběhu jednoho roku zemře v České republice v souvislosti s komplikacemi vyvolanými nesteroidními antirevmatiky na trávicím ústrojí nejméně 300 osob. Bohužel i přesto, že se jedná o dosti populární téma, a to nejen v odborných společnostech, ale také ve sdělovacích prostředcích, negativní trend se zvyšujícími se počty závažných komplikací trvá i nadále. Nejedná se jen o problém České republiky, ale také jiných zemí. Ve Velké Británii se podíl aspirinu a nesteroidních antirevmatik na příčinách masivního krvácení do trávicího ústrojí od roku 1996 stále zvyšuje. Pravdou je, že s aplikací antiagregační léčby došlo k významnému snížení mortality na kardiovaskulární nemoci. Stinnou stránkou však je, že se zdvojnásobila úmrtnost na krvácení z peptického vředu, i když v neporovnatelně menších absolutních číslech.

## Klinické aspekty

Neexistuje spolehlivá korelace mezi klinickými obtížemi a vznikem gastrointestinálních komplikací NSA léčby. Téměř 80 % nemocných s masivním krvácením do traktu je v období několika dnů před vznikem příhody subjektivně bez větších obtíží. Tento poznatek pouze zdůrazňuje nutnost aktivního přístupu k pacientům léčeným NSA s požadavkem stanovení míry rizika vedlejších účinků a podle toho výběr vhodného léku, určení velikosti dávky a (nebo) zajištění profylaktické léčby.

Klinická manifestace NSA indukovaného vředu (NSA-gastropatie) je také velmi variabilní. U většiny pacientů je krvácení z trávicí trubice první a také jedinou manifestací indukovaného vředu. NSA jsou odpovědná za indukci krvácení téměř u dvou třetin všech krvácejících peptických vředů. Velmi riskantní je podávání tradičních nesteroidních antirevmatik pacientům s anamnézou peptického vředu nebo nemocným, kteří již v minulosti měli komplikace vyvolané touto terapií. Riziko krvácení u takových pacientů je až 17násobně vyšší v porovnání s pacienty, kteří v anamnéze tyto dva rizikové faktory nemají. V posledních letech se ukázalo, že užívání nesteroidních antirevmatik je odpovědné nejen za indukci komplikací ze strany trávicího ústrojí, ale také že je spojeno s vysokou mortalitou, která dosahuje u krvácejících vředů 10 % (7).

Vznik dyspeptických obtíží nemá větší prediktivní význam pro odhadnutí indukce vředu na žaludku nebo duodenu. Asi 30 % nemocných, kteří užívají dlouhodobě NSA, mají bolestivý syndrom nebo dyspeptické obtíže, při endoskopickém vyšetření pouze malá část z nich má prokazatelné eroze nebo vznik vředu. Je prokázáno, že se stoupající dávkou podávaného NSA stoupá riziko vzniku vředu a komplikací. Dokonce i malé tzv. antiagregační dávky kyseliny acetylsalicylové (75–100 mg) mohou indukovat vznik vředu a krvácení. I když většina komplikací se objeví u nemocných v průběhu prvního měsíce léčby NSA, může se krvácení objevit již po několika dnech této terapie. Velmi rizikové je současné užívání NSA s antikoagulancii a kortikosteroidy. Vzhledem k systémovému účinku NSA na COX je pochopitelné, že intrarektální, parenterální podávání těchto léků nechrání před gastrointestinálními komplikacemi.

## Helicobacter pylori

Otázka vzájemného působení NSA a helicobakterové infekce při vzniku peptického vředu nebyla zatím definitivně a jednoznačně uzavřena. Epidemiologická data z poslední doby však ukázala, že infekce *Helicobacter pylori* působí synergisticky s toxicitou NSA na sliznici žaludku a duodena. Jaký je význam eradikace helicobakterové infekce v prevenci NSA gastropatie, se zabývala recentně publikovaná metaanalýza pěti studií. Práce potvrdila, že eradikace infekce významně snižuje pravděpodobnost NSA gastropatie u nemocných, kteří nikdy předtím NSA léčbu neužívali. V porovnání se skupinou nemocných, u kterých nebyla eradikace provedena, byl výskyt NSA gastropatie pětikrát vyšší (OR 0,26; 95% CI: 0,14–0,49). Naproti tomu u pacientů, kteří již v minulosti byli léčeni NSA a dobře je snášeli, nebyla eradikace spojena s podstatným snížením výskytu NSA gastropatie (OR 0,95 95% CI: 0,53–1,72). Významné je, že eradikace helicobakterové infekce byla spojena s minimalizací závažných komplikací

