

Polékové poškození horního trávicího traktu

MUDr. Karel Lukáš, CSc.

IV. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

Vedlejší účinky léků, zejména nesteroidních antiflogistik (NSA), na poškození horního trávicího traktu jsou významné. Gastrointestinální příznaky, zejména nauzea, anorexie, bolesti břicha a dyspepsie, jsou zjišťovány až u 1/3 pacientů jako vedlejší reakce při podávání léků. Antibiotika a nesteroidní antiflogistika jsou uváděna jako nejčastější léky způsobující vedlejší příhody. Klinicky se jícnové změny projevují bolestí za sternem a odynofagií. Jícnová poškození jsou buď přechodná, nebo přetrvávající se strikturami. Poškození sliznice jícnu mohou vyvolat léky lokálním působením nebo snížením tonu dolního jícnového svěrače a tím umožněním gastroezofageálního refluxu. Poškození žaludeční sliznice NSA předpokládá snížení tvorby slizničních prostaglandinů, které působí jako ochrana sliznice. K poškození může dojít při jakékoli cestě podání NSA, tedy perorální, rektální nebo i parenterální. Pokud se NSA gastropatie v endoskopickém obraze projeví, pak jako erytém, petechie, afity, eroze, hemoragická gastropatie a vředy. Riziko manifestace vředové choroby žaludku a duodena zvyšuje užívání NSA až 10×. Maximum výskytu je v prvních 3 měsících léčby, ale k manifestaci může dojít kdykoliv během léčby NSA. Pacienti s rizikovými faktory by měli dostávat současně inhibitory protonové pumpy nebo mohou dostávat jen coxiby. Pacienti s předchozím krvácením do trávicího traktu nebo pacienti užívající antikoagulanty, kteří potřebují NSA, by měli dostávat coxiby v kombinaci s inhibitory protonové pumpy a měli by mít vyšetření na přítomnost infekce *Helicobacter pylori*.

Klíčová slova: nesteroidní antiflogistika, NSA, poléková ezofagitida, NSA gastropatie.

Drug-induced upper gastrointestinal tract injury

Adverse effects of drugs, particularly of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), on upper gastrointestinal tract injury are significant. Gastrointestinal symptoms, particularly nausea, anorexia, abdominal pain and dyspepsia, are found in as much as one-third of patients as adverse reactions of medications. Antibiotics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs are reported to be the most common drugs to cause adverse events. Clinically, oesophageal changes present as retrosternal pain and odynophagia. Oesophageal lesions are either temporary or permanent with strictures. Injury to the oesophageal mucosa may be induced by drugs with a local effect or by reducing lower oesophageal sphincter tone and, thus, allowing gastro-oesophageal reflux. Injury to the gastric mucosa caused by NSAIDs presupposes a reduction in mucosal prostaglandins that act as mucosal protection. Injury may occur with any route of administration of NSAIDs, i. e. oral, rectal as well as parenteral. When detected on endoscopy, NSAID gastropathy presents as erythema, petechiae, aphthae, erosions, haemorrhagic gastropathy and ulcers. The risk of manifestation of gastric and duodenal ulcer disease is increased by as much as tenfold with the use of NSAIDs. The peak incidence occurs in the first three months of treatment; however, it may be manifested at any time during the treatment with NSAIDs. Patients with risk factors should simultaneously receive proton pump inhibitors or can only be given coxibs. Patients with previous gastrointestinal bleeding or those who take anticoagulants and require NSAIDs should receive coxibs in combination with proton pump inhibitors and should be screened for the presence of infection with *Helicobacter pylori*.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, drug-induced oesophagitis, NSAID gastropathy.

Med. praxi 2011; 8(5): 209–213

Úvod

Spontánně referované vedlejší účinky léků vyplývají běžně z lékových studií. Nejčastější jsou manifestace kožní (u 42 % pacientů), následují manifestace neurologické (14 %) a gastrointestinální (12,9 %). Antibiotika a nesteroidní antiflogistika jsou uváděna jako nejčastější léky způsobující vedlejší příhody (1). V gastroenterologii jsou vedlejší účinky NSA významnou složkou, proto se zabýváme zejména touto oblastí.

Historie nesteroidních antirevmatik je dlouhá a zajímavá. V roce 1897 se devěťadvacetiletému Felixi Hoffmannovi, který pracoval v Eberfeldu v laboratořích firmy Bayer, podařilo změnit kyselinu salicylovou na kyselinu acetylsalicylovou. Legenda vypráví, že Hoffmannův otec léta trpěl chronickým revmatismem a pro

