

KRVAVITVE IZ PREBAVIL ZARADI NESTEROIDNIH PROTIVNETNIH ZDRAVIL

Borut Štabuc

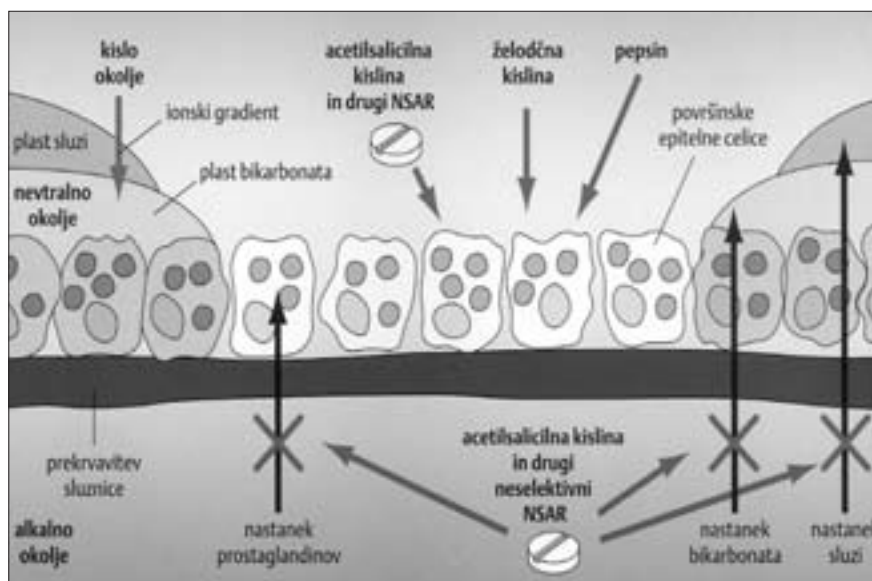
Uvod

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR) so raznolika skupina kemičnih spojin, katerih skupno je protibolečinsko, protivnetno, protivročinsko, antiagregacijsko, kemoprotektivno in protitumorsko delovanje. NSAR so med najpogosteje uporabljanimi zdravili na svetu in v Sloveniji. V letu 1999 opravljena raziskava je ugotovila, da NSAR in aspirin v Sloveniji dnevno uživa več kot 150.000 ljudi. Uporaba NSAR je povezana s tveganjem za nastanek številnih neželenih učinkov, med katerimi so najpogostejši neželeni učinki NSAR na prebavila, kar lahko privede do resnih zapletov, hospitalizacije in povečane umrljivosti. Ocenjujejo, da zaradi uporabe NSAR v ZDA beležijo 103.000 v Sloveniji pa 4.000 hospitalizacij letno. Zaradi zapletov kot posledica uporabe NSAR je leta 1997 v ZDA umrlo več kot 15.000 ljudi, več kot zaradi aidsa in nekaterih rakov. Zapleti zaradi NSAR predstavljajo 15. najpogostejši vzrok umrljivosti (1,2).

Številne klinične raziskave so pokazale, da se pri 15–30 % bolnikov, ki jemljejo NSAR dalj časa, razvijejo erozije, želodčna in dvanajstnikova razjeda. Vendar se le pri 0,1–2 % bolnikov pojavijo resni zapleti peptične razjede, kot so perforacija, obstrukcija ali krvavitve.

Patogeneza škodljivega delovanja NSAR na prebavila

NSAR povzročajo različne okvare sluznice želodca in dvanajstnika, tankega in širokega črevesa in jeter. V tankem črevesu zaradi neposrednega toksičnega učinka na enterocite lahko povzročijo anemijo zaradi pomankanja železa, razjede, krvavitve, in zožitve. Upočasnijo tudi regeneracijo enterocitov zaradi zmanjšane sinteze prostaglandinov (3).



Slika 1. Patogeneza škodljivega delovanja NSAR na želodčno sluznico

Na želodčno sluznico vplivajo lokalno ali sistemsko. Kot blage kisline, ki v znotrajceličnem okolju disociirajo in zvišajo prepustnost ter znižajo sintezo bikarbonata in zaščitnega mukusa, lahko neposredno ali posredno okvarijo celice želodčne sluznice. Pomembnejši je posredni, sistemski učinek, ki je posledica zaviranja nastanka prostaglandinov E, kar vodi v zmanjšanje količine mukusa ter bikarbonatov, ki so pomembni za zaščito želodčne sluznice. Tako je sluznica bolj izpostavljena škodljivim vplivom želodčne kisline in pepsina (4) (*Slika 1*). Sistemski učinki NSAR so neodvisni od tega, na kakšen način vstopijo v telo, bodisi kot kapsule z gastrorezistentno oblogo ali kot rektalne svečke.