peptického vředu, především krvácením (OR 0,13 95% CI: 0,02–0,92). V klinické praxi to znamená, že je-li pacient nastaven na dlouhodobou terapii NSA, je bez obtíží a neměl žádné komplikace, nemá větší smysl po přítomnosti helicobakterové infekce pátrat. U každého nového pacienta, který je indikován k dlouhodobé terapii léčiv ze skupiny NSA, má význam se přesvědčit o tom, zda je či není zmíněná infekce přítomna, a eventuálně ji eradikovat. I když klinické studie i metaanalýza prokázaly pozitivní význam eradikace, je nutné zdůraznit, že úspěšná eradikace infekce nesnižuje potřebu u rizikových skupin podávat profylaktickou terapii inhibitory protonové pumpy po celou dobu aplikace NSA léčiv (4, 8).

## Diagnóza

Při podezření na NSA-gastropatii je rozhodující výsledek endoskopického vyšetření. Nepřítomnost slizničních změn vylučuje tuto diagnózu. Gastroskopický náález je velmi pestrý, nejméně závažná je přítomnost erytému nebo petechií, zvláště v oblasti žaludečního antra. Těžší změny představuje přítomnost drobných slizničních defektů, erozí, které jsou mnohočetné a často se současně vyskytují v žaludku i v bulbu duodena. Nejtěžším nálezem je přítomnost vředových defektů, které jsou obvykle vícečetné, v žaludku i duodenu, chronické se zavalitými okraji a nejsou výjimečné ani endoskopické známky proběhlého krvácení.

## Rizikové skupiny a léčba

Na základě epidemiologických studií, ve kterých byly vyjádřeny míry rizika vzniku závažných komplikací, je nutné nemocné zařadit nejméně do dvou skupin: a) pacienti s extrémně vysokým rizikem; b) nemocní s vyšším rizikem NSA – gastropatie. Rozdělení je prakticky důležité, protože umožňuje zavést určitá preventivní opatření, která se v obou skupinách liší.

### a) Nemocní s vysokým rizikem NSA-gastropatie:

- nemocní s anamnézou NSA-gastropatie a jejich závažných komplikací (krvácení)
- nemocní s anamnézou vředové choroby
- nemocní s anamnézou krvácení do horní části trávicí trubice.

Při nutnosti podávat NSA je absolutně nutné kombinovat pouze selektivní NSA (koxiby) s plnou dávkou inhibitorů protonové pumpy.

### b) Nemocní se středním rizikem NSA-gastropatie:

- nemocní léčení několika druhy NSA současně
- nemocní léčení NSA a současně kortikoidy nebo antikoagulancii
- polymorbidní nemocní
- pacienti vysokého věku nad 75 let.

Preventivní opatření spočívá buďto v podávání selektivních NSA (koxibů), preferenčních nebo neselektivních NSA s inhibitory protonové pumpy (6, 9).

V prevenci i léčbě NSA-gastropatie jsou doporučovány pouze inhibitory protonové pumpy (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol), jejich antisekreční aktivita je téměř identická. Dávka v preventivním podávání by měla být u omeprazolu 20 mg denně, dávka při terapii již vniklé NSA-gastropatie dvojnásobná (40 mg denně). Podobně je upraveno dávkování i u jiných inhibitorů protonové pumpy. Důležité je, že není nutné vysazovat NSA, protože ke zhojení slizničních změn dojde i při další aplikaci NSA léků, což je významné především pro revmatologické pacienty. H-2 blokátory jsou obsolentními léky a v této indikaci by neměly být vůbec používány, a to ani v prevenci, ani v léčbě NSA-gastropatie.