bolesti nebyl téměř schopen pohybu. Proti bolestem bral tehdy obvyklý salicylát sodný, odporně chutnající, způsobující nauzeu a ničící žaludeční sliznici. Syn se snažil kyselinu salicylovou změnit, tak, aby byla požitelná. Kyselina salicylová, která je obsažena ve vrbě (*Salix*), je kyselina o-hydroxybenzoová. Volná hydroxylová skupina je příčinou špatné snášenlivosti, acetylací se inaktivuje. Látka, kterou vynalezl Hoffmann byla stabilní v každém klimatu (2). Byl tak objeven jeden z nejzásadnějších léků, který kdy do medicíny zasáhl. Až v roce 1952 bylo objeveno druhé antiflogistikum – fenylobutazon, který měl však časté a závažné vedlejší účinky. V šedesátých letech přibyl indometacin se silným analgetickým a antiflogistickým účinkem. Následoval ibuprofen, který měl ve srovnání

se svými předchůdci zásadně lepší snášenlivost. V sedmdesátých letech se připojil diklofenak. Prvním antirevmatikem s dlouhým čtyřicetihodinovým biologickým poločasem byl piroxikam. V devadesátých letech se objevila nová generace NSA, tzv. selektivní inhibitory cyklooxygenázy-2, u kterých téměř vymizely vedlejší účinky na trávicí trakt. Další zajímavostí je, že mechanismus účinku NSA byl objeven až v sedmdesátých letech anglickým farmakologem sirem Johnem Vanem (1927–2004), který byl za tento objev oceněn v roce 1982 Nobelovou cenou za medicínu a fyziologii (3).

Nesteroidní antiflogistika, nebo-li antirevmatika (NSA), působí protizánětlivě, analgeticky a antipyreticky. Ovlivňují uvolňování lyzozomálních enzymů, cytokinů a superoxidových radikálů,

proliferaci epitelových buněk, apoptózu a mikrocirkulaci. Hlavním účinkem je potlačení syntézy prostaglandinů a leukotrienů tím, že inhibují reverzibilně cyklooxygenázu, enzym katalyzující tvorbu prostaglandinů a tromboxanu z prekursoru, kterým je kyselina arachidonová. NSA snižují tedy produkci prostaglandinů a dochází tak k redukci zánětu a bolesti. Byly identifikovány dvě izoformy cyklooxygenázy. Cyklooxygenáza-1 (COX-1), která se tvoří ve všech tkáních a vytváří prostaglandiny, které udržují orgánovou funkci, ochraňují integritu sliznice a napomáhají tvorbě tromboxanu odpovědného za agregaci destiček a vazokonstrikci. Cyklooxygenáza-2 (COX-2) se vytváří v průběhu zánětlivé odpovědi a je zodpovědná za tvorbu prostaglandinů, které zprostředkují bolest a zánět. Je produkována v ledvinách a vaskulárním endotelu. Klasická NSA (např. ibuprofen) inhibují COX-1 více než COX-2, přičemž novější NSA (např. celecoxib, valdecoxib, rofecoxib) inhibují hlavně COX-2 a snižují tak zejména vedlejší účinek na trávicí trakt. Tato skupina působící na COX-2 je nazývána coxiby nebo koxiby (4, 5).

Ale koxiby zvyšují riziko kardiovaskulárních onemocnění a cerebrovaskulárních příhod, zvyšují riziko arteriální trombózy, protože porušují produkci endoteliálních buněk, mají vliv na prostacykliny, vazodilatátory a inhibitory agregace destiček. Koxiby bývají upřednostňovány pro svůj výrazný protizánětlivý efekt s nižším výskytem nežádoucích účinků typu gastroduodenálního vředu a jeho komplikací (perforace, krvácení). Je prokázáno, že koxiby poškozují sliznici trávicího traktu méně než tradiční NSA, výskyt je podobný výskytu při podávání placeba; nejčastějším vedlejším účinkem je dyspepsie, bolest břicha, epigastrický dyskomfort, nauzea a pálení žáhy (1).

Vedlejší účinky NSA na poškození trávicího traktu jsou významné. Ale když uvážíme jak velká množství jsou jich předepisována, jsou NSA obecně dobře tolerována. Např. jen ve Spojených státech je vydáno více jak 70 milionů předpisů na NSA za rok (6). Užívá je tam více jak 20 milionů lidí a hlavními konzumenty jsou starší lidé; 10–15 % preskripce je pro osoby starší 65 let (1). Ve Spojených státech je ročně hospitalizováno 1 % osob užívajících pravidelně NSA. Důsledkem těchto komplikací léčby NSA je v USA 16 500 úmrtí za rok. Minimálně 1× týdně má dyspeptické potíže 15–40 % osob užívajících NSA.