NSAR delimo glede na inhibicijo encima ciklooksigenaze, ki je ključna za sintezo prostaglandinov, prostaciklinov in tromboksanov, na selektivne in neselektivne ciklooksigenazne inhibitorje (5). Selektivni NSAR so kompetitivni inhibitorji inducibilne oblike ciklooksigenaze COX-2. Neselektivni NSAR so kompetitivni inhibitorji konstitutivno izražene ciklooksigenaze COX-1 (*Tabela 1*).

Tabela 1. Razdelitev NSAR glede na inhibicijo encima ciklooksigenaze COX-1/COX-2

Neselektivni NSAR
Derivati salicilne kisline (aspirin, natrijev salicilat, salsalat, diflunisal, sulfasalazin, olsalazin)
Derivati indolocetne in indenocetne kisline (indometacin, sulindak)
Derivati heteroarilocetne kisline (tolmetin, diklofenak, ketorolak)
Alkanoni (nabumetanon)
Derivati arilpropionske kisline (ibuprofen, naproksen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, oksaprozin)
Derivati antranilne kisline t.i. fenamati (mefenamilna, meklofenamilna kislina)
Derivati enolne kisline (piroksikam, meloksikam)
Ponekod se med NSAR prištevajo tudi derivati para-aminofenola
Selektivni NSAR
Derivat indolocetne kisline (etodolak)
Sulfoanilidi (nimesulid)
Diaril substituirani furanoni (rofekoksib)
Diaril substituirani pirazoli (celekoksib)

Klinični znaki in dejavniki tveganja za nastanek resnih zapletov v zgornji prebavilih

Klinični znaki škodljivega vpliva NSAR na zgornjih prebavilih so posledica manjše zaščite želodčne sluznice in nespremenjenega izločanja želodčne kisline, ki okvari želodčno sluznico. Dispepsija, bolečina v trebuhu in zgaga so najpogostejši simptomi, ki se pojavijo pri 40 % ljudi, ki jemljejo NSAR. Erozijske, duodenalne in želodčne razjede nastanejo pri 15 do 30 % bolnikov, ki jemljejo NSAR, vendar je večina razjed in erozij asimptomatičnih. Resni zapleti, kot so perforacija, krvavitev, obstrukcija (PUB), nastanejo pri 0,1 do 2 % bolnikov. Splošna umrljivost zaradi škodljivih vplivov NSAR na prebavila je 1 do 2 %, pri bolnikih s PUB pa 10 do 20 %.

Številne prospektivne klinične raziskave so pokazale, da na nastanek ulkusne bolezni in PUB pri bolnikih, ki jemljejo NSAR, vplivajo številni dejavniki, ki so prikazani v *Tabeli 2* (1,5).

Tabela 2. Dejavniki tveganja za nastanek resnih zapletov v zgornjih prebavilih pri zdravljenju z NSAR

• Starost nad 60 let (linearno povečanje tveganja)
• Predhodna ulkusna bolezen
• Sočasna uporaba kortikosteroidnih zdravil
• Visoki odmerki NSAR ali uporaba več NSAR
• Sočasna uporaba antikoagulantnih zdravil
• Resna sistemska bolezen
• Okužba z bakterijo <i>Helikobakter pylori</i>
• Alkohol
• Kajenje
• Zdravila

Zdravljenje

Zdravljenje peptične razjede dvanajstnika in želodca pri bolnikih, ki jemljejo NSAR

Zmanjšanje izločanja želodčne kisline je pomembno za zdravljenje in preprečevanje neželenih učinkov NSAR na sluznico prebavil. Seveda mora bolnik s krvavečo peptično razjedo najprej prenehati jemati NSAR.

Razjede na želodcu in dvanajstniku, ki so posledica jemanja NSAR, zdravimo z zaviralci protonске črpalke (ZPČ). Dve prospektivni klinični raziskavi Omnium (935 bolnikov) in Astronaut (541 bolnikov) sta pokazali, da je zdravljenje z ZPČ (omeprazolom) učinkovitejše kot zdravljenje z misoprostolom ali z blokatorji H₂ receptorjev (ranitidinom). Raziskavi sta tudi pokazali, da je zdravljenje enako učinkovito, če je dnevni odmerek omeprazola 20 ali 40 mg. Prav tako niso ugotovili statistično pomembnih razlik v zdravljenju razjed, povzročenih z NSAR, če so bolniki prejeli omeprazol v enakem odmerku štiri ali osem tednov (6,7). Glede na rezultate teh raziskav je leta 2001 multidisciplinarna ekspertna skupina pri bolnikih s peptično razjedo dvanajstnika ali želodca zaradi jemanja NSAR priporočila 4-tedensko zdravljenje z omeprazolom v enkratnem dnevnem odmerku po 20 mg (8).

