

Dr. Gál István, Dr. G. Kiss Gyula
 Kenézy Gyula Kórház, II. sz. Belgyógyászati Osztály
 Debrecen

NSAID gastropathia

A krónikus fájdalom problémája minden 5. európai lakost érinti (1). Ennek hátterében a leggyakoribb okok az időskori osteoarthritis, rheumatoid arthritis, és hátfájás. Ezen kórképek legkézenfekvőbb therapiás megközelítését a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) jelentik, amelyeknek azonban tartós alkalmazás mellett súlyos mellékhatásaik lehetnek (felső- és alsó gastrointestinalis vérzések, akut veseelégtelenség, sőt pangásos szívelégtelenség).

Az Egyesült Királyságban elfogadott jelenlegi ajánlás (2) szerint tartós NSAID szedés esetén a következők a fő kockázati tényezők a gastrointestinalis komplikációkra (pl. vérzés) nézve:

- >65 éves életkor
- Gastroduodenalis ulcus, gastrointestinalis vérzés vagy gastroduodenalis perforatio az anamnesisben
- Olyan therapiás ágensek párhuzamos szedése, amelyek ismertén növelik a felső gastrointestinalis vérzés veszélyét (anticoagulánsok, aspirin, corticosteroidok)
- Súlyos kísérőbetegség (cardiovascularis-, renalis-, hepaticus betegség, illetve diabetes, hypertonia) fennállása
- Hosszú távú NSAID szedés szükségessége
- Az NSAID maximális ajánlott dózisban való szedése
- Fennálló *Helicobacter* infectio
- Alkohol abusus
- Erős dohányzás

McQuaid és mtsa nagy volumenű irodalmi áttekintésében 22 randomizált kontrollált tanulmányt elemzett, az alacsony dózisu (75-325 mg/nap) aspirin szedés abszolút és relatív rizikójának definiálása céljából (3). Az alacsony dózisu aspirin szedése a súlyos gastrointestinalis vérzés veszélyét jelentősen emelte (relatív rizikó= 2.07). Az aspirin szedése kapcsán a maior gastrointestinalis vérzés veszélyének évenkénti növekedése 0,12%. A tartós NSAID szedés mellett az endoscopiával észlelhető felső gastrointestinalis ulcusok incidenciája az életkorral gyakorlatilag lineárisan nő (4). Hernández-Díaz és mtsai tanulmánya szerint a tartós aspirin szedés kapcsán kialakuló felső gastrointestinalis komplikációk előfordulása évenként 5 extra eset/1000 beteg (amelyet természetesen egyéb önálló rizikófaktorok jelenléte befolyásol) (5).

Impresszív adat, hogy egy újabb olasz felmérés szerint a tartós NSAID szedők 68%-a rendelkezik legalább 1 rizikótényezővel a fentiek közül (6). Ennek jelentősége tovább hangsúlyozható újabb, a populáció NSAID szedésére vonatkozó amerikai adatok alapján. Steinman és mtsai (7) felmérése szerint a tartós NSAID szedő betegek – és főleg az idősebbek – körében a COX-2 inhibitorok bevezetése (1998) óta meredeken nőtt ezen gyógyszereket használók aránya. 2002-ben a COX-2 inhibitorok aránya a szedett NSAID-ok között 67% volt a 65 évnél idősebbek körében (ugyanakkor 33% a 18-44 éves, és 54% a 45-64 éves populációban. Sajnos a gyomorprotectív ágensek (PPI vagy misoprostol) felírása ezen betegek körében továbbra is alacsony arányú: míg 1998-ban 6.7%, 2002-ben is csak 8.2%. Egy másik nagy betegszámú tanulmány (8) szerint rheumatoid arthritises vagy osteoarthritises betegek körében a gyomorprotectív szerek használata 21-24% közötti az összes betegre nézve, illetve 35-40% a “high risk” (legalább 4 rizikófaktor emésztorendszeri ulcusbetegség vonatkozásában) betegcsoportban. Utóbbi tanulmányban végzett regressziós analízisek szerint a gastroprotectív szerek szedése a következő faktorokkal mutatott némi asszociációt: non-specifikus vagy COX-2 NSAID szedés, corticosteroid szedés, alacsony dózisu aspirin szedés, kísérő betegség, <65 éves életkor, jó egzisztenciális státusz, nem dohányzás, férfi nem. Mindazonáltal