### Diferenciální diagnóza

Peptické vředy žaludku a duodena je možné podle vyvolávající příčiny rozdělit do několika skupin. Nejpočetněji jsou zastoupeny vředy, které jsou spojeny s infekcí *Helicobacter pylori*. V tomto případě hovoříme o **vředové chorobě žaludku nebo duodena**. Druhou velkou skupinu představují **vředy symptomatické**, sekundární, které mají zřejmou vyvolávající příčinu. Vedoucí příčinou symptomatických peptických vředů jsou léčiva, jmenovitě NSA, méně často kortikosteroidy nebo bifosfonáty. Daleko méně často se setkáváme s **vředy stresovými** po popáleninách (Cushingův vřed) nebo traumatech hlavy (Curlingův vřed). V současnosti jsou již výjimečné chronické nehojící se vředy po resekci žaludku, lokalizované v oblasti gastroenteroanastomózy, které mají pravděpodobně ischemickou etiologii. Poslední skupinu symptomatických benigních vředů tvoří peptické léze vznikající v důsledku hormonálně podmíněné hypersekrece kyselého žaludečního šťávy (*syndrom Zollingera a Ellisona*). Chronické záněty, jako je **Crohnova choroba** nebo **eozinofilní gastroenteritida**, jsou rovněž velmi vzácnou příčinou chronických vředů. Některá maligní onemocnění,

jako je **lymfom žaludku** nebo **karcinom žaludku** (skirhus), se mohou projevovat mnohočetnými nehojícími se vředy.

Hlavní příčinou nekomplikovaného vředu je infekce *Helicobacterem pylori*, vedoucí příčinou komplikovaného průběhu vředové nemoci, a především krvácení z peptického léze, je užívání nesteroidních antirevmatik. Relativní riziko vzniku krvácení z peptického vředu bylo stanoveno na 8,2 pro nesteroidní antirevmatika, pro helicobakterovou infekci bylo vy počítáno pouze na 1,2.

### NSA-enteropatie

V posledních několika letech byly získány poznatky o tom, že nesteroidní antirevmatika působí nepříznivě také na sliznici tenkého a tlustého střeva. Incidence těchto změn není přesně známá, ale bude pravděpodobně nižší než postižení horní části trávicí trubice. Předpokládaná etiopatogeneze vzniku NSA, enteropatie nebo kolopatie je odlišná od NSA-gastropatie. Základním mechanismem při vzniku enteropatie je nejspíše inhibice tvorby ATP v mitochondriích enterocytů. Jsou experimentální důkazy o tom, že vlivem NSA dojde k rozpojení oxidativní fosforylace a epitelální buňky nejsou schopny získat potřebnou energii k udržení základních pochodů nitrobuňčného metabolismu. Důsledkem zániku buňky je nejen defekt ve slizniční vrstvě a vznik vředové léze. V rámci hojení může dojít k proliferaci vaziva a vzniku stenózy střeva nebo blanitých přepážek.

### Klinické projevy NSA enteropatie a kolopatie

Klinické projevy enteropatie indukované nesteroidními antirevmatiky můžeme rozdělit do tří skupin. Nejčastějším projevem enteropatie je „nevysvětlitelná“ sideropenní anemie, většinou mírného stupně. V ojedinělých případech může být hluboká (koncentrace hemoglobinu pod 10 g/l) a je indikací k podrobnému vyšetření včetně základních endoskopických vyšetření, obvykle s negativním výsledkem. Zdrojem krvácení jsou v těchto případech eroze nebo menší

vředy na sliznici tenkého střeva. Bjarnason provedl analýzu devíti studií a zhodnotil přítomnost ztráty červených krvinek pomocí radioizotopových metod u nemocných, kteří užívali selektivní COX-2 inhibitory (celecoxib 100–400 mg dvakrát denně, nebo valdecoxib 10–40 mg jedenkrát denně), a pacienty léčenými neselektivními NSA (diclofenac 75 mg 2x denně). Ztráty krve byly detekovatelné u 1,3 % pacientů léčených COX-2 inhibitory, kdežto u nemocných léčených diclofenacem byly ztráty prokazatelné u 4,3 %, OR 0,30 (CI 95%: 0,24–0,38). Ve druhé analýze sledovali stejní autoři frekvenci klinicky významné anemie, kterou definovali snížením koncentrace hemoglobinu o více než 20 g/l. Ze čtrnácti provedených studií hodnotili výsledky nemocných léčených selektivními COX-2 inhibitory (celecoxib 400 mg dvakrát denně) proti pacientům, kteří dostávali různá neselektivní nesteroidní antirevmatika. Klinicky významná anemie se vyskytla u 0,13 % nemocných léčených celecoxibem oproti 0,30 % pacientů léčených neselektivními NSA (OR: 0,43, CI 95%: 0,23–1,15). Výsledky této metaanalýzy zřetelně dokumentují, že výskyt klinicky významné sideropenické anemie je nejméně třikrát až čtyřikrát častější u nemocných léčených neselektivními nesteroidními antirevmatiky v porovnání s léčbou selektivními NSA (3).

