

Poškození sliznice trávicího traktu nesteroidními antiflogistiky

MUDr. Pavel Svoboda, Ph.D., prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

Interní klinika FN Ostrava, Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

Nesteroidní antiflogistika (NSAID) jsou léky s častými vedlejšími účinky, v České republice je jimi léčeno asi 500 000–600 000 osob a nejméně 300 jich ročně zemře na komplikace této léčby. Gastropatie z NSAID je charakterizována přítomností slizničních změn v žaludku nebo duodenu, jako jsou eroze a petechie (50%), vředy (5–30%), afty, erytém sliznice, nebo se projeví rovnou komplikací (1–2%), zejm. krvácením do horního GIT, event. perforací. Klinicky se projeví jako dyspeptický syndrom nebo anémie. Mezi subjektivními potížemi a endoskopickým obrazem je však nízká korelace. V léčbě se doporučuje vysadit nebo redukovat NSAID, vyšetřit a event. přeléčit *Helicobacter pylori*, podávat inhibitory protonové pumpy. Enteropatie z NSAID zahrnuje změnu permeability stěny střeva, vředy, striktury, krvácení nebo perforaci. Projevit se mohou jako okultní krvácení s rozvojem anémie nebo ztráta bílkovin se vznikem hypalbuminémie, průjem, váhovým úbytkem. Striktura může způsobit kolikovitě bolesti břicha až subileózní stav. Zánětlivé změny a okultní krvácení jsou redukovány metronidazolem. V léčbě se také používá sulfasalazin nebo probiotika. Vzhledem k těmto okolnostem je třeba u každého pacienta uvážlivě indikovat podávání nesteroidních antiflogistik.

Klíčová slova: peptický vřed, nesteroidní antiflogistika, NSAID, gastropatie, enteropatie, gastrointestinální trakt.

The Damage of Gastrointestinal Tract Mucosa Caused by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents and Other Drugs

Nonsteroidal anti-inflammatory agents are drugs that are frequently linked to side effects; in the Czech Republic approximately 500 000–600 000 persons use them for treatment and at least 300 patients a year die from complications caused by the treatment. NSAID-related gastropathy manifests itself in the appearance of gastric or duodenal mucosa alterations such as erosions and petechia (50%), ulcers (5–30%), aphthae, mucosal erythema, or in complications (1–2%), particularly in upper GIT bleeding and perforation. Clinical effects include dyspeptic syndrome or anaemia. There is, however, low correlation between subjective symptoms and the endoscopic picture. Recommended treatment consists in the discontinuation or reduction of the use of NSAID, testing for and treating *Helicobacter pylori*, and the administration of proton-pump inhibitors. NSAID-related enteropathy includes alterations in intestinal permeability, ulcers, strictures, bleeding, or perforation. The condition may manifest itself in occult bleeding and the development of anaemia, or in the loss of proteins and the appearance of hypalbuminemia, diarrhoea, weight loss. Strictures may cause colicky abdominal pain or a subileus condition. Inflammatory alterations and occult bleeding are reduced by metronidazole. The therapy also employs sulfasalazine and probiotics. Due to these factors the indication for the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs should always be carefully considered.

Key words: peptic ulcer, non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID, gastropathy, enteropathy, gastrointestinal tract.

Interní Med. 2015; 17(5): 230–232

Úvod

S nežádoucími účinky léků se setkáváme v lékařské praxi denně, někdy jsou tyto vedlejší účinky mírné, jindy klinicky závažnější. Zdrojem informací o nežádoucích účincích léků jsou lékové studie a po jejich uvedení na trh zejména zdravotničtí pracovníci a pacienti. Je žádoucí hlásit nejen podezření na závažný a neočekávaný nežádoucí účinek léčivého přípravku, ale i jeho zneužití či nesprávné použití, předávkování, nebo podezření na lékovou interakci, teratogenní efekt nebo neúčinnost přípravku. Z nežádoucích účinků nejčastěji vidíme manifestace kožní (42%), neurologické (14%) a gastrointestinální (GIT) (13%). Mezi léky, u kterých bývají vedlejší účinky nejčastější, se řadí antibiotika a nesteroidní antiflogistika (1). Právě NSAID mají v gastroenterologii významný podíl na nežádoucích účincích, proto se na ně zaměříme.

Nesteroidní antiflogistika

NSAID jsou léky, které mají dlouhou historii (tabulka 1) a díky účinkům protizánětlivým, analgetickým a antipyretickým jsou velmi často používány. Odhaduje se, že tyto léky užívá přes 30 % starších lidí pravidelně, až 70 % příležitostně alespoň jedenkrát týdně (2). Lze předpokládat, že v České republice je jimi léčeno asi 500 000 – 600 000 osob a nejméně 300 jich ročně zemře na komplikace vyvolané NSAID.