és sajnálatosan, a gyomorprotectív szerek felírásának legfőbb determinánsa továbbra is a kezelőorvos individuális receptúrasi attitűdje.

Az újabb generációs COX-2 inhibitorok kifejlesztése abban a reményben történt, hogy megtartott hatásosság mellett a gastrointestinalis mellékhatások gyakorisága csökken. Nagy randomizált tanulmányok szerint a coxibok esetében szignifikánsan ritkábbak a felső gastrointestinalis vérzések, a tüneteket okozó vagy tünetmentes ulcusok és az anaemia. Goldstein és mtsai felmérésében 20 mg valdecoxibot, 500 mg naproxent és placebot szedő betegeket hasonlított össze a gyógyszerszedés kezdetétől vontakoztatott 7. napon. A valdecoxibot és a placebot szedő csoportban a gastroduodenalis ulcusok előfordulása 1.6% és 1.7% volt, míg a naproxent szedő csoportban ez az arány 22.0%; $P < 0.001$ (nota bene: 1 hetes NSAID kezelés!). A valdecoxib és a placebo csoport eredményei között nem volt szignifikáns különbség. Az eredmények a *Helicobacter pylori* statustól is függetlennek látszanak (9). Egyéb újabb analgeticus ágensek közé tartoznak az ún. cyclooxygenase-inhibitor nitrogén oxid donorok (CINOD). Ezen szerek AZD3582 jelű képviselője 12 napos kezelés során szintén szignifikánsan kevesebb gastroduodenalis laesiot okoz, mint a klasszikus NSAID naproxen (10).

A tartós COX-2 szedéshez potenciálisan társuló mellékhatások (cardiorenalis, vascularis complicatiók, pl. myocardialis infarctus, stroke, illetve renalis dysfunctio, sőt veseelégtelenség, thromboticus események), valamint ezen ágensek magas költsége (számítások szerint csak az USA-ban a COX-2 inhibitorok felírása évi kb. 3 milliárd dollár értékben történik!) némileg beárnyékolják a gastrointestinalis mellékhatások terén szerzett kedvező tapasztalatokat. A COX-2 inhibitorok mellékhatás-profiljával kapcsolatos megfontolások miatt újabban ismét a non-szelektív NSAID + PPI kombinációk alkalmazása látszik előtérbe kerülni. Igazolást nyert, hogy non-szelektív NSAID-ok (pl. naproxen) PPI-vel való kombinációja az NSAID gastropathia prevenciójában a COX-2 inhibitorokhoz (pl. celecoxib) hasonlítható, ugyanakkor azoknál költséghatékonyabb. Az NSAID + PPI kombinációra intoleráns vagy nem reagáló betegek esetében a COX-2 inhibitorok alkalmazása a legkisebb effectív dózisban és a lehető legrövidebb ideig alkalmazva ajánlható. Az alacsony dózisú COX-2 inhibitor + PPI alkalmazásának elonyei egyelőre még bizonyításra várnak (11). Krónikus fájdalomcsillapítás terén a gastrointestinalis rizikófaktorokkal bíró, de cardiovascularisan nem érintett betegek esetében a coxib vagy NSAID + PPI vagy misoprostol tűnik ésszerű választásnak. Ulcuszvérzéssel terhelt anamnesis esetén coxib + PPI therapia választandó (12), a *Helicobacter pylori* status kivizsgálása után, mert a *Helicobacter infectio* jelenléte önálló rizikófaktor lehet tartós NSAID szedés esetén. A baktérium jelenlétében csökken a nyálkahártya-protectív tulajdonságokkal bíró ún. secretoros leukocyt proteáz inhibitor mennyisége a gyomormucosában (13). Ugyanakkor a klinikai megfigyelések vonatkozásában a tartós NSAID szedéskor jelenlevő *Helicobacter infectio* jelentősége és az eradicatio szükségessége meglehetősen ellentmondásos (14). Egyes adatok szerint az NSAID indukálta gyomorlaesiok gyógyulását nem befolyásolja a baktérium eradicatioja. Sőt, *Helicobacter* fertőzésben nőhet a COX-2 expresszió és ezáltal a gyomorprotectív prostaglandin szintézise, amely végső soron akár segítheti is a fekélygyógyulást (14).