Jak již bylo výše řečeno, NSA snižují produkci prostaglandinů. Může dojít k poškození sliznice jícnu, žaludku, tenkého i tlustého střeva (7, 8, 9) a ke zhoršení ledvinových funkcí z důvodu poklesu průtoku renálními tepnami a následkem

poklesu glomerulárního tlaku. Snížení plazmatických koncentrací vazodilatačních prostaglandinů způsobuje zvýšení krevního tlaku, rozvoj srdečního selhání či jeho zhoršení při stávající léčbě inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a β -blokátory. V neposlední řadě také mohou NSA zvýšit jaterní enzymy (10). Inhibice syntézy prostaglandinů způsobená NSA v ledvinách vede k redukci renální perfuze a glomerulární filtrace, sníženému vylučování sodíku a draslíku. Projevem jsou otoky, zvýšení krevního tlaku nebo zhoršení kompenzace hypertenze. NSA navíc snižují účinnost antihypertenziv, zejména ACEI, betablokátorů a diuretik. Některá NSA působí na játra, krevní srážlivost a CNS (útlum, poruchy koncentrace) (11). Kongestivní srdeční selhání může exacerbovat při konkomitantním užití NSA. K interakci může dojít zejména při podávání orálních antikoagulancií, lithia, fenytoinu, metotrexátu, dioxinu a aminoglykosidů (12, 13).

Kyselina acetylsalicylová, která působí na trávicí trakt, má obdobné projevy, tedy dyspepsii, nauzeu a zvracení; vyskytují se u 2–6 % pacientů po jejím užívání. Pacienti s revmatoidní artritidou jsou daleko citlivější a frekvence dyspepsie po kyselině acetylsalicylové je vyšší (10–30 %).

Dyspepsie se vyskytuje při užívání všech typů kortikosteroidů. Riziko fatálního zakončení komplikacemi vředů je u pacientů léčených glukokortikoidy zvýšeno 4× (11).

Inhibitory protonové pumpy podávané současně s NSA mohou snížit výskyt dyspeptických příznaků.

Mezi subjektivními potížemi po užívání léků a endoskopickým obrazem v horním trávicím traktu je nízká korelace, zejména ve vyšších věkových skupinách. 50 % pacientů s NSA dyspepsií má normální endoskopický nálezn. Dokonce 85 % ulcerací v horní části trávicího traktu je asymptomatických.

Slizniční změny způsobené NSA se mohou projevit jako akutní (např. krvácení nebo perforace) nebo jako chronické (např. anémie) (14).

Jícen

Mnoho léků může způsobit poškození struktury i funkce jícnu. Některé přímo poškodí sliznici, jiné podporují gastroezofageální reflux snížením tonu dolního jícnového svěrače a další působí na jícnovou perцепci a motilitu.

Přímé poškození sliznice

Při poškození jícnu léky se hovoří o tzv. „pill esophagitis“. Bylo popsáno více jak 100 substancí ve více jak 700 případech, které jícen poškodí. Většinou se jednalo o tetracykliny, kalium chlora-

tum, NSA, chinidin (15), bisfosfonáty, síran železnatý, kyselinu askorbovou, kyselinu acetylsalicylovou, chemoterapeutika, alprenolol a různé léky s obsahem steroidů. Ve více než 50 % případů je lokální poškození způsobeno antibiotiky, jako je doxycyklin, tetracyklin a klindamycin. Často způsobí poškození kyselina (např. kyselina askorbová) nebo hyperosmolární obsah (např. kalium), které se vyloučí lokálně z uvíznuté tablety. Uvíznutí je častější u starších lidí, u kterých dochází ke snížení peristaltických amplitud, nebo u lidí, kteří lék nedostatečně zapijí, nebo jej užijí těsně před ulehnutím. V těchto případech výrazně přispěje ve spánku výrazně potlačená salivace a častost polykání. Potíže se mohou objevit již po krátkodobém užívání a obvykle rychle ustoupí, do 2–7 dnů, po vysazení léku. Ale jsou případy, že se léze hojí déle než měsíc (16).

Incidence tohoto poškození jícnové sliznice je 0,004 % za rok, ale rozepětí je výrazné, od 0,04 % pro alendronát ke 20 % pro NSA (15).

Velmi dobře je dokumentováno poškození jícnu bisfosfonáty. Postmarketingové sledování našlo 1 999 pacientek s poškozením jícnu, které bylo zjištěno u 475 000 užívajících alendronát. Čtvrtina z postižených měla těžké poškození a 16 % vyžadovalo dokonce hospitalizaci. U nich prokázalo sledování, že lék nezapíjely nebo jej zapíjely nedostatečným množstvím vody, uléhaly při užití léku nebo těsně po požití, užívaly alendronát i po začátku příznaků nebo měly preexistující jícnové onemocnění, které bylo rizikovým faktorem pro vznik polékové ezofagitidy.

Chemoterapeutika jsou dalším lékem, který působí poškození jícnové sliznice. Riziko jícnové mukositivity se zvyšuje při současné radioterapii při ozařování nádorů krku, jícnu, mammy, bronchoalveolárního karcinomu.

Klinická manifestace polékového poškození jícnu zahrnuje retrosternální bolest, odynofagii a dysfagii. Pokud se v aplikaci léků pokračuje i přes tuto symptomatologii hrozí krvácení, striktura a dokonce fatální jícnová perforace.

