

Podiel gastroduodenálnych komplikácií vo vzťahu k liečbe nesteroidovými antiflogistikami v Slovenskej republike: ročná prospektívna štúdia

I. Rybár¹, M. Hlísta², P. Masaryk³, J. Rovenský^{1,3}, R. Hyrdel⁴, M. Kriška⁵

¹Katedra reumatológie Fakulty zdravotníctva a špecializačných štúdií Slovenskej zdravotníckej univerzity, Bratislava, Slovenská republika, vedúci prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP

²Interné oddelenie NsP, Trenčín, Slovenská republika, prednosta prim. MUDr. Oto Herman

³Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany, riaditeľ prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP

⁴II. interná klinika Jeseniovej lekárskej fakulty UK a Centrum pre liečbu rezistentných peptických vredov, Martin, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Rudolf Hyrdel, CSc.

⁵Farmakologický ústav Lekárskej fakulty UK, Bratislava, Slovenská republika, vedúci prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc.

Súhrn: Cieľom ročného prospektívneho sledovania bolo zistiť podiel nesteroidových antiflogistík (NSA) na vzniku symptomatických gastroduodenálnych vredov, gastrointestinálneho krvácania a perforácie (PVK – perforácia, vred, krvácanie) v geograficky ohraničenej oblasti Slovenskej republiky. V skupine 326 pacientov s PVK podiel NSA dosiahol 60 %. Počet komplikovaných gastroduodenálnych vredov a gastroduodenálnych (GD) komplikácií bol preukazne vyšší ako počet nekomplikovaných gastroduodenálnych vredov ($\chi^2 = 4,59$, $p = 0,032$). Z celkového počtu 194 pacientov, u ktorých NSA boli v príčinnom vzťahu s PVK, tvorila kyselina acetylsalicylová 49 %, nesalicylové NSA 38 % a kombinácia kyseliny acetylsalicylovej s nesalicylovými NSA 13 %. Z toho nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej užívané z dôvodu prevencie kardiovaskulárnych chorôb boli príčinou PVK u 21 % (68/326) pacientov. Výskyt GD vredov a ich komplikácií stúpal úmerne s vekom a bol častejší u pacientov starších ako 60 rokov ($\chi^2 = 35,2$, $p = 0$) a u žien ($\chi^2 = 7,59$, $p < 0,005$).

Kľúčové slová: nesteroidové antiflogistiká – peptický vred – gastrointestinálne krvácanie – gastropatie – reumatické choroby – epidemiológia

Gastroduodenal complications associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in Slovak Republic: results of one-year prospective study

Summary: The aim of the one-year prospective study was to estimate the prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drugs using in patients with symptomatic gastroduodenal ulcers, the upper gastrointestinal bleeding and perforation (PUB – perforation, ulcer, bleeding). Among of 326 patients with PUB, prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drugs using was 60 %. In the group of 194 patients with non-steroidal anti-inflammatory drugs induced PUB, 49 % patients took aspirin, 38 % non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs and 13 % their combination. Low dosing aspirin (daily dosis ≤ 200 mg) was associated with PUB in 21 % of patients. Age higher than 60 years and women had statistically significant higher prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drugs induced PUB.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs – peptic ulcer – gastrointestinal bleeding – gastropathy – rheumatic diseases – epidemiology

Úvod

Nesteroidové antiflogistiká (NSA) patria medzi najčastejšie predpisované lieky a ich gastrointestinálna (GI) toxicita výrazne dominuje medzi ich nežiadúcimi prejavmi. Nežiadúce

GI účinky NSA môžu postihovať ktorúkoľvek časť GI traktu, najčastejšie žalúdočnú a dvanástnikovú sliznicu, ktoré sú pri perorálnej aplikácii týchto liekov najviac exponovanými oblasťami. Gastroduodenálne (GD) sliz-

ničné lézie sa u chorých užívajúcich NSA môžu komplikovať GI krvácaním alebo perforáciou. Prevažná väčšina týchto prípadov vzniká bez varovných príznakov [1]. Slizničné abnormality v tráviacom trakte spo-

Tab. 1. Podiel NSA na hornej GI patológii.**n = 326**

Endoskopické nálezy	Počet pacientov s NSA	%
nekomplikovaný GD vred (89)	44	49
GD vred + krvácanie (142)	88	62
GD vred + perforácia (6)	2	33
GD vred + krvácanie + perforácia (1)	1	100
difúzne GI krvácanie bez vredu (88)	59	67

Tab. 2. Nekomplikované a komplikované GD vredy vo vzťahu k NSA.

