

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

NSAID gastropathia

A nyugati világ öregedő társadalmaiban egyre komolyabb problémát jelentenek a mozgásszervi betegségek. Európában a krónikus fájdalom problémája minden 5. lakost érinti. Ezen kórképek legkészenfekvőbb terápiás megközelítését a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) jelentik, amelyeknek azonban tartós alkalmazás mellett súlyos – gyakran a felső gastrointestinalis traktust érintő – mellékhatásaik lehetnek. Tartós NSAID szedés mellett pl. a gyomorfekély kialakulásának előfordulása 5-20%. A gyomorfekélyes betegek kezelésével kapcsolatos költségek az Egyesült Államokban évi 10 milliárd dollárt tesznek ki (**Ramakrishnan**).

A krónikus NSAID szedés klasszikus példái az orthopediai betegségekben szenvedő személyek. Egy kb. 2000 beteget bevonó japán tanulmányban ezen betegek 25%-a tapasztalt valamilyen gastrointestinalis mellékhatást NSAID szedés kapcsán. A betegek 19%-ában lehetett valamilyen mucosalis laesiot találni gastroscopia során, s 2%-ukban definitív ulcus alakult ki. A mellékhatások többségét 50 év feletti betegekben észlelték (Uchio).

A fejlett világban *Helicobacter* fertőzöttség csökkenésével a NSAID-ok gastrointestinalis betegségeket kiváltó szerepe relatíve megnőtt. Alacsony dosisú aspirint szedő betegek körében a felső gastrointestinalis ulcusok előfordulása 10-40% is lehet, s a krónikus aspirinszedés a felső gastrointestinalis vérzések valószínűségét 2-szeresre emeli. Nem-aspirin NSAID krónikus szedése esetén az ulcusok kialakulásának valószínűsége 20% körüli, míg a felső gastrointestinalis vérzések esélye 4-6-szorosra is nőhet (**Yamagata**).

NSAID aktuális szedésekor a felső gastrointestinalis komplikációk relatív rizikója 3.7 (95% CI: 3.1-4.3), míg ez az érték coxibok szedése esetén 2.6 (95% CI: 1.9-3.6). A gyógyszer napi adagja szintén a rizikó prediktora mind NSAID-ok, mind coxibok esetén. Ugyanakkor a lassú hatóanyag felszabadulású (slow release) NSAID készítmények fokozott veszélyt jelentenek. Az eredményekből egyértelmű, hogy a coxibok kedvezőbb gastrointestinalis mellékhatással bírnak, azonban fontos tudni, hogy ez a coxib típusától, a COX-2 szelektivitásától, és az alkalmazott dózistól is nagyban függ. Aspirin együttes szedése esetén a coxibok kedvező mellékhatásspectruma nem érvényesül (**García Rodríguez**).

Egy újabb, 40 – szív-műtéten átesett betegekkel foglalkozó – tanulmányt bevonó metaanalízis adatai szerint azokban a betegekben, akiknek nincsen gyomor- vagy duodenalis ulcus az anamnesisében, a clopidogrel kevesebb gastrointestinalis komplikációt okoz, mint az aspirin. Ugyanakkor ulcusos anamnesisű betegekben a clopidogrel önmagában nem eléggé biztonságos, s így protonpumpa gátlókkal kell együtt adni (**Ziegelin**).

Az utóbbi időkben a krónikus NSAID szedő (rheumatoid arthritises) betegeken a gastrointestinalis komplikációk száma egyértelműen csökken. Ezt az Egyesült Államokban, illetve Európában is meg lehet figyelni. A jelenség hátterében a gyomorprotectiv szerek felírási szokásainak jó irányban történő változása, illetve a terápiás irányelvek egyre szigorúbb betartása áll; amint erről egy nagyobb, prospektív holland tanulmány is beszámol (**Steen**).

Egy másik holland tanulmány, hasonlóan az előbbihez, a gastroprotectiv ágensek fontosságát hangsúlyozza a NSAID-indulálta gastrointestinalis laesiók kialakulásának megelőzésében. van Soest és mtsai 1996 és 2005 közötti időszakban dolgozták fel regressziós analízissel a krónikus NSAID szedő betegek gyógyszer-szedési szokásait. Azt találták, hogy a gyomorprotectiv szerek szedésének elhanyagolása a komplikációk számának feltűnő növekedésével járt: 10% csökkenés a gyomorprotectiv szerek szedési hajlandóságában 16% emelkedéssel járt a gastrointestinalis komplikációk vonatkozásában (**van Soest**).