Diagnózu i při poměrně jasné symptomatologii, potvrdí endoskopie. Změny v jícnu jsou zejména (v 75,6 %) v oblasti anatomických zúžení. Rizikovými oblastmi pro poškození jsou střední a distální jícen. Zevní komprese způsobená levou předsíní a obloukem aorty zde zpomalí transit a tím prodlouží kontakt škodlivých látek s jícnovou sliznicí. V distálním jícnu může být polékové poškození sliznice zhoršováno konkomitujícím kyselým refluxem (15).

Pokud je provedena biopsie – prokáže histologické vyšetření jen akutní zánět. Je ale zapotřebí vyloučit chronický zánět (např. Crohnovu

nemoc jícnu) nebo jícnový nádor (16), tedy změny které by působily zúžení.

Rizikovými faktory pro poškození jícnu jsou snížená salivace, jícnová dysmotilita a vysoký věk. U žen se objevuje toto poškození 2x častěji než u mužů (17).

Erozivní ezofagitida je nalézána u více jak 20 % pacientů užívajících NSA, mechanismy jsou následující: přímý lokální chemický vliv na sliznici (NSA jsou pravděpodobně jícnovou sliznicí absorbovány a poškození způsobují inhibicí prostaglandinů), inhibice agregace destiček a exacerbace preexistující refluxní choroby jícnu (1). Změny vznikají při dlouhotrvajícím přímém kontaktu s jícnovou sliznicí. Nemocní, kteří polknuté léky nedostatečně zapíjejí nebo je užívají vleže, si vytvářejí předpoklady pro lékové poškození jícnu. Toto riziko se zvýší při jícnové dysmotilitě, zúžení jícnového lumen a při velkoobjemových lécích nebo těch, které mají adhezní povrch.

Klinicky se jícnové změny projeví bolestí za sternem a odynofagií. Potíže mohou být tak výrazné, že znemožní normální příjem potravy. Dále bývá dysfagie, která je způsobena edémem a ulcerací. Výjimečně se nález projeví hematemézou, nebo dokonce perforací.

Klasifikovat lze jícnová poškození na:

1. přechodná, která se obvykle dobře spontánně hojí (bývají způsobena nejčastěji tetracykliny),
2. přetrvávající se strikturami (způsobená NSA a KCl).

Diagnóza je stanovena z anamnézy (požití léky), přítomnosti rizikových faktorů a endoskopie, která typicky prokáže ve středním a dolním jícnu eroze nebo vředy, které bývají okrouhlé nebo oválné, mohou být tzv. „kissing ulcers“. Je-li již zpočátku přítomna striktura, nejedná se obvykle o následek, ale o příčinu, která způsobila zpomalení pasáže léku (15).

Prevence záleží ve včasné poučení nemocných, jak léky užívat, tedy ve vertikální poloze, zapíjení dostatečným množstvím tekutiny (udáváno je alespoň 100 ml tekutiny) a po požití je zapotřebí zůstat ve vzpřímené poloze nejméně 30 minut. Lék by měl být požit nejlépe ráno s následným „neulehnutím“ nejméně na 30 minut (16).

Poléková ezofagitida se zhojí obvykle v průběhu pár dní až týdnů, zejména je-li vysazen lék, který ji způsobil. V některých případech, při výrazných polykacích potížích, je nutná parentální výživa. Antisekreční léčba je podávána k ochraně sliznice před dalším poškozením, které by mohl způsobit kyselý reflux. Prospěšná

může být aplikace sukralfátu (15, 18). CAVE! Nekombinovat s antisekretorikou.

Osoby, které mají časté příznaky způsobené gastroezofageálním refluxem mají zvýšené riziko adenokarcinomu v oblasti jícnu a gastroezofageální junkce. Zejména se jedná o kuřáky. Užívání kyseliny acetylsalicylové a NSA, ale nikoliv potlačení kyselé sekrece, signifikantně (2–3x) snižuje riziko karcinomu jícnu spojeného s gastroezofageálním refluxem (19).

Podpora gastroezofageálního refluxu

Sliznice jícnu může být poškozena i tím, že některé léky způsobují nebo podporují gastroezofageální reflux. Do skupiny léků snižujících tonus dolního jícnového svěrače patří nitroglycerin, anticholinergika, β -adrenergní agonisté, aminofylin a benzodiazepiny (16). Např. isosorbit dinitrát snižuje nejen tonus dolního jícnového svěrače, ale zpomaluje i jícnovou peristaltiku. Stejný efekt mají i anticholinergika (atropin, pirenzepin).

Refluxní změny se mohou projevit typickými nálezy – refluxní ezofagitidou erozivní nebo při makroskopickém nálezu normální sliznice refluxní ezofagitidou non-erozivní, která má obvykle pozitivní nález histologický (mikroskopická ezofagitida). Objevují se i další jednotky, např. při normálním nálezu endoskopickém a pH-metrickém se někdy hovoří o tzv. hypersenzitivním jícnu.

Základním bodem, který je zodpovědný za gastroezofageální reflux je dolní jícnový svěrač; některé léky působí na snížení jeho tonu, jiné zvyšují počet jeho přechodných relaxací, další ovlivňují jícnovou clearanci.

