

Nesteroidní antiflogistika v gastroenterologii

doc. MUDr. Zdena Zádorová, Ph.D.
II. interní klinika FNKV, III. LF UK, Praha

Většina peptických vředů, která nesouvisí s infekcí *Helicobacter pylori* (HP), je spojena s užíváním nesteroidních antiflogistik (NSAID). Peptické ulcerace při terapii NSAID jsou často asymptomatické, ale vředy způsobené NSAID mohou být komplikovány akutním krvácením, perforací nebo způsobit obstrukci gastrointestinálního traktu (GIT). U 15–45 % nemocných chronicky léčených NSAID jsou nalézány při endoskopii asymptomatické ulcerace.

Klíčová slova: NSAID, gastrointestinální vředy, gastrointestinální krvácení.

Non-steroidal antiphlogistics in gastroenterology

The large majority of peptic ulcerations that are not associated with *H. pylori* infection are associated with NSAID ingestion. Peptic ulceration with NSAIDs typically causes no symptoms, but NSAID – induced ulcers can be symptomatic and complicated by GI bleeding, perforation and/or obstruction. Asymptomatic ulcerations can be documented endoscopically in 15 % to 45 % of patients on chronic NSAID therapy.

Key words: NSAID, gastrointestinal ulcers, gastrointestinal bleeding.

Interní Med. 2010; 12(6): 302–305

NSAID patří z hlediska spotřeby mezi nejčastěji předepisované léky. Současný demografický vývoj populace způsobuje vyšší podíl obyvatelstva ve středních a vyšších věkových kategoriích, kde se zánětlivé a degenerativní revmatické choroby, kardiovaskulární a cerebrovaskulární onemocnění vyskytují častěji. Délka podávání NSAID většinou není omezena, podávají se dlouhodobě, často mnoho let (1).

Kromě HP se považují NSAID za další nejvýznamnější rizikový faktor pro vznik gastroduodenálních vředů, erozí a jejich komplikací (2–5). Výskyt nežádoucích příznaků spojených s léčbou NSAID kolísá a mezi jednotlivými účinnými látkami je často značný rozdíl. Gastrointestinální komplikace patří jednoznačně mezi nejčastější. Nemusí být trvalé, mohou ustoupit spontánně po vysazení nebo snížení dávky nebo po přechodu na jinou lékovou formu. Kromě dyspeptických obtíží, bolestí v epigastriu, peptického vředu žaludku i duodena jsou popisovány nežádoucí účinky NSAID i v oblasti tenkého střeva (vředy a striktury), mohou způsobit exacerbaci idiopatických střevních zánětů nebo hepatopatii (6, 7).

Epidemiologie

Výskyt peptického vředu a jeho závažných komplikací (krvácení, perforace) stoupá úměrně s věkem, ale u nemocných užívajících NSAID je vždy vyšší (tabulka 1) (4, 8). Riziko komplikací ve formě krvácení do GIT z peptického vředu je více než 4x vyšší v porovnání s nemocnými, kteří NSAID neužívají, a riziko

perforace s krvácením je téměř čtyřnásobné (8). Gastrointestinální toxicita NSAID má konstantní charakter a nesnižuje se podstatně ani v průběhu dlouhodobé léčby. Důležitým rizikovým faktorem je dávka léku, zcela nevhodná je kombinace dvou a více různých NSAID (1, 3, 9). Terapie selektivními NSAID představuje významně nižší riziko komplikací ve srovnání s tradičními NSAID (1, 2, 3, 9, 10, 11).

Incidence gastroduodenálních vředů a jejich komplikací při terapii NSAID dosahuje v prvním roce léčby hodnoty 1–2 %, ve druhém roce se zvyšuje až na dvojnásobek. Nemocní léčení NSAID mají 4–5x vyšší riziko komplikace gastroduodenálního vředu a až 10x vyšší riziko hospitalizace pro gastrointestinální komplikace (1). Až u 80 % nemocných dochází ke komplikacím bez předchozích klinických varovných příznaků (1, 2, 3, 4, 8, 10).