Tabulka 1. Stručná historie NSAID

Nesteroidní antiflogistikum	Doba objevu
ASA	1897
Fenylbutazon	1952
Indometacin, ibuprofen	60. léta 20. století
Diklofenak	70. léta 20. století
Koxiby	90. léta 20. století

Mechanismus účinku NSAID

Působení NSAID na sliznici GIT je zprostředkováno dvěma mechanismy. Hlavním mechanismem účinku je potlačení tvorby prostaglandinů a leukotrienů tím, že reverzibilně inhibují cyklooxygenázu (COX). Existují dvě izoformy COX. COX-1 se tvoří ve všech tkáních a vytváří prostaglandiny, které regulují protektivní mechanismy sliznice (žaludeční hlen, mikrocirkulaci, alkalickou sekreci, regenerační schopnost sliznice). COX-2

je odpovědná za tvorbu prostaglandinů, které zprostředkují zánět a bolest. Nedostatečná tvorba cytoprotektivních prostaglandinů vede ke snížení obranyschopnosti sliznice žaludku a následně převaze agresivních složek, kterými jsou kyselina chlorovodíková, pepsin a žluč.

Podle inhibice jednotlivých forem cyklooxygenázy se NSAID dělí do čtyř skupin. K selektivním inhibitorům COX-1 patří ASA v dávce do 200 mg/den. NSAID, která blokují obě cyklooxygenázy, označujeme jako neselektivní, ty, které blokují jen COX-2, jako selektivní neboli koxiby. NSAID, která působí převážně na COX-2, ale částečně i COX-1, řadíme k preferenčním. Koxiby byly vyvinuty, aby se snížil výskyt nežádoucích účinků v oblasti GIT. Rozdělení jednotlivých NSAID dle ovlivnění příslušné COX ukazuje tabulka 2.

Druhým mechanismem je lokální účinek ASA a některých NSAID. Jedná se o slabé kyseliny, které po perorálním podání v silně kyselém žaludečním prostředí nemohou disociovat, zůstávají v elektroneutrálním stavu a velmi dobře prostupují podle koncentračního gradientu přes membrány epitelálních buněk žaludeční sliznice. Intracelulární acidóza následně vede k zániku buňky. Oba dva mechanismy ve svém důsledku vedou ke vzniku slizničních změn v oblasti gastroduodena, jež označujeme jako gastropatii z NSAID.

Otázkou zůstává význam *Helicobacter pylori* u gastropatii z NSAID. Zdá se, že NSAID a *H. pylori* představují dva nezávislé rizikové faktory pro peptický vřed s nejasným vzájemným působením.

Gastropatie z NSAID

Podávání NSAID je provázáno poměrně častým výskytem nežádoucích účinků v oblasti gastrointestinálního traktu. Různé dyspeptické obtíže má až 40 % uživatelů NSAID (3). Riziko komplikací lineárně narůstá v prvním roce podávání a pak zůstává konstantní (4). Gastropatie z NSAID je charakterizována přítomností slizničních změn v žaludku nebo duodenu zjištěných při endoskopickém vyšetření. Rizikové faktory a míru rizika NSAID vředů shrnuje tabulka 3. Eroze a petechie bývají přítomny v 50 %, vředy v 5–30 % (5). NSAID gastropatie se může projevit i jako afty, erytém sliznice nebo rovnou komplikací, zejm. krvácením do horního GIT. Vážné komplikace, jako perforace nebo krvácení (tabulka 4), postihují 1–2 % jejich uživatelů, mortalita v těchto případech se pohybuje mezi 10–15 % a stoupá s věkem (6). Je třeba zdůraznit, že život ohrožující komplikace může být první známkou NSAID gastropatie.