Druhou klinickou symptomatologií NSA-enteropatie mohou být průjemy a střevní dyspeptické obtíže. Objevují se u nemocných s postižením terminální části tenkého střeva a pravé poloviny tlustého střeva. Charakteristickým nálezem jsou drobné izolované vředy, obvykle do 10–20 mm v průměru v intaktní sliznici. Diagnóza je postavena také na histologickém nálezu, který prokazuje přítomnost vředu, granulační tkáň, nekrózy povrchového epitelu. Nápadné je chybění zánětlivé reakce v okolí vředu. Histologický nález se významně odlišuje od infekčních zánětů tenkého nebo tlustého střeva a také od zánětů idiopatických (Crohnova nemoc). Nejméně častou klinickou symptomatologií NSA-enteropatie a kolopatie je vznik dramatické příhody, jako je perforace tenkého střeva a vznik sterkorální peritonitidy,

masivní enterorhagie nebo mechanického ileu při těsné striktuře tenkého střeva.

### Diagnostika

Diagnostika NSA-enteropatie byla velmi svízelná a v podstatě omezená na peroperační vyšetření tenkého střeva. V roce 2002 však byla do klinické praxe zavedena nová endoskopická metoda – kapslová endoskopie. Jde o neinvazivní metodu, která umožnila podrobné vyšetření celého tenkého střeva. Jejím zavedením bylo možno zjistit, že aplikace neselektivních nesteroidních antirevmatik je spojena s poškozením tenkého střeva. Elegantní studie posuzující vliv selektivního a neselektivního NSA na frekvenci NSA-enteropatií byla provedena a publikována Goldsteinem. Cílem práce bylo posoudit vznik slizničních lézí tenkého střeva při terapii celekoxibem, naproxenem a omeprazolem nebo po podávání placebo. Kapsulová endoskopie byla provedena před a po podání léčiv. Všichni pacienti, u kterých byly před započítím studie nalezeny při kapsulové endoskopii změny na sliznici tenkého střeva (13,8%), byli z dalšího sledování vyloučeni. Hodnocení videozáznamů bylo provedeno čtyřmi nezávislými gastroenterology. Endoskopické nálezy byly rozděleny do devíti skupin od petechií až po strikturu střeva a přítomnost vředů. Primárním cílem studie bylo zjistit počet slizničních defektů erozí, vředů v jednotlivých skupinách pacientů. Celkem 413 pacientů bylo screenováno a 57 (13,8%) z nich bylo vyloučeno pro přítomnost vředovitých lézí na tenkém střevě; 356 pacientů bylo randomizováno a z nich 339 studií dokončilo po dvou týdnech podání: 115 pacientů – celekoxib (2×200 mg), 111 pacientů – naproxen (2×500 mg) a omeprazol (20 mg denně), 113 placebo. Průměrný počet slizničních defektů ve skupině léčených celekoxibem byl 0,32 na jednoho pacienta, počet se nelišil od skupiny dostávající placebo (0,11). Naproti tomu ve skupině nemocných léčených naproxenem a omeprazolem byla průměrná hodnota 2,97 slizničních defektů na jednoho pacienta, což bylo statisticky významně více proti placebo i proti celekoxibové skupině ( $p < 0,01$ ). Incidence slizničních defektů byla ve skupině