A gyomorprotectiv szerek közül a H2 blokkerek megítélése a krónikus NSAID szedés szempontjából ellentmondásos. Egy japán tanulmány szerint a hagyományos dózisú H2 blokkolók kiváló gyomormucosa protekciót jelentenek tartós NSAID szedés esetén (**Kamada**). Egy másik japán tanulmány szintén a H2 blokkerek gyomorprotekcióra való használhatóságát hangsúlyozza, krónikus NSAID szedés esetén. A famotidin a rebamipidnél hatásosabb gyomormucosa védelmet nyújt NSAID szedő betegek endoscoppal észlelt gyomorlaesioinak vonatkozásában (**Yamao**).

Ray és mtsai nagy, több, mint 360.000 (!) betegévet feldolgozó tanulmányának következtetése, hogy a konvencionális NSAID-ok protonpumpa gátlókkal történő felírása hasonlóan hatékony védelmet nyújt a gastrointestinalis komplikációk megelőzésében, mint a coxibok szedése. Ennek ismeretében költséghatékonysági számítások még egyértelműbbé tehetik a NSAID szedő betegek terápiás irányelveit (**Ray**).

Egy másik nagy, 2000-2004 közötti időszakra kiterjedő eset-kontroll tanulmány szerint a diclofenac önmagában (protonpumpa gátló – PPI – nélküli) felírása és szedése a gyomorfekély miatti hospitalizáció rizikóját többszörösré növeli (odds ratio 2.4 [95%CI 1.94, 3.05]). PPI párhuzamos szedése esetén a kockázat jelentősen csökkenthető (odds ratio 1.3 [95% CI 0.7, 2.3]). Regressziós modell használatával a szerzők azt találták, hogy a PPI párhuzamos szedése a gastrointestinalis komplikációk kockázatának 60%-os csökkenését eredményezi (**Höer**).

A már ismert gyomorprotectiv szereken túl egyéb, intenzív kutatás tárgyát képező ágensek is ígéretes lehetőséget jelentenek a NSAID gastropathia megelőzésében. A geranylgeranylacetone a gyomormucosa NSAID-okkal szembeni védelmét mucosalis hősokk proteinek (főleg a Hsp70) expressziójának fokozásán keresztül éri el. Ez a védő hatás humán gyomormucosa esetében is demonstrálható (**Yanaka**).

A NSAID gastropathia patomechanizmusának ismerete újabb generációs gyulladáscsökkentők kifejlesztését teheti lehetővé.

Egyelőre állatmodellekben sikerült azonosítani, hogy a NSAID gastropathia során fellépő mucosa laesiók esetében a prosztaglandin E receptor EP3 altípusa, illetve a prostacyclin IP receptor protectiv szereppel bír (**Nishio**).

A genetikai vonatkozások közül említésre méltó, hogy a COX-1 gén genetikai polimorfizmusa a NSAID típusú ágensekkel kapcsolatos mellékhatásokat, illetve fekélyprevalenciát nagyban befolyásolja. A legmarkánsabb polimorfizmusoknak jelenleg a A-842G és a T-1676C tűnnek (**Arisawa**).

Ugyanakkor, egy japán tanulmány szerint a -1676T allél (a COX-1 gén promotor szakaszán) mellett még a *Helicobacter infectio* és a férfi nem jelentenek szignifikáns rizikófaktorokat a NSAID-indukált ulcus kialakulása szempontjából (Arisawa). Ezen tanulmány egyes eredményeinek némileg ellentmondani látszik de Leest és mtsainak megfigyelése, miszerint a *Helicobacter pylori* eradikatioja tartós NSAID kezelésben részesülő betegek esetében *nem csökkenti* szignifikánsan a gastrointestinalis komplikációk (ulcus, erosiók, dyspepsia) előfordulási gyakoriságát (**de Leest**).