Není prokázán vliv (dlouhodobé) medikace snižující tonus dolního jícnového svěrače na riziko vzniku jícnového adenokarcinomu (16, 20).

Po vysazení antisekretorik, jak antagonistů H₂ receptorů, tak inhibitorů protonové pumpy, dojde k tzv. rebound fenoménu. Po vysazení léku se vzchopí parietální buňky, dojde k hypersekreci kyseliny, a u některých osob tento stav může indukovat dyspeptické a refluxní symptomy (21).

Účinek na jícnovou motilitu a senzitivitu

Některé léky ovlivňují přímo motilitu jícnu a na percepci nociceptivních stimulů. Blokátory kalciového kanálu a nitráty jsou užívány k léčbě hyperkontraktilní jícnové motility, protože snižují jícnové kontrakční amplitudy a zlepšují jícnovou peristaltiku (16).

Na jícnovou motilitu má vliv sildenafil, který snižuje tlak dolního jícnového svěrače, zpožďuje

posun bolusu a prodlužuje jeho setrvání v distální jícnu. Ale nebyl zaznamenán zvýšený počet refluxních epizod.

Citalopram zvyšuje práh pro první vnímání a vyvolává dyskomfort při balónekové distenzi (16).

Žaludek Dyspepsie

Léky jsou často obviňovány jako možná příčina nově vzniklé dyspepsie. Gastrointestinální příznaky, jako nauzea, anorexie, bolesti břicha a dyspepsie jsou zjišťovány až u 1/3 jako vedlejší reakce při podávání léků. Dyspepsie je ale nalézána i u 2,3–4,2 % osob, které dostávaly jen placebo. Dyspepsie (blíže nespecifikovaná) je uváděna v roce 2006 v mezinárodní encyklopedii vedlejších účinků (22) jako vedlejší účinek u 46 léků nebo lékových skupin (1).

Makrolidová antibiotika mohou v některých případech způsobovat nauzeu, zvracení, bolest břicha a dyspepsii. Některá antibiotika (azitromycin, claritromycin, roxitromycin) mají méně vedlejších účinků (4–10 %) ve srovnání třeba s erytromycinem (27 %). Nauzea je popisována u 8–15 % pacientů užívajících tetracykliny. Může být i zvracení a epigastrické pálení. Akutní substerenní odynofagie a dysfagie při užívání tetracyklinů ukazují na jícnový vřed, který lze potvrdit endoskopickým vyšetřením.

Léky účinkující na centrální nervový systém (risperidon, lesopriton, SSRI) mohou též vyvolávat dyspepsii.

Dyspepsie je velmi častá (více jak v 50 %) po orální aplikaci metotrexátu. Podávání kyseliny listové částečně redukuje vedlejší účinky na trávicí trakt. Dyspepsie se vyskytuje u 7,6 % nemocných, kteří užívají takrolimus, u 11 % užívajících d-penicillamin.

Dyspeptické potíže jsou popisovány i při užívání dalších léků, atorvastatinu, beta-receptorových agonistů, losartanu, blokátorů kalciového kanálu a dioxinu (22).

Při léčbě sulfasalazinem podávaným pro idiopatické střevní záněty se dyspeptické potíže vyskytovaly v 17 %, obvykle již v prvních dnech po začátku terapie.

Špatně je snášeno železo perorálně užívané, stejně jako kyselina nikotinová, při které bývá kromě obvyklých potíží bolestivý hlad.

Dyspeptické potíže způsobují např. i bisfosfonáty, teofylin, kalium chloratum a další léky (1).

Přímé poškození sliznice žaludku

Současná hypotéza NSA poškození žaludeční sliznice předpokládá redukci tvorby sliznič-

ních prostaglandinů, které působí jako ochrana sliznice. Riziko manifestace vředové choroby žaludku a duodena zvyšuje užívání NSA až 10x. Maximum výskytu je v prvních 3. měsících léčby. Vředová choroba se může manifestovat kdykoliv během léčby NSA.

Sliznice je poškozena při jakékoli cestě podání NSA, tedy p.o., rektální nebo i parenterální. Sliznice žaludku reaguje na průnik kyseliny chlorovodíkové žaludeční bariérou petechiemi a erozemi. Povrchní léze mohou krvácet a dokonce být i příčinou chronické anémie z nedostatku železa, výjimečně mohou způsobit krvácení akutní.

Normální nález je u pacientů, kteří chronicky užívají NSA ve 35 %, eroze a petechie u 50 % a endoskopicky prokazatelné vředy u 5–30 %. Pokud se NSA gastropatie v endoskopickém obraze projeví, pak jako erytém, petechie (intramukózní hemoragie), afty, eroze, hemoragická gastropatie a malé mělké vředy nebo jako „klinické“ vředy které se projeví klinicky komplikacemi nebo typickou symptomatologií (23).