Tabulka 2. Rozdělení NSAID

Selektivní inhibitory COX-1	Kyselina acetylsalicylová do 200mg/den
Neselektivní inhibitory COX-1 a COX-2	Diklofenak, ibuprofen, piroxicam, ketoprofen, indometacin, ASA nad 500 mg/den
Preferenční inhibitory COX-2	Meloxicam, nimesulid, nabumeton
Selektivní inhibitory COX-2	Celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib

Tabulka 3. Rizikové faktory pro vznik NSAID vředů

Rizikový faktor	Zvýšení rizika vzniku
Vředová choroba v anamnéze	4–5x
Věk nad 60 let, komorbidita	5–6x
Vysoké dávky, trvání léčby a kombinace NSAID	10x
Současné užívání kortikosteroidů	4–5x
Současné užívání antikoagulancií	10–15x
Současné užívání ASA	12–15x
Infekce <i>Helicobacter pylori</i>	5x
Kouření a abúzus alkoholu	

Tabulka 4. Relativní riziko akutního krvácení do GIT u pacientů užívajících NSAID

Léky	Riziko krvácení
Placebo	1,0
Acetylsalicylová kyselina	1,2–2,5
NSAID	4–7
Koxiby	1,3–1,5

Nežádoucí účinky se projevují jako nechutenství, říhání, nauzea, zvracení, pyróza, diskomfort nebo bolest břicha, event. jako anémie z chronických krevních ztrát. Mezi subjektivními potížemi a endoskopickým obrazem v horním trávicím traktu je však nízká korelace. 35–50 % pacientů s dyspepsiemi po NSAID má normální endoskopický nálezn. Na druhou stranu 85 % vředů gastroduodena je při užívání NSAID asymptomatických. Subjektivní potíže bez přítomnosti endoskopických změn na sliznici horního GIT nepovažujeme za NSAID gastropatii. Četnost NSAID gastropatií a jejich komplikací se stále zvyšuje. V roce 1993 tvořily vředy po NSAID či ASA 1/3 všech peptických lézí gastroduodena, v roce 2003 již 50 %. Zatímco mortalita krvácení z *H. pylori* pozitivních vředů klesá, tak mortalita krvácení z NSAID vředů roste (14 % v letech 1966–1997, resp. 20 % od roku 1997 do současnosti). Důvody pro tento nepříznivý vývoj jsou jistě komplexní a může se na tom podílet nadužívání NSAID, kombinace NSAID s antikoagulancii a antiagregancii, nízká adherence k profylaxi NSAID gastropatie, prodlužující se věk a s tím spojená polymorbidita (7).

Jednotlivá NSAID se liší rizikem vzniku komplikací. Riziko gastropatie u klasických NSAID stoupá od ibuprofenu, přes diclofenac, ASA,

indometacin až po ketoprofen. ASA je silným COX-1 inhibitorem a nežádoucí účinky mohou vzniknout po jakémkoliv její dávce. Terapie ASA je spojena s 2–3násobným zvýšením rizika krvácení do GIT, a to bez ohledu na povrchovou úpravu tablet (8). U preferenčních COX-2 inhibitorů (např. Nimesulid, Meloxicam, Nabumeton) je riziko NSAID gastropatie sníženo o 15–20 %.

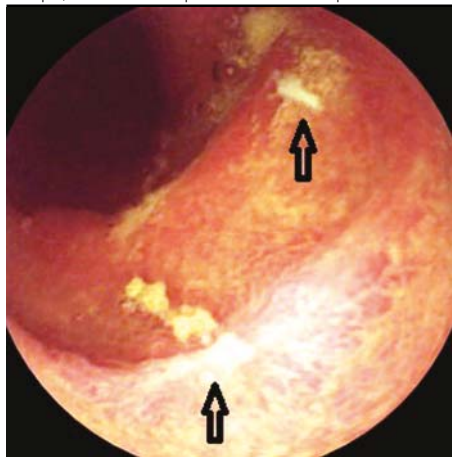
Diagnostika gastropatie z NSAID

Je založena na pečlivém odebrání zejména osobní a farmakologické anamnézy. Většina nemocných nepovažuje NSAID za léky, spontánně se o nich nezmíní, a proto se musíme cíleně ptát na užívání NSAID a ASA, ale i jiných léků, jako jsou kortikoidy, antikoagulantia, antiagregancia nebo antidepresiva. Klíčovou vyšetřovací metodou horního trávicího traktu je dnes endoskopie. Rentgenologické vyšetřovací metody nebo sonografie mají spíše význam doplňující nebo diferenciálně diagnostický.