A NSAID indukált gyomorártalmak kialakulásában ugyanakkor egyéb, gyógyszerek lebontásában alapvető celluláris enzimrendszereket determináló genetikai faktorok is fontosak. A cytochrom P450 genetikai polimorfizmusa (2C9) jelentős ulcusvérzési rizikót jelent (CYP2C9*1/*1 allélhordozók vs. kontroll: 34.6% vs 5.8%; $P < .001$; odds ratio 12.9). A CYP2C9*3 allélhez társuló rizikó is jelentős (OR: 7.3). A krónikus NSAID szedő betegek genetikai szűrésének szükségessége a fentiek alapján felmerül (**Pilotto**).

Genetikai faktorokon kívül – nem meglepő módon – alimentációs tényezők is befolyással lehetnek az NSAID okozta gyomormucosa laesiók kialakulására. Jansson és mtsai állatkísérletes eredményei alapján a mindennapos táplálékainkban (főleg zöldségek) is megtalálható nitrátok gyomorprotectiv szereppel bírhatnak. Az elfogyasztott nitrátok a nyálban koncentrálnak, a szájüreg baktériumflórája pedig nitráttá redukálja azokat. A nitrátokban gazdag nyál a gyomormucosa microcirculációját és a mucusképződést is javítja, nitrogén oxidok (pl. NO) savkatalizált képződésén keresztül. A nitrátok a NSAID (diclofenac) okozta gyulladásos aktivitást is csökkentik, amelyet a mucosalis myeloperoxidáz csökkent aktivitása, és az indukáló NO-szintetáz expressziója is jelez. A fentiek alapján felmerül a

nitrátgazdag étrend szerepe a NSAID indukálta gyomorlaesiók kezelésének szupportációjában (**Jansson**). Újabb – szintén állatmodelles – kutatások szerint a COX-2 inhibitorok is (endothelin mediált módon) nitrogén oxid felszabadulás útján fejtik ki gastroprotectív hatásukat (**Murat**).

Megfigyelések szerint egyéb fiziológiai mechanizmusok is részt vehetnek a nitrogén oxid (NO)-mediált gyomormucosa protectioban. Egy igen érdekes – korábbi dogmákkal szembehelyezkedő tanulmány jelent meg az endogen kortikoszteroidok esetleges gastroprotectív szerepéről NSAID indukálta gyomormucosa laesiók esetén. A közlemény arról számol be, hogy az NSAID expositio okozta stressz kapcsán felszabaduló kortikoszteroidok a prosztaglandinokhoz, nitrogén oxidhoz (NO), illetve kapszaicin-szenzitív afferens neuronokhoz hasonlóan nyálkahártya védő hatást fejthetnek ki. A teória szerint a glükokortikoidok a mucosalis vérkeringés és a mucussecretio fokozásán, valamint a gyomor-motilitás és a vasularis permeabilitás csökkentésén keresztül fejtik ki protectív hatásukat. A közleményben vázoltak alapján lehetséges, hogy a kortikoszteroidok gyomormucosával kapcsolatos (kór)életteni hatásaival kapcsolatos ismereteink revisiora szorulnak (**Filaterova**).

A NSAID-ok mellékhatásainak csökkentése részben újabb generációs, szelektívebb hatóanyagok, részben a gyógyszerfelszívódás befolyásolása révén érhető el.

Walker és mtsai nagy, 340 tanulmányt feldolgozó metaanalízise szerint a bélben oldódó aspirinszármazékok klinikai előnye a konvencionális aspirinekkel szemben sajnos nem egyértelmű, a gastrointestinalis vérzés vagy fekélyek előfordulása, mint végpontok szempontjából (**Walker**).

Újabb lehetőséget jelent nitrogén oxid (NO)-felszabadulást okozó NSAID-ok kifejlesztése. Ezek szedésével kapcsolatos komplikációk aránya a protektív hatások miatt elmarad a hagyományos NSAID-oknál megfigyelttől. Legújabban, a NSAID-ok (és egyéb gyógyszerek) hidrogénszulfid felszabadulást okozó származékainak kifejlesztése zajlik. Ennek alapja a H₂S gyulladáscsökkentő és fájdalomcsökkentő hatása. A hidrogénszulfid felszabadulást okozó NSAID származékok várhatóan elenyésző gyomormucosa károsodást okoznak, parallel gyulladáscsökkentő hatásukon keresztül (**Wallace**).