Závažné komplikace při podávání NSA se manifestují u 1,5 % pacientů v průběhu roku. Nejzávažnější komplikací je krvácení. Rizikovými faktory pro krvácení jsou:

1. infekce *Helicobacter pylori*,
2. užívání kyseliny acetylsalicylové a ostatních NSA,
3. kouření při pozitivitě *Helicobacter pylori*,
4. krvácející vřed v anamnéze,
5. věk nad 60 let (současně je vyšší riziko pro vznik vředu žaludečního),
6. vředová choroba v anamnéze,
7. závažná komorbidita,
8. současná léčba kortikosteroidy a antikoagulancii,
9. potřeba dlouhodobé léčby NSA,
10. vysoká dávka NSA,
11. mužské pohlaví.

Nemocní s revmatoidní artritidou léčení NSA mají 2x větší riziko komplikací než nemocní s osteoartrózou. Rizikové faktory pro vznik NSA vředů uvádí tabulka 1.

Důležitou roli při vzniku komplikací hraje volba preparátu a jeho dávka. Mezi jednotlivými preparáty NSA je riziko odstupňované, a to v tomto pořadí: indometacin (největší riziko je v prvních 14. dnech), ostatní preparáty mají větší riziko až po 50. dnech, a to: naproxen, diclofenac, piroxicam, ibuprofen a meloxicam.

COX-2 preparát celecoxib má nízký výskyt symptomatických vředů a vředových komplikací ve srovnání s klasickými NSA ve standardních

Tabulka 1. Rizikové faktory pro vznik NSA vředů (volně dle 27, 30, 31)

■ Věk (je uváděn věk nad 60 (někdy až nad 70) let, ale jde spíše jen o to, že ve vyšších věkových skupinách jsou tyto léky častěji užívány pro častější komorbiditu)
■ Vřed a jeho komplikace v anamnéze (nutno mít na paměti i vředy způsobené infekcí <i>Helicobacter pylori</i>)
■ Trvání léčby (hojně se vředy vyskytují v prvním týdnu léčby NSA, absolutní riziko je během prvního měsíce léčby)
■ Simultánní užití více NSA
■ Změna intenzity symptomů dyspepsie v průběhu léčby NSA
■ NSA a současné užívání kyseliny acetylsalicylové (CAVE! Současné podávání NSA může redukovat účinek kyseliny acetylsalicylové na krevní destičky)
■ Kombinace NSA
■ NSA a současné užívání kortikosteroidů (relativní riziko krvácení do horní části trávicího traktu se po přidání steroidů k NSA zvýší 10,6x. Zatím nejsou k dispozici studie, které by prokázaly, že prevencí komplikací je přidání inhibitorů protonové pumpy ke kombinaci NSA a kortikosteroid)
■ Současné užívání dalších léků (antikoagulancia a alendronát dramaticky zvyšují riziko komplikací)
■ Komorbidita (chronická onemocnění (např. chronická obstrukční plicní nemoc, cirhóza, renální selhání), akutní multisystémové orgánové selhání, „stressový“ vřed)

dávkách. Toto snížení toxicity pro trávicí trakt je patrné zejména u nemocných, kteří neužívají současně kyselinu acetylsalicylovou (1, 24).

NSA a *Helicobacter pylori*

Interakce mezi NSA a *Helicobacter pylori* je stále pokládána za poněkud spornou. Někteří pacienti s pozitivitou *Helicobacter pylori* (při antrální gastritidě s nízkou sekrecí kyseliny chlorovodíkové) mohou být uchráněni vzniku ulcerací po NSA. Ale nelze to pokládat za pravidlo. Je známo, že 1–4 % symptomatických *Helicobacter pylori* pozitivních osob bez vředové anamnézy má „tichý“ vřed prokazovaný jen endoskopicky. A tato skupina je zřejmě vysokoriziková pro vznik NSA poškození.

Jak z výše uvedeného textu vyplývá jsou vztahy NSA a infekce *Helicobacter pylori* důležité. Maastrichtská konference 2000 ve svém doporučení uvádí vhodnost eradikace *Helicobacter pylori* před zahájením dlouhodobé léčby NSA, protože se sníží incidence vředů. Ale eradikace nezlepší (neurychlí) hojení vředu u nemocných již s podávanou s antisekretorickou terapií a s pokračující léčbou NSA.

Kyselina acetylsalicylová

Není možné zapomínat na účinky kyseliny acetylsalicylové, která může způsobovat vředy, krvavé komplikace a dokonce perforace v oblasti žaludku a duodena. Trvání krvácení je závislé i na účinku kyseliny acetylsalicylové na funkci destiček, proto mají nemocní užívající kyselinu acetylsalicylovou prodlouženou dobu krvácení. Předpokládá se i přímý toxický účinek kyseliny acetylsalicylové na sliznici, pravděpodobně i narušením mikrocirkulace. Ostatní NSA mají různý účinek na funkci destiček a dobu krvácení (23).