léčené naproxenem 3,4x vyšší oproti celekoxibové a 7,9x vyšší oproti placebové skupině. Incidence defektů na sliznici tenkého střeva byla detekována u 16% nemocných léčených celekoxibem, u 55% nemocných léčených naproxenem a u 7% osob, které dostávaly placebo. Rozdíly ve všech skupinách byly statisticky vysoce signifikantní ( $p < 0,001$ ). Výskyt klinických obtíží se ve všech třech skupinách nelišil. Závažné nežádoucí účinky (masivní krvácení, vředová leze) se vyskytly u 4% pacientů, kteří dostávali naproxen a omeprazol. Výsledky této studie byly do značné míry překvapující a ukázaly tři nové poznatky: a) relativně vysoké procento zdravých lidí má na tenkém střevě přítomny drobné vředy, aniž by způsobovaly nějaké klinické obtíže; b) užívání neselektivního nesteroidního antirevmatika vede k významně většímu výskytu drobných slizničních vředů na tenkém střevě; c) terapie inhibitory protonové pumpy, účinné v prevenci vředů na žaludku a duodenu, nechrání před vznikem vředových změn na tenkém střevě (2).

### Závěr

I když je poškození trávicího traktu nesteroidními antirevmatiky v centru pozornosti zahraničních i domácích odborných společností již několik let, zůstává

incidence závažných a potenciálně fatálních komplikací neúměrně vysoká. Jednou z hlavních příčin je, že nesteroidní antirevmatika jsou léky velmi rozšířenými a řada z nich jsou také volně dostupnými léčivy. Velmi riskantní je také to, že u stejného pacienta využívají analgetické a protizánětlivé působení NSA různé odbornosti lékařů, aniž by spolu komunikovali nebo někdo z nich koordinoval celkovou preskripci. Často se pak stává, že jeden nemocný užívá dva nebo tři druhy nesteroidních antirevmatik indikovaných různými specialisty nebo praktikem současně. Přistoupí-li k tomu ještě antiagregační nebo antikoagulační léčba a u revmatologických pacientů ještě terapie kortikosteroidy, je vznik smrtící komplikace v podobě prudkého krvácení do trávicí trubice velmi snadný. Rozhodující role při snižování nepříznivé situace v počtech i závažnostech NSA-gastropatie a enteropatie je především na praktických lékařích, kteří by měli být s uvedenou problematikou nejen podrobně seznámeni, ale měli by také v klinické praxi selektovat pacienty k terapii NSA podle míry jejich rizika a poté zvolit optimální terapii a vhodnou profylaktickou léčbu.

**doc. MUDr. Milan Lukáš, CSc.**

Gastroenterologické centrum VFN  
IV. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha  
e-mail: lukas.milan@vfn.cz

### Literatura

1. Cryer B. NSAID gastrointestinal toxicity. *Current Opinion in Gastroenterology*, 16, 2000, s. 495–502.
2. Goldstein JL, Gibovsky A, Eisen G, et al. Small bowel mucosal lesions and drug tolerability with naproxen plus omeprazol, celecoxib, and placebo in healthy subjects using capsule endoscopy: results from a double blind, randomized, controlled trial. DDW, Chicago, 2005.
3. Gustavsson A, Johansson U, Bergsson J, et al. Capsule endoscopy in the diagnosis of recurrent obscure gastrointestinal bleeding. *Gut* 54, 2005, Suppl VII, A286.
4. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al. Randomised controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal antiinflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Lancet*, 352, 1998, s. 1016–1021.
5. Hawkey CJ. Management of gastroduodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: *Peptic ulcer disease*. Ed. GNJ Tytgat. *Clinical Gastroenterology*, 14, 2000, s. 173–192.
6. Langman MJ, Jensen DJ, Watson DJ, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA*, 282, 1999, s. 1929–1933.
7. Lukáš M, Chalupná P. Masivní krvácení z horní části trávicí trubice, indukované nesteroidními antirevmatiky. *Endoskopie*, 10, 2001, č. 2, s. 32–38.
8. Martinek J, Špičák J, Pantoflíčková G. Helicobacter pylori a peptický vřed: Co nového. *Čes. a Slov. Gastroent.*, 54, 2000, č. 1, s. 24–34.
9. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: A randomized controlled trial. *JAMA*, 284, 2000, s. 1247–1255.
10. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, et al. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal antiinflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med*, 156, 1996, s. 1530–1536.
11. Wallace JL. How do NSA cause ulcer disease? In: *Peptic ulcer disease*. Ed. GNJ Tytgat. *Clinical Gastroenterology*, 14, 2000, s. 147–159.