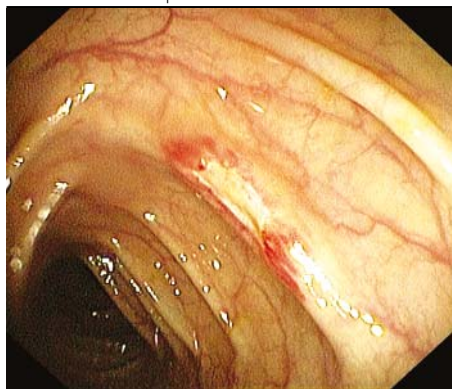
Léčba a prevence gastropatie z NSAID

V léčbě se uplatňují tyto principy: vysadit nebo redukovat NSAID, vyšetřit a event. přeléčit *Helicobacter pylori*, podávat inhibitory protonové pumpy (PPI), např. omeprazol 40 mg/den. Pokud se NSAID nevysadí, může se hojení vředů

Obrázek 1. Malé vředy tenkého střeva při NSAID terapii, obrázek z kapslové enteroskopie



Obrázek 2. Vřed colon ascendens při NSAID terapii, obrázek z koloskopie



komplikovat. V průběhu léčby se nedoporučují ani koxiby. Koxiby blokují angiogenezi, která představuje základní předpoklad úspěšného hojení erozí a vředů, takže mohou prodlužovat jejich hojení (9). H2 blokátory, sukralfát a antacida nejsou dostatečně účinná, zejména pokračuje-li léčba NSAID (10).

V prevenci je třeba zejména zvážit, zda nemocný NSAID potřebuje nebo nelze-li je nahradit jinými analgetiky (např. paracetamolem). NSAID bychom měli předepisovat na co nejkratší dobu v co nejnížší dávce a nekombinovat je mezi sebou nebo s ASA. Přednost bychom měli dát preferenčním NSAID, která mají méně nežádoucích účinků, u rizikových pacientů pak bychom měli volit koxiby. U pacientů s plánovaným dlouhodobějším podáváním NSAID bychom měli vyšetřit a v případě positivity eradikovat *H. pylori*. Na druhou stranu eradikace *H. pylori* nesnižuje potřebu u rizikových skupin podávat profylaktickou terapii PPI po celou dobu aplikace NSAID (11). Pacient s vředovou chorobou v anamnéze, který musí užívat NSAID, by měl mít profylaktickou terapii PPI (např. omeprazol 20 mg/den). Další alternativou je převedení pacienta na COX-2 selektivní NSAID. Kombinace NSAID

a PPI se jeví stejně bezpečná jako podávání COX-2 selektivních NSAID. Pacientům, kteří mají vysoké riziko, se doporučuje kombinace COX-2 a PPI (12). H2 blokátory by v této indikaci neměly být podávány.

Pacienti bez rizikových faktorů mohou užívat dlouhodobě malé dávky ASA (do 100 mg) bez dalších opatření, ale z hlediska minimalizace gastrointestinální toxicity by se měla dát přednost enterosolventní formě ASA. Zde je účinná látka obalena polyakrylátovou pryskyřicí Eudragit L-100, která je odolná kyselému žaludečnímu prostředí. K uvolnění účinné látky dojde až v tenkém střevě, a tak je eliminován nepříznivý lokální toxický efekt ASA na žaludeční sliznici.

Další možností prevence je použití NSAID k lokální aplikaci. Snahou lokálních aplikací NSAID je vyhnout se celkovým nežádoucím účinkům při jejich systémovém podávání. Studie dokládají, že i lokálně podávaná NSAID mají své terapeutické účinky. Aplikujeme je u tupých poranění, incipientní osteoartróze kolen a drobných ručních kloubů. Pacienti jsou oblíbené, dobře tolerované, mohou se vyskytnout spíše lokální reakce než systémové účinky, z tohoto pohledu jsou tedy bezpečné.

Enteropatie z NSAID

Nežádoucí účinky NSAID se projevují i distálně od duodena. Distální trávicí trakt se podílí přibližně 40 % na nežádoucích účincích NSAID (13). Etiopatogeneze vzniku NSAID enteropatie je jiná než u gastropatie. Bylo zjištěno, že neselektivní NSAID a koxiby vyvolávají přibližně stejně často poškození sliznice střeva, 62 %, resp. 50 % (14). Potlačení COX aktivity pravděpodobně přispívá k poškození střeva bloádou angiogeneze (15) a inhibicí agregace krevních destiček, což vede ke krvácení. Je však nepochybné, že důležitější roli hrají jiné faktory. Jedním z nich je skutečnost, že NSAID inhibují tvorbu ATP v mitochondriích enterocytů, což vede k zániku buněk s následným vznikem defektu sliznice. Další teorie předpokládá vliv enterohepatální cirkulace NSAID, kdy střevní epitel je opakovaně vystaven poškození kombinace NSAID a žluči. V experimentální práci podvaz žlučového u potkanů zabránil vzniku NSAID enteropatie (16). Existuje mnoho důkazů, že střevní bakterie přispívají k patogenezi NSAID enteropatie, ale není jasné, zda hrají primární úlohu nebo pouze přispívají k poškození sliznice a komplikují její hojení (17).