Léčba

V léčbě NSA vředů jsou dva základní kroky:

1. přerušit nebo alespoň snížit dávku NSA,
2. vyšetřit a event. léčit infekci *Helicobacter pylori*.

Je-li NSA vysazen a je-li podána adekvátní antisekreční léčba inhibitorem protonové pumpy, vředy se dobře hojí. Pokračuje-li podávání NSA, včetně COX-2 selektivních léků, může to být překážkou v hojení vředu! I nezbytnost podávání kyseliny acetylsalicylové u nemocných s rizikem příhody kardiovaskulární nebo cerebrovaskulární se jeví jako kontroverzní. Ale v těchto případech je nutná „agresivní“ léčba inhibitorem protonové pumpy, kdy dávka je dvojnásobná. Misoprostol není považován za dobrou alternativu; jeho snášenlivost byla omezena vedlejšími účinky (průjem a křeče v břiše).

Antagonisté H2 receptorů, sukralfát a antacida mají nedostatečný účinek, zejména pokračuje-li léčba NSA (25).

Gastroprotektce při NSA kombinovaných s inhibitorem protonové pumpy je srovnatelná s gastroprotektou při užití inhibitoru COX-2. Pro pacienty s vysokým rizikem je doporučována kombinace COX-2 a inhibitoru protonové pumpy (26).

Pokud se objeví při léčbě NSA krvácení do horního trávicího traktu (reprezentované hematemézou a melénou, nebo při masivním krvácení enteroragii) je nutno **ihned** podat inhibitor protonové pumpy. A je-li i v tomto případě zjištěna pozitivita *Helicobacter pylori* – provést jeho eradikaci.

Prevence

Standardní dávky antagonistů H2 receptorů nejsou dostatečnou prevencí pro tzv. „endoskopické“ vředy. Inhibitory protonové pumpy

Tabulka 2. Obecná pravidla v preventivní strategii u pacientů s rizikem poškození trávicího traktu, kteří potřebují NSA (volně dle 27)

- Užití „bezpečnějších“ NSA (coxiby, diklofenak, ibuprofen)
- Užití nižších dávek po kratší dobu
- Omezit užívání NSA s vyšší toxicitou pro trávicí trakt (piroxicam, ketoprofen)
- Vyvarovat se konkomitující léčbě s antikoagulancii, kortikosteroidy, nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové a antiagregancí
- Eradikace *Helicobacter pylori* u pacientů s předchozí anamnézou peptického vředu

jsou účinnější u pacientů, kteří nemají aktivní infekci *Helicobacter pylori*. Ukazuje se, že nižší dávky inhibitorů protonové pumpy mají stejný účinek v prevenci „endoskopických vředů“ jako dávky vysoké. Obtížná je léčba rekurentních a refrakterních vředů, jejich příčinou může být nepříznivé užívání NSA (23).

Závěr

Zůstává zásadní názor, že léčba NSA je spojena se zvýšeným rizikem poškození sliznice trávicího traktu a dokonce s možností následného úmrtí. Přítomnost dyspepsie nepredikuje bezpodmínečně slizniční poškození. Více jak polovina nemocných s gastrointestinálními projevy nebo komplikacemi nemá varovné znaky a příznaky. A více jak polovina pacientů s dyspepsií má normální nález na sliznici trávicího traktu. Riziko gastrointestinálních komplikací kolísá v závislosti na přítomnosti rizikových faktorů, kam patří zejména peptický vřed v anamnéze, vyšší věk a konkomitující užívání (malých dávek) kyseliny acetylsalicylové (tabulka 2).

Coxiby mají nižší toxicitu pro trávicí trakt než klasická NSA. Ale nesmí se podávat u nemocných předchozí kardiovaskulární příhodou nebo s nekontrolovanou hypertenzí.

Pacienti bez rizikových faktorů mohou dostávat tradiční NSA. Pacienti s rizikovými faktory by měli dostávat současně inhibitory protonové pumpy nebo mohou dostávat jen coxiby.

Pacienti s předchozím krvácením do trávicího traktu nebo pacienti užívající antikoagulancia, kteří potřebují NSA, by měli dostávat coxiby v kombinaci s inhibitory protonové pumpy a měli by mít vyšetření na přítomnost infekce *Helicobacter pylori* (27).

Vždy je nutno kriticky zhodnotit potřebu podávání NSA. Pokud je to možné – nahradit NSA paracetamolem, metamizolem nebo tramadolem.

Pokud je NSA podáváno, je zapotřebí:

1. volit nejméně rizikový preparát,
2. nekombinovat preparáty s kyselinou acetylsalicylovou (je zvýšené riziko, protože NSA ruší antiagregační účinek kyseliny acetylsalicylové) (28, 29),

3. neužívat současně dva preparáty,
4. přestat kouřit,
5. omezit konzumaci alkoholu,
6. eradikovat *Helicobacter pylori*, zejména u rizikových osob s dlouhodobou léčbou NSA a před zahájením léčby NSA (je snížena incidence vředu).