	Celkový počet pacientov	Počet pacientov s NSA
Nekomplikovaný GD vred	89	44
Komplikovaný GD vred + komplikácie	237	150*
vred + krvácanie	142	88
vred + perforácia	6	2
vred + krvácanie + perforácia	1	1
krvácanie bez vredu	88	59

 $\chi^2 = 4,59$, $p = 0,032$

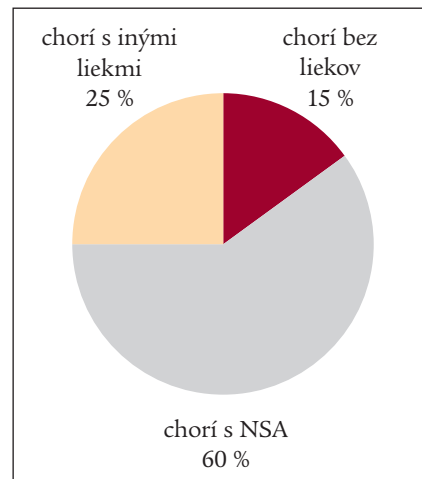
jené s užívaním NSA charakterizuje nedostatočná korelácia medzi GI klinickými príznakmi a endoskopickým nálezom. Zistilo sa, že rôzne druhy NSA vykazujú rozličný stupeň gastrotoxicity [2]. Preskripčné zvyklosti týkajúce sa NSA môžu byť v jednotlivých krajinách ovplyvnené viacerými faktormi, medzi ktoré možno zaradiť aj počet registrovaných účinných látok z tejto skupiny, ich dostupnosť, a tiež stupeň úhrady príslušnými zdravotnými poisťovňami. V dôsledku toho podiel NSA na vzniku symptomatických komplikovaných a nekomplikovaných GD vredov a GD komplikácií nemusí byť v jednotlivých krajinách úplne identický.

Cieľom našej práce bolo prostredníctvom prospektívneho ročného sledovania v geograficky dobre ohraničenej lokalite Slovenskej republiky zistiť podiel NSA na vzniku symptomatických komplikovaných a nekomplikovaných GD vredov (v práci označovaných skratkou PVK – perforácia, vred, krvácanie, čo zodpovedá skratke PUB – perforation, ulcer, bleed-

ing uvádzanej v zahraničnej literatúre) a zároveň skúmať vybrané faktory, ktoré môžu ovplyvňovať tento patologický proces.

Súbor chorých a metóda

V ročnej prospektívnej štúdií sa v období medzi 20. januárom 2001 a 19. januárom 2002 na území okresu Trenčín sa u všetkých pacientov s endoskopicky potvrdeným peptickým GD vredom, GD krvácaním alebo GD perforáciou vyšetrovala spotreba NSA v posledných 7 dňoch pred príhodou. Za vred sa považoval slizničný GD defekt s priemerom minimálne 3 mm alebo väčším. Akútne GD krvácanie sa definovalo v súlade s klasifikáciou podľa Forresta et al od stupňa Ia po stupeň IIc [3]. Všetky prípady perforácie boli potvrdené a riešené chirurgicky. U každého pacienta s uvedenými diagnózami sa za asistencie lekára a zdravotnej sestry a s pomocou zdravotnej dokumentácie chorého zaznamenali všetky NSA, vrátane voľnopredajných, ktoré užíval 7 dní pred príhodou. Štatistická analýza sa urobila použitím χ^2 testu.

**Graf 1. Podiel NSA na vzniku GD vredov a ich komplikácií.**

Výsledky

Celkove sa PVK zistili u 326 pacientov, 185 mužov a 141 žien s priemerným vekom $59,39 \pm 15,18$ rokov a s vekovým rozptylom od 17 do 98 rokov. GD vred zaznamenali u 237 pacientov, akútne GI krvácanie u 231 a perforáciu u 7 pacientov. Tieto endoskopické nálezy sa u niektorých pacientov navzájom kombinovali. Jednotlivé endoskopické nálezy podrobnejšie ukazuje tab. 1. Komplikované GD vredy a GD komplikácie (krvácanie alebo perforácia) počtom prevažovali nad nekomplikovanými GD vredmi (73 % vs 27 %). NSA boli preukazne častejšie zaznamenané u pacientov s komplikovanými GD vredmi a ich komplikáciami než u chorých s nekomplikovanými GD vredmi (63 % vs 49 %, $\chi^2 = 4,59$, $p = 0,032$) (tab. 2). Gastrointestinálne krvácanie bolo u 143 pacientov spôsobené vredovou léziou a u 88 chorých sa jednalo o erozívne, alebo difúzne slizničné krvácanie (tab. 2). Podiel NSA u pacientov s GD krvácaním kolísal medzi 62–67 % bez ohľadu na zdroj krvácania (tab. 1).

Celkove užívalo NSA 7 dní pred vyšetrením 194 pacientov (60 %), 82 chorých (25 %) užívalo iné lieky ako NSA a len 50 chorých (15 %) neužívalo žiadne lieky (graf 1). Jednotlivé skupiny účinných látok zo skupiny NSA, ktoré sa podieľali na vzniku PVK,

ukazuje tab. 3. Z celkového počtu pacientov užívajúcich NSA sa užívanie samotnej kyseliny acetylasalicylovej (KAS) zaznamenalo v predchodí u 49 % vyšetrených. Z toho nízke dávky samotnej KAS indikované v prevencii kardiovaskulárnych chorôb (v dávkach KAS $\leq$ 200 mg denne) užívalo 35 % (68/194) pacientov s NSA, čo z celkového počtu pacientov