Krónikus mozgásszervi betegségek esetén a tartós NSAID szedés nehezen elkerülhető. Rheumatoid arthritises betegekben, cardiovascularis társbetegség fennállása esetén az aspirinszedés külön kockázatot jelent. Ezen betegcsoportban a gyomorprotectio különösen fontos. Goldstein és mtsai tanulmánya alapján a kisdózisú aspirin mellé szedett coxib (celecoxib) mellett hasonló ulcus-prevalenciával számolhatunk, mint az aspirin mellé szedett klasszikus NSAID (naproxen) + PPI (lansoprasol) esetén (**Goldstein**).

Egy nagy, 34701 arthritises beteget bevonó tanulmányban az etoricoxib mellett kialakuló gastrointestinalis mellékhatások száma szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a diclofenacot szedő betegek körében (hazard ratio [HR] 0.69, 95% CI 0.57-0.83, p=0.0001). Az összes gastrointestinalis eseményen belül a nem szövődményes esetek száma is szignifikánsan alacsonyabb volt az etoricoxib csoportban (HR 0.57, 0.45-0.74; p<0.0001). Némileg meglepő módon azonban, a szövődményes esetek száma érdemben nem különbözött a coxibot és a diclofenac-ot szedő csoport között (HR 0.91, 0.67-1.24; p=0.561). A coxibokkal kapcsolatban megfigyelt kedvező mellékhatásprofil a konvencionális NSAID-ot szedő betegekben is fenntartható – PPI szedése esetén (**Laine**).

A tartós COX-2 szedéshez potenciálisan társuló mellékhatások (pl. cardiovascularis complicatiók), 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, a fentieket is figyelembe véve, újabban ismét a non-szelektív NSAID + PPI kombinációk alkalmazása látszik előtérbe kerülni.

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.

Maiden és mtsainak capsulás endoscopos megfigyelése alapján, tartós NSAID szedés esetén a betegek 62%-ában alakulnak ki vékonybél mucosa rendellenességek. A leggyakoribb eltérések: hyperaemiás foltok, illetve mucosa folytonossághiányok. A betegek 3%-ában vérzést is észleltek, látható vérzésforrás

nélkül. Szelektív COX-2 inhibitorokat tartósan szedő betegek esetén a mucosalis abnormalitások aránya 50%; ez nem jelent szignifikáns eltérést a NSAID-ot szedő betegek körében megfigyelt előfordulási gyakorisághoz képest (**Maiden**).

Irodalom:

1. *Ramakrishnan K, Salinas RC*: Peptic ulcer disease. *Am Fam Physician* 2007; 76: 1005-12
2. *Uchio Y, Mori R, Iwasa J, Kakimaru H, Yamamoto S, Yamaguchi H, Miyamoto W*: The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on upper gastrointestinal disorders in orthopaedic patients. *Nippon Rinsho*. 2007; 65: 1906-11.
3. *Yamagata M, Hiraishi H*: Prevalence and incidence of NSAID-induced gastrointestinal ulcers and bleeding. *Nippon Rinsho*. 2007; 65: 1749-53.
4. *García Rodríguez LA, Barreales Tolosa L*: Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology*. 2007; 132: 498-506.
5. *Ziegelin M, Hoschtitzky A, Dunning J, Hooper T*: Does clopidogrel rather than aspirin plus a proton-pump inhibitor reduce the frequency of gastrointestinal complications after cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007; 6: 534-7.
6. *Steen KS, Nurmohamed MT, Visman I, Heierman M, Boers M, Dijkmans BA, Lems WF*: Decreasing incidence of symptomatic gastrointestinal ulcers and ulcer complications in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007. Epub ahead of print.
7. *Van Soest EM, Sturkenboom MC, Dieleman JP, Verhamme KM, Siersema PD, Kuipers EJ*: Adherence to gastroprotection and the risk of NSAID-related upper gastrointestinal ulcers and haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26: 265-75.
8. *Kamada T, Kusunoki H, Manabe N, Shiotani A, Hata J, Haruma K*: Histamine-2 receptor antagonists. *Nippon Rinsho*. 2007; 65: 1835-40.
9. *Yamao J, Kikuchi E, Matsumoto M, Nakayama M, Ann T, Kojima H, Mitoro A, Yoshida M, Yoshikawa M, Yajima H, Miyauchi Y, Ono H, Akiyama K, Sakurai G, Kinoshita Y, Haruma K, Takakura Y, Fukui H*: Assessing the efficacy of famotidine and rebamipide in the treatment of gastric mucosal lesions in patients receiving long-term NSAID therapy (FORCE--famotidine or rebamipide in comparison by endoscopy). *J Gastroenterol*. 2006; 41: 1178-85.
10. *Ray WA, Chung CP, Stein CM, Smalley WE, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR*: Risk of peptic ulcer hospitalizations in users of NSAIDs with gastroprotective cotherapy versus coxibs. *Gastroenterology*. 2007; 133: 790-8.
11. *Höer A, Gothe H, Schiffhorst G, Sterzel A, Grass U, Hüßler B*: Comparison of the effects of diclofenac or other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and diclofenac or other NSAIDs in combination with proton pump inhibitors (PPI) on hospitalisation due to peptic ulcer disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007; 16: 854-8.
12. *Yanaka A, Zhang S, Sato D, Tauchi M, Suzuki H, Shibahara T, Matsui H, Nakahara A, Hyodo I*: Geranylgeranylacetone protects the human gastric mucosa from diclofenac-induced injury via induction of heat shock protein 70. *Digestion*. 2007; 75: 148-55.
13. *Nishio H, Terashima S, Nakashima M, Aihara E, Takeuchi K*: Involvement of prostaglandin E receptor EP3 subtype and prostacyclin IP receptor in decreased acid response in damaged stomach. *J Physiol Pharmacol*. 2007; 58: 407-21.
14. *Arisawa T, Hirata I*: Genetic polymorphism of COX-1 gene and NSAID-induced ulcer. *Nippon Rinsho*. 2007; 65: 1885-9.

15. *Arisawa T, Tahara T, Shibata T, Nagasaka M, Nakamura M, Kamiya Y, Fujita H, Nakamura M, Yoshioka D, Arima Y, Okubo M, Hirata I, Nakano H*: Association between genetic polymorphisms in the cyclooxygenase-1 gene promoter and peptic ulcers in Japan. *Int J Mol Med*. 2007; 20: 373-8.
16. *de Leest HT, Steen KS, Lems WF, Bijlsma JW, van de Laar MA, Huisman AM, Vonkeman HE, Houben HH, Kadir SW, Kostense PJ, van Tulder MW, Kuipers EJ, Boers M, Dijkmans BA*: Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 2007; 12: 477-85.
17. *Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, Scarcelli C, Colaizzo D, Grandone E, Niro V, Andriulli A, Leandro G, Di Mario F, Dallapiccola B*: Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology*. 2007; 133: 465-71.
18. *Jansson EA, Petersson J, Reinders C, Sobko T, Björne H, Phillipson M, Weitzberg E, Holm L, Lundberg JO*: Protection from nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastric ulcers by dietary nitrate. *Free Radic Biol Med*. 2007; 42: 510-8.
19. *Murat N, Gidener S, Koyuncuoglu M, Yilmaz O*: The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on rat gastric mucosa. The role of endothelin. *Saudi Med J*. 2007; 28: 612-6.
20. *Filaretova L, Podvigina T, Bagaeva T, Bobryshev P, Takeuchi K*: Gastroprotective role of glucocorticoid hormones. *J Pharmacol Sci*. 2007; 104: 195-201.
21. *Walker J, Robinson J, Stewart J, Jacob S*: Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007; 6: 519-22.
22. *Wallace JL*: Building a better aspirin: gaseous solutions to a century-old problem. *Br J Pharmacol*. 2007; 152: 421-8.
23. *Goldstein JL, Cryer B, Amer F, Hunt B*: Celecoxib plus aspirin versus naproxen and lansoprazole plus aspirin: a randomized, double-blind, endoscopic trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 1167-74.
24. *Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP; MEDAL Steering Committee*: Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007; 369: 465-73.
25. *Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, Bjarnason II, Scott D, Birgisson S, Bjarnason I*: 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: 1040-5.