A NSAID-ok felső gastrointestinumot érintő mellékhatásainak ellensúlyozására kínálkozó lehetőségek közül a legkézenfekvőbbek a protonpumpa inhibitorok (PPI), H₂ receptor antagonisták (H₂A), illetve esetleg a histamin antagonisták vagy a misoprostol. Utóbbi használatának alapja a koncepció, mely szerint a NSAID-ok a gyomorprotectív prostaglandinok szintézisével interferálnak. A tartós NSAID szedés következménye végső soron a gyomormucosa integritásának romlása, amely a nyálkahártya permeabilitás növekedéséhez vezet. Ez a jelenség, illetve a protonpumpa inhibitorok protectív szerepe szukróz permeabilitási teszttel megbízhatóan kimutatható (15). Újabb megfigyelések szerint az NSAID-ok (pl. az indomethacin) az epe összetételében is változásokat okoznak (a non-phospholipid-asszociált epesavak mennyiségét növelik), ezáltal az epe cytotoxicitását és a mucosalis laesiok kialakulásának veszélyét fokozva (16).

A fentebb felsorolt gyomorprotectív szerek hatásossága eltérő hatásmechanizmusuk miatt nyilvánvalóan különböző. Yeomans és mtsai újabb tanulmánya szerint H₂ receptor blokkerek hatásossága például egyértelműen elmarad a PPI ágensekéhez az NSAID-indukálta felső gastrointestinalis laesiok

gyógyulási arányának tekintetében (8 hetes gyógyulási arány omeprazol esetében 87% vs. 64% rantidin esetében) (17).

A gyomorprotectív szerek közül a PPI-ok hatásmechanizmusával kapcsolatban már korábban is felmerült, hogy az nem vagy nemcsak a savtermelés csökkentésével függ össze. Egy újabb tanulmány szerint az omeprazole és a lansoprazole is védheti a humán gyomor epithelialis és endothelialis sejtjeit az oxidatív stressz ellen. PPI jelenlétében ugyanis a gyomormucosa sejteiben erős haem oxidáz enzimindukció, illetve az enzim mRNS-ének fokozott expressziója észlelhető. COX-inhibitorok nem befolyásolják a PPI-ok ezen sejtszintű hatását. Következésképp a haem oxidáz indukció eredményezte antioxidáns potenciál megmagyarázhatja a PPI-ok savcsökkentéstől független gastroprotectív hatását, főleg NSAID gastropathiában (18).

A fentiekben az NSAID gastropathia legújabb tudományos-klinikai vonatkozásai kerültek tárgyalásra, azonban nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy az NSAID enteropathia jelentősége egyre nagyobb hangsúlyt kap a hasonló aetológiájú gastropathiával szemben (19). Kevésbé közzismert, hogy a rövid- illetve hosszú távú NSAID szedés okozta vékonybél károsodás gyakoribb, mint az NSAID gastropathia. Mitöbb, az NSAID enteropathia gyakran vérzéssel vagy proteinvesztéssel komplikálódik. Az NSAID enteropathia diagnózisában nagy segítséget jelenthet a capsulás enteroscopia.