Dve prospektivni klinični raziskavi, NASA1, SPACE1, v kateri je bilo vključenih 794 in 848 bolnikov z dispepsijo in neerozivnim ezofagitisom, sta pokazali, da ZPČ esomeprazol v dnevnem odmerku 20 mg 4 tedne izboljša simptome in pomembno izboljša kakovost življenja bolnikov, ki jemljejo COX-1, COX-2 inhibitorje in aspirin (9).

Preprečevanje škodljivih vplivov NSAR na zgornjih prebavilih

Bolniki, ki jemljejo NSAR, imajo 4-krat večje tveganje za nastanek peptične razjede želodca in dvanajstnika. Tveganje se poveča s sočasnim jemanjem aspirina in višanjem odmerka in pri bolnikih z nevarnostnimi dejavniki. Meta analiza ni pokazala bistvenih razlik v učinkovitosti posameznih NSAR. Pokazala pa je velike razlike med NSAR v toksičnosti za prebavila in da zvišanje dnevnega odmerka znatno poveča neželene učinke, a le malo poveča učinkovitost. Najbolj toksični za prebavila so piroksikam, diklofenak, naproksen in ketoprofen, varnejši pa so ibuprofen, entodolak in nabumeton (10).

S smotrno uporabo NSAR oziroma z zamenjavo NSAR s paracetamolom ali drugimi analgetiki lahko zmanjšamo ali preprečimo škodljive vplive NSAR na prebavila. Selektivni NSAR, inhibitorji COX-2, imajo manj škodljivih učinkov na prebavila, vendar povzroči dolgotrajno jemanje večje tveganje za kardiova-

skularne bolezni. Glede na rezultate prospektivnih kliničnih raziskav VIGOR, APPROV in APC sta bila rofekoksib in valdekoksib že umaknjena s trga, celekoksib pa bo, po predvidevanjih, umaknjen v najkrajšem času (11).

Prospektivne klinične raziskave so pokazale, da imajo bolniki ob dolgotrajnem jemanju klopidogrela mnogo manj krvavitev iz zgornjih prebavil kot ob jemanju aspirina. Novejša prospektivna klinična raziskava, v katero je bilo vključenih 320 bolnikov z visokim tveganjem, je pokazala, da imajo bolniki, ki so ob aspirinu dnevno jemali 40 mg esomeprazola, statistično pomembno manj krvavitev iz zgornjih prebavil kot bolniki, ki so jemali klopidogrel (12). Zato bolnikom, ki trajno jemljejo aspirin in so krvaveli iz peptične razjede dvanajstnika ali želodca, priporočamo preventivno jemanje ZPČ. Pri takih bolnikih zamenjava aspirina za klopidogrel ni smiselna, kombinacija klopidogrela in ZPČ pa je neracionalna.

Zaradi velikega števila zapletov, tudi smrtnih, ki jih povzročajo NSAR, je smiselno profilaktično zdravljenje z ZPČ, predvsem pri bolj ogroženih bolnikih. Bolj ogroženi so bolniki, pri katerih je pričakovano tveganje za PUB večje od 0,1 %.

a) skupina bolnikov z nizkim tveganjem

Pri mlajših bolnikih, ki nikoli niso imeli težav z želodcem ali razjed in nimajo nobenega od dejavnikov tveganja za nastanek PUB (*Tabela 2*), je tveganje za PUB manjše od 0,1 %. Pri takih bolnikih se priporoča racionalna uporaba NSAR, predvsem tistih z nizkim ulcerogenim potencialom, monoterapija in nizki odmerki. Tveganje za škodljive učinke poveča sočasno jemanje več NSAR ali aspirina. Bolnikom brez simptomov preventivno ne predpisujemo ZPČ (8,13).