Tyto léky mohou vyvolávat zánět a ovlivňovat permeabilitu stěny tenkého a tlustého střeva,

vyvolat vředy (obrázky 1 a 2), strikturu, krvácení nebo perforaci. Projevit se mohou jako okultní krvácení s rozvojem anémie nebo ztráta bílkovin se vznikem hypalbuminemie, průjmy, váhový úbytek. Striktura může způsobit kolikovitě bolesti břicha až subileózní stav. Vředy bývají většinou malé s intaktní sliznicí v okolí. Histologicky je prokazován vřed, granulační tkáň, nekróza povrchového epitelu, ale v okolí chybí zánětlivá reakce. Histologický obraz se liší od infekčních i idiopatických střevních zánětů. V diagnostice se uplatňuje koloskopické vyšetření tlustého střeva a vyšetření tenkého střeva enteroskopickou kapslí.

Léčba enteropatie z NSAID

Zatím nebylo přesvědčivě prokázáno, že by některá preventivní či léčebná strategie NSAID enteropatie byla zcela efektivní. Experimentální studie prokázaly, že zánětlivé změny a okultní krvácení jsou redukovány metronidazolem (18). Také terapie sulfasalazinem prokázala ústup zánětu v tenkém střevě. Některé práce hovoří o efektu probiotik (19).

Literatura

1. Bytzer P. Dyspepsia and an adverse effect of drugs. *Best Pract a Res Clin Gastroenterol* 2010; 24(2): 109–120.
2. Singh H, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSA-induced GI complications. *J Rheumatol* 1999; 26: 18–24.
3. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastrointestinal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic steroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 1153–1158.
4. 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.
5. Talley NJ, Evans JM, Fleming KC et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug and dyspepsia in the elderly. *Gig Dis* 1995; 40: 1345–1350.
6. Vonkemann HE, van der Laar M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effect and their prevention. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 294–312.
7. Martínek J, Lukáš M. Inhibitory protonové pumpy: Up to date. *Gastroent Hepatol* 2011; 65(6): 331–342.
8. 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.
9. Rybář I, Hyrdel R, Rovenský J. Peptické léze navozené léčbou nesteroidními antilgistiky. In: Jurgoš L, Kužela L, Hrušovský, et al. *Gastroenterologia. VEDA Bratislava*; 2006: 289–297.
10. Shih SC, Chang CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastrointestinal bleeding in the elderly. *Intern J Gerontol* 2007; 1(1): 40–45.
11. Martínek J, Špičák J, Pantoflíčková G. *Helicobacter pylori* a peptický vřed: Co nového. *Čes. a Slov Gastroent* 2000; 1: 24–34.
12. Gusta M, Eisen GM. NSAIDs and the gastrointestinal tract. *Curr gastroenterol Rep* 2009; 11(5): 345–353.
13. Laine, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003; 124: 288–292.
14. Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small

bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 1040–1045.

15. Jones MK, Wang H, Peskar BM, et al. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. Nat Med 1999; 5: 1418–1423.

16. Somasundaram S, Rafi S, Hayllar J, et al. Mitochondrial damage: a possible mechanism of the “topical” phase of NSAID induced injury to the rat intestine. Gut 1997; 41: 344–353.

17. Wallace LJ. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. World J Gastroenterol 2013; 19(12): 1861–1876.

18. 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.

19. Kinouchi T, Kataoka K, Bing SR, et al. Culture supernatants of Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium adolescentis repress ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal antiinflammatory drug by suppressing unbalanced growth of aerobic bacteria and lipid peroxidation. Microbiol Immunol 1998; 42: 347–355.

20. Delon ES, Shaheen NJ. Miscellaneous diseases of the esophagus. In: Textbook of gastroenterology, Yamada T, Wiley-Blackwell Chichester, Hoboken 2009; 871–888.

21. Tutian R. Adverse effects of drugs on the esophagus. Best Pract a Res Clin Gastroenterol 2010; 24(2): 91–97.

22. Pandeya N, Webb PM, Sadeghi S, et al. Australian cancer study: Gastro-oesophageal reflux symptoms and the risks of oesophageal cancer: are the effects modified by smoking, NSAIDs or acid suppressants? Gut 2010; 59(1): 31–38.

MUDr. Pavel Svoboda, Ph.D.

Interní klinika – endoskopie

Fakultní nemocnice Ostrava

17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava Poruba

pavel.svoboda@fno.cz