Tabulka 1. Relativní riziko akutního GIT krvácení u nemocných užívajících NSAID (8)

Skupina	Riziko krvácení
Placebo	1,0
Aspirin	1,5–2,5
Ostatní NSA	4–7
COX-2 inhibitory	1,3–1,5

Tabulka 2. Rozdělení NSAID

Selektivní inhibitory COX-1	kyselina acetylosalicylová do 200 mg/den
Neselektivní inhibitory COX-1 a COX-2	diklofenak, ibuprofen, piroxicam, ketoprofen, tiaprofen, indometacin, kys. acetylosalicylová (nad 500 mg/den)
Preferenční inhibitory COX-2	meloxicam, nimesulid, nabumeton
Vysoceselektivní inhibitory COX-2	celecoxib, rofekoxib, valdecoxib, parecoxib

Patogeneze

Mechanismus účinku všech NSAID spočívá v inhibici **cyklooxygenázy**, čímž dochází k zásahu do tvorby **prostaglandinů**. Inhibice tvorby prostaglandinů vede ke vzniku řady nežádoucích účinků (GIT, ledviny, plíce) (1, 2, 3, 9, 10, 11). Endogenní prostaglandiny stimulují a regulují všechny podstatné protektivní mechanismy trávicí trubice (žaludeční hlen, mikrocirkulaci, regenerační schopnost sliznice, alkalickou sekreci), které chrání žaludeční sliznici před autodigestí žaludečního sekretu. Poškození žaludeční sliznice se vysvětluje kombinací lokálního účinku NSAID a systémové inhibice slizničních prostaglandinů. Syntéza prostaglandinů je zajištěna dvěma **isoenzymy cyklooxygenázy** označovanými jako **COX-1** a **COX-2**. COX-1 hraje roli při syntéze prostaglandinů, které plní fyziologické funkce (udržuje integritu žaludeční sliznice), a COX-2 při rozvoji lokální zánětlivé reakce – inhibitory COX-2 vedou k selektivnějšímu útlumu lokální reakce (1, 2, 3, 9). NSAID se dají rozdělit podle inhibice COX-1 a COX-2 na 4 skupiny (tabulka 2) (1, 9, 10, 11).

NSAID současně blokují **tromboxan** v trombocytech s následným porušením jejich funkce a antiagregačním účinkem (1, 10). Kromě kyseliny

acetylosalicylové (ASA), která způsobuje ireverzibilní inhibici syntézy tromboxanu (blokádu aminokyseliny serinu v molekule COX-I), ostatní NSAID inhibují COX-1 reverzibilně v závislosti na druhu a dávce použitého léku. Bylo prokázáno, že pro ulcerogenní účinek NSAID není důležitá izolovaná blokáda COX-1, ale současná inhibice obou izoenzymů COX-1 i COX-2 (10, 12). Inhibice prostaglandinů s následným sníženým množstvím a kvalitou hlenu, snížením secernovaného bikarbonátu a zhoršením restituce žaludeční sliznice vede k porušení epitelu sliznice a endoskopickému obrazu erozí a petechií (10). Působení nízkého pH na tyto defekty vede k prohloubení a rozšíření dystrofických změn až vzniku i hlubokých vředů. Je známo, že nejen klasická NSAID, ale i selektivní inhibitory COX-2 blokují **angiogenezi** (tvorba nových krevních kapilár), která představuje základní předpoklad úspěšného hojení erozí a vředů, takže mohou prodlužovat hojení vředových lézí (1).

Rozdíly v účinnosti a mechanismu účinku mezi jednotlivými skupinami NSAID nejsou velké. Existují však velké rozdíly v individuální odpovědi na různá NSAID (9). Více rizikovi jsou nemocní vyššího věku užívající NSAID ve vysokých dávkách nebo kombinaci NSAID, kortikosteroidů a ASA nebo nemocní, kteří jsou léčeni antikoagulačními preparáty. Ohroženi jsou více také nemocní, kteří mají v osobní nebo rodinné anamnéze vředovou chorobu nebo krvácení do horní části GIT, nemocní s nespecifickými střevními záněty, silní kuřáci a nemocní požívající větší množství alkoholu (1, 5, 10, 11).

NSAID a HP představují dva nezávislé rizikové faktory poškození GIT s nejasným vzájemným působením. Gastropatie související s léčbou NSAID je ve srovnání s duodenálním a žaludečním vředem spojena s nižším výskytem infekce HP (1). Před dlouhodobou terapií NSAID se doporučuje eradikace **HP**, která vede k snížení výskytu komplikací, protože HP a NSAID jsou rizikovými faktory většiny krvácejících vředů (13). Je prokázáno, že HP přispívá k hemoragickým komplikacím vředů hlavně u nemocných profylakticky užívajícím nízké dávky ASA. Význam eradikace HP u těchto nemocných je srovnatelný s preventivním užíváním inhibitorů protonové pumpy (3, 12, 13, 14, 15).