b) skupina bolnikov s srednjim tveganjem

V to skupino uvrščamo bolnike, ki jemljejo NSAR in imajo enega ali dva dejavnika tveganja za nastanek PUB; sočasno jemanje kortikosteroidov, antikoagulantov, starost večja od 65 let, kardiovaskularne bolezni, okužba z bakterijo *Helikobakter pylori*, sočasno jemanje aspirina itd. V tej skupini je tveganje za PUB med 0,1 in 2 %. Takim bolnikom se ob racionalni uporabi NSAR priporoča preventivno jemanje ZPČ, npr. omeprazol 20 mg/dan, esomeprazol 20 mg/dan, pantoprozol 20 mg/dan in lansoprazol 30 mg/dan (8,13). Izkoreninjanje okužbe z bakterijo *Helikobakter pylori* pri bolnikih z dolgotrajnim jemanjem NSAR zmanjša nevarnost za PUB, vendar je tudi po izkoreninjanju še vedno potrebno preventivno zdravljenje z ZPČ (14).

c) skupina bolnikov z visokim tveganjem

V to skupino uvrščamo bolnike, ki jemljejo NSAR in so že imeli PUB, oziroma imajo tri ali več dejavnikov tveganja za nastanek PUB; starost nad 60 let, predhodna ulkusna bolezen oz. krvavitev iz ulkusa, sočasna uporaba kortikosteroidnih zdravil, visoki odmerki NSAR ali uporaba več NSAR in aspirina, sočasna uporaba antikoagulantnih zdravil, resna sistemska bolezen, okužba z bakterijo *Helikobakter pylori*, uživanje alkohola in kajenje cigaret. V tej skupini je tveganje za PUB 2 % ali več. Takim bolnikom ne priporočamo jemanja NSAR. Pri indikaciji za jemanje NSAR in/ali aspirina se priporoča izkoreniniti morebitno okužbo z bakterijo *Helikobakter pylori* in preventivno jemanje ZPČ, npr. omeprazol 20 mg/dan, esomeprazol 20 mg/dan, pantoprozol 20 mg/dan in lansoprazol 30 mg/dan. Pri tej skupini bolnikov je potreben stalni nadzor, saj se kljub zaščiti lahko razvije PUB (8,13,14).

Zaključek

NSAR so med najpogosteje uporabljanimi zdravili, katerih uporaba stalno narašča. Zaradi staranja prebivalstva, komorbidnosti in sočasnega jemanja zdravil je vse več bolnikov z visokim tveganjem za nastanek peptične razjede želodca in dvanajstnika ter PUB. Priporočamo racionalno uporabo NSAR, predvsem tistih z nizkim ulcerogenim potencialom, monoterapijo in zdravljenje z nizkimi odmerki. Sočasno jemanje več NSAR ali aspirina poveča tveganje za škodljive učinke. Dolgotrajnega zdravljenja s selektivnimi NSAR, inhibitorji COX-2, ne priporočamo zaradi njihovega škodljivega učinka na srce in ožilje. Zmanjšanje izločanja želodčne kisline z ZPČ je pomembno za zdravljenje in preprečevanje učinkov NSAR in aspirina na sluznico želodca in dvanajstnika.

LITERATURA

1. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *NEJM* 1999; 340: 1888–99.
2. Fürst J, Samaluk V. Predpisovanje protivnetnih in protibolečinskih zdravil v Sloveniji v letu 1999. *Racionalna farmakoterapija* 2000; 5: 20–2.
3. Abramson S, Weissmann G. The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1–9.
4. Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodriges LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2093–9.
5. Morrow JD, Roberts LJ. Autacoids; drug therapy of inflammation. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman A, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 2001; 663–753.
6. Hawkey C, Karrasch J, Szczepanski L et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *NEJM* 1998; 338: 727–34.
7. Yeomans N, Tulassay Z, Juhasz L et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *NEJM* 1998; 338: 719–26.
8. The Sardinia Multidisciplinary Expert Statement. The management of NSAID-associated GI toxicity. *Am J Med* 2001; 110: 79–100S.
9. Hawkey C, Talley NJ, Yeomans ND et al. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal antiinflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1028–36.
10. Schoenfeld P, Kimmey MB, Scheiman J et al. Review article: nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal complications-guidelines for prevention and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1273–85.
11. Drazen JM. COX-2 inhibitors-A lesson in unexpected problems. *NEJM* 2005; 352: 11–12.
12. Chan FK, Ching JY, Hung LC et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *NEJM* 2005; 352: 238–44.
13. Scheiman JM, Cryer B. eds. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal damage and the role of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther symp ser* 2005; 1: 1–32.
14. Malfertheiner P, O'Morain C, Megraud F. Maastricht -3 guidelines for helicobacter pylory infection. UEGW, Copenhagen 2005 (GUT in press).