Dlouhodobá profylaxe inhibitory protonové pumpy není nutná u intermitentního podávání NSA, ale je nutná i po zhojení ulcerace u pacientů léčených kyselinou acetylsalicylovou (zejména je-li v léčbě nutno pokračovat), u rizikových pacientů (zvláště ve věku nad 60 let) a u pacientů s proběhlou komplikací nebo nehojící se ulcerací.

Podpořeno VZ MSM002160820.

Literatura

1. Bytzer P. Dyspepsia and an adverse effect of drugs. *Best Pract & Res Clin Gastroenterol.* 2010; 24(2): 109–120.
2. Vollmer H. Aspirin. Wilhelm Heyne Verlag GmbH & Co. KG, Mnichov 1997, Fontána 1998, Pragma 1998.
3. www.pace.cz/go/archiv.
4. Wiegand T, Hu J, Delenick MB. Toxicity, Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents. <http://emedicine.medscape.com/article816117>.
5. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Acute and Chronic Inflammation. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Eight Edition. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC eds. Saunders Elsevier Philadelphia, 2010: 43–78.
6. Tseng C, Wolfe MM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Medical Clin N Amer* 2000; 84(5): 1329–1344.
7. Tacheci I, Kopáčová M, Rejchrt S, Bures J. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced injury to the small intestine. *Acta Medica* 2010; 53(1): 3–11.
8. Geramizadeh B, Taghavi A, Banan B. Clinical, endoscopic and pathologic spektrum of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced colitis. *Indian J Gastroenterol* 2009; 28(4): 150–153.
9. Masannat YA, Harron M, Harinath G. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated colopathy. *ANZ J Surg* 2010; 80(1–2): 96–99.
10. Forejtová Š, Pavelka K. Kardiovaskulární a renální bezpečnost koxibů. *Čes Revmatologie* 2004; 12: 145–156.
11. Suchý D, Reichl M. Moderní nesteroidní antirevmatika: klady a zápory. *Klin Farmakol Farm* 2003; 17: 166–169.
12. Wiegand T, Hu J, Delenick MB. Toxicity, Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents. <http://emedicine.medscape.com/article816117>.
13. Scarpignato C, Hunt RH. Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39(3): 433–464.
14. Lanas A. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Cyclooxygenase Inhibition in the Gastrointestinal tract: A Trip

From Peptic Ulcer to Colon Cancer. *Amer J Med Sci.* 2009; 338(2): 96–106.

15. Delon ES, Shaheen NJ. Miscellaneous disease of the esophagus: foreign bodies, physical injury, and systemic and dermatologic disease. In: *Textbook of gastroenterology*. Yamada T ed., Willey-Blackwell Chichester, Hoboken, 2009: 871–888.
16. Tutuian R. Adverse effects of drugs on the esophagus. *Best Pract & Res Clin Gastroenterol.* 2010; 24(2): 91–97.
17. Winstead NS, Bulat R. Pill esophagitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004; 7(1): 71–76.
18. Richter JE. How to manage refractory GERD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4(12): 658–664.
19. Pandeya N, Webb PM, Sadeghi S, Green AC, Whiteman DC. 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.
20. Lagergren J, Bergström R, Adami HO, Murrin O. Association between medications that relax the lower esophageal sphincter and risk for esophageal adenocarcinoma. *Ann Intern Med* 2000; 133: 165–175.
21. Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009; 137: 80–89.
22. Meyler's Side Effects of Drugs, 15th ed. Oxford: Elsevier, 2006.
23. Soll AH, Graham DY. Peptic ulcer disease. In: Yamada T (ed.). *Textbook of Gastroenterology*. Willey-Blackwell Chichester, Hoboken, 2009: 936–981.
24. Silverstein FE, 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. *JAMA* 2000; 284(10): 1247–1255.
25. Shih S-C, Chang C-W. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug-related Gastrointestinal Bleeding in the Elderly. *Intern J Gerontol* 2007; 1(1): 40–45.
26. Gusta M, Eisen GM. NSAIDs and the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11(5): 345–353.
27. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract & Res Clin Gastroenterol.* 2010; 24(2): 121–132.
28. Lionberger DR, Brennan MJ. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain due to soft tissue injury: diclofenac epolamine topical patch. *J Pain Res* 2010; 3: 223–233.
29. Aktualizované doporučené postupy pro praktické lékařské. *Gastroenterologie. Dítě P, Seifert B. Prevence a léčba gastropatie z nesteroidních antirevmatik (antiflogistik).* ISBN 80-239-1677-7.
30. MacDonald TM, Wei L. Is there an interaction between the cardiovascular protective effects of low-dose aspirin and ibuprofen? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 275–280.
31. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR, et al. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med.* 1993; 153: 1665–1670.

Článek přijat redakcí: 10. 3. 2011

Článek přijat k publikaci: 31. 3. 2011

MUDr. Karel Lukáš, CSc.

IV. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
klukas@vfn.cz