NSAID a postižení tenkého střeva

Různé druhy NSAID mohou způsobit zánět a ulcerace v jejunu i ileu s možným vývojem striktury (6, 7). Spektrum postižení tenkého střeva vyvolaného NSAID kolísá od asymptomatického okultního krvácení a ztráty bílkovin až k projevům

anémie, hypoalbuminémie, průjmům a váhovému úbytku. Při obstrukci střeva způsobené stenózou se objevuje zvracení, kolikovitě bolesti břicha až subileózní stavy. Navíc NSAID mohou vyvolávat i subtilnější změny v tenkém střevě označované jako **NSAID enteropatie**, projevující se zvýšenou intestinální permeabilitou, zánětlivými změnami, drobným krvácením a ztrátou bílkovin (6, 7, 16). Tyto změny jsou prokazatelné scintigrafickým vyšetřením u nemocných, kde pozvolna dochází k projevům anémie a hypoalbuminémie (6, 7). V sekční studii Allisona bylo zjištěno, že vředy tenkého střeva distálně od duodena byly převážně způsobeny NSAID. 249 z 713 vyšetřených užívalo NSAID nejméně 6 měsíců před smrtí; 8,4% nemocných užívajících NSAID mělo vředy tenkého střeva ve srovnání s 0,6% nemocných, kteří NSAID neužívali (2). Patologický obraz NSAID indukovaných vředů není specifický, může se jednat o jednotlivé, ale i vícečetné ulcerace, povrchní a drobné nebo naopak rozsáhlejší až hluboké defekty způsobující stenózy. Ty jsou popisovány častěji u nemocných užívajících NSAID dlouhodobě. Sliznice mezi vředy je normální. Tyto vředové defekty není možno makroskopicky, často ani mikroskopicky odlišit od nespecifických nebo idiopatických intestinálních ulcerací (6, 7, 17).

Mechanismus poškození sliznice tenkého střeva není zcela jasný, může zahrnovat jak systémový, tak lokální účinek NSAID (2, 7). Selektivní COX-2 inhibitory snižují riziko gastrointestinálního poškození, ale není známo, jestli se to týká celého tenkého střeva. Při vyšetření kapslovou endoskopií Goldstein našel signifikantně menší poškození tenkého střeva u nemocných užívajících selektivní COX-2 inhibitory ve srovnání s užíváním naproxenu (17). Asi u poloviny nemocných s hypochromní anémií, kteří užívají NSAID, není prokazatelný zdroj krvácení při endoskopickém vyšetření horní části GIT nebo koloskopii. Kapslová endoskopie nebo enteroskopie může identifikovat v těchto případech zdroj krvácení, způsobený užíváním NSAID (17). Praktickou metodou pro diagnózu NSAID enteropatie se jeví vyšetření exkrece fekálního kalprotektinu (18).

Terapie lézí spojených s NSAID

Jako nejvhodnější postup u **gastroduodenálních defektů** způsobených užíváním NSAID se jeví přerušení terapie a nasazení klasické antilcerózní léčby (1, 3, 9, 10, 11). Problém je u nemocných, kde vynechání terapie není pro pravděpodobnost zhoršení základního onemocnění možné. Výměna jednoho druhu NSAID za jiný nemá většinou význam, protože všechny NSA

mají stejný mechanismus účinku (9). V průběhu léčby žaludečních a duodenálních vředů se nedoporučují ani nové selektivní inhibitory COX-2, protože COX-2 je exprimovaná na okrajích a spodině slizničních defektů a souvisí s jejich hojením (1). Podle literárních údajů mají největší efekt v léčbě gastroduodenálních vředů vyvolaných NSAID inhibitory protonové pumpy (omeprazol 20 mg/den, lansoprazol 40 mg/den), dále misoprostol v dávce 4 x 200 mcg (syntetický analog prostaglandinu E1), který je vhodný i pro terapii erozí v žaludku. Z antagonistů H2 receptorů byla prokázána účinnost Famotidinu (2 x 400 mg) jak v hojení vředů po NSAID, tak jako prevence vzniku při jejich chronickém užívání. Na erozivní gastropatii lze s úspěchem použít i antacida s obsahem hliníku a sukralfát (1, 3, 10, 11).

Experimentální studie ukázaly, že při **NSAID enteropatii** zánětlivé změny a okultní krvácení jsou redukovány metronidazolem bez změn intestinální permeability (16). Také terapie sulfasalazinem prokázala ústup zánětu v tenkém střevě. Efekt analogů prostaglandinu E, které mají prokázanou účinnost v terapii NSAID gastroduodenálních poškození, je v distálním tenkém střevě nejasný. Při terapii COX-2 selektivními inhibitory doposud nebylo prokázáno zvýšení intestinální permeability, a proto u nemocných s NSAID poškozením mohou nahradit neselektivní NSAID (7, 16).

Prevence gastroduodenálních peptických lézí je nejúčinnějším prostředkem ochrany před nežádoucími účinky vyvolanými užíváním NSAID. Především je třeba zvážit, zda je nezbytné NSAID podat a není-li možno jej nahradit jinými méně rizikovými léky (např. paracetamol), případně zvolit vhodnější aplikační cestu (mast, gel). NSAID je vhodné předepisovat na co nejkratší dobu v co nejnižší dávce a nekombinovat je s jinými druhy NSAID nebo ASA (1, 3, 11). Přednost se dává NSAID preferenčním (tabulka 2), která mají prokazatelně menší nežádoucí účinky než klasické neselektivní NSAID (8). U rizikových nemocných je vhodné podávat coxiby, které signifikantně snižují riziko peptických gastroduodenálních vředů i krvácení z trávicí trubice (1, 8, 11). U nemocných s plánovanou déletrvající terapií NSAID se doporučuje eradikovat HP v případě jeho pozitivitu (1, 10, 13–15). V rámci sekundární prevence u rizikových nemocných léčených NSAID je doporučeno podávání inhibitorů protonové pumpy ve standardní dávce (např. pantoprazol 20 mg, omeprazol 20 mg), které jsou jednoznačně účinnější než antagonisté H2 receptorů, zejména v prevenci vzniku žaludečních vředů. Jako ochranu před nežádoucími

účinky NSAID je možno využít také misoprostol, který ve dvou denních dávkách prokazatelně snižuje incidenci závažných GIT komplikací (1, 10, 11). Jeho nevýhodou je vysoká cena.

Literatura

1. Rybár I, Hyrdel R, Rovenský J. Peptické léze navozené léčbou nesteroidními antiflogistiky. In Jurgoš L, Kužela L, Hrušovský, et al. Gastroenterologia. VEDA Bratislava; 2006: 289–297.
2. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992; 327: 749.
3. Laine L. Approaches to non-steroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patients. *Gastroenterology* 2001; 120: 594.
4. Langman MJS, Weil J, Wainwright P, et al. Risk of bleeding peptic ulcer associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075–1078.
5. Soll AH, Weinstein WM, Kurata J, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241.
6. Bjarnason I, Hayllar J, Macherson AJ, et al. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104: 1832.
7. Nagar AB, Proctor DD. Ulcers of the small and large intestine. In Sleisenger and Fordtran's. *Gastrointestinal and Liver disease*. Saunders Elsevier, 8th edition; 2006: 2587–2612.
8. Rockey DC. Gastrointestinal bleeding. In Sleisenger and Fordtran's. *Gastrointestinal and Liver disease*. Saunders Elsevier, 8th edition, 2006: 255–299.
9. Pavelka K. Nesteroidní antiflogistika (antirevmatika) pro celkovou terapii. In Remedia. *Compendium III*. vydání, 1999: 523–533.
10. Cryer B, Spechler SJ. Peptic ulcer disease. In Sleisenger and Fordtran's. *Gastrointestinal and Liver disease*. Saunders Elsevier, 8th edition, 2006: 1089–1137.
11. Dítě P, Seifert B, Lukáš K, et al. Prevence a léčba gastropatie z nesteroidních antirevmatik (antiflogistik). *Čes a slov Gastroent a Hepatol*, 2004; 58(4): 148–150.
12. Wallace JL, McKnight W, Reuter B, et al. NSAID induced gastric damage in rats. Requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology* 2000; 119: 706.
13. Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, et al. Helicobacter pylori and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A case-control study. *Gastroenterology* 1999; 116: 1305.
14. Chan FK, To KF, Wu JC, et al. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcer in patients starting longterm treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 9–13.
15. Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgis A, et al. Eradication of Helicobacter pylori reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 1.
16. Bjarnason I, Hayllar J, Smethurst P, et al. Metronidazole reduces intestinal inflammation and blood loss in nonsteroidal anti-inflammatory drug induced enteropathy. *GUT* 1990; 33: 1204.
17. Goldstein JL, Eisen G, Lewis B, et al. Celecoxib is associated with fewer small bowel lesions than naproxen + omeprazol in healthy subjects as determined by capsule endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(Suppl): S297.
18. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *GUT* 1999; 45: 362.

doc. MUDr. Zdena Zádorová, Ph.D.

*Gastroenterologické oddělení
II. interní klinika FNKV a III. LF UK
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
zadorova@seznam.cz*