Irodalom:

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D.: Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10:287-333.
2. http://www.prodigy.nhs.uk/nonsteroidal_anti_inflammatory_drugs_nsaid
3. McQuaid KR, Laine L.: Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med.* 2006;119: 624-38.
4. Boers M, Tangelder MJ, van Ingen H, Fort JG, Goldstein JL.: The rate of nsaid-induced endoscopic ulcers increases linearly, but not exponentially with age: a pooled analysis of 12 randomized trials. *Ann Rheum Dis.* 2006 Aug 3; (Epub ahead of print)
5. Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA.: Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Med.* 2006; 4:22.
6. Silvani MC, Motola D, Poluzzi E, Bottoni A, De Ponti F, Vaccheri A, Montanaro N.: Gastro-intestinal problems and concomitant medication in NSAID users: additional findings from a questionnaire-based survey in Italy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62: 235-41.
7. Steinman MA, McQuaid KR, Covinsky KE.: Age and rising rates of cyclooxygenase-2 inhibitor use. Results from a national survey. *J Gen Intern Med.* 2006; 21: 245-50.
8. Garcia EB, Michaud K, Wolfe F.: Gastrointestinal prophylactic therapy among patients with arthritis treated by rheumatology specialists. *J Rheumatol.* 2006; 33: 779-84.
9. Goldstein JL, Aisenberg J, Lanza F, Schwartz H, Sands GH, Berger MF, Pan S.: A multicenter, randomized, double-blind, active-comparator, placebo-controlled, parallel-group comparison of the incidence of endoscopic gastric and duodenal ulcer rates with valdecoxib or naproxen in healthy subjects aged 65 to 75 years. *Clin Ther.* 2006; 28: 340-51.
10. Wilder-Smith CH, Jonzon B, Fornstedt-Wallin B, Hedman A, Karlsson P.: Dose-effect comparisons of the CINOD AZD3582 and naproxen on upper gastrointestinal tract mucosal injury in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41: 264-73.
11. Chen JT, Pucino F, Resman-Targoff BH.: Celecoxib versus a non-selective NSAID plus proton-pump inhibitor: what are the considerations?. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2006; 20: 11-32.
12. Lanas A.: Prevention and treatment of NSAID-induced gastroduodenal injury. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2006; 9: 147-56.
13. Wex T, Ye S, Treiber G, Vieth M, Roessner A, Malfertheiner P.: *Helicobacter pylori* infection, but not

- low-dose aspirin, results in a local reduction of the secretory leukocyte protease inhibitor in gastro duodenal mucosa. *Helicobacter*. 2006; 11: 31-8.
14. Ji KY, Hu FL.: Interaction or relationship between *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs in upper gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 3789-92.
 15. Maino M, Mantovani N, Merli R, Cavestro GM, Leandro G, Cavallaro LG, Corrente V, Iori V, Pilotto A, Franze A, Di Mario F.: Effects of chronic therapy with non-steroidal antiinflammatory drugs on gastric permeability of sucrose: a study on 71 patients with rheumatoid arthritis. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 5017-20.
 16. Petruzzelli M, Moschetta A, Renooij W, de Smet MB, Palasciano G, Portincasa P, van Erpecum KJ.: Indomethacin enhances bile salt detergent activity: relevance for NSAIDs-induced gastrointestinal mucosal injury. *Dig Dis Sci*. 2006; 51: 766-74.
 17. Yeomans ND, Svedberg LE, Naesdal J.: Is ranitidine therapy sufficient for healing peptic ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use? *Int J Clin Pract*. 2006; 60: 1401-7.
 18. Becker JC, Grosser N, Waltke C, Schulz S, Erdmann K, Domschke W, Schroder H, Pohle T.: Beyond gastric acid reduction: proton pump inhibitors induce heme oxygenase-1 in gastric and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 345: 1014-21.
 19. Adebayo D, Bjarnason I.: Is non-steroidal anti-inflammaory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? *Postgrad Med J*. 2006; 82: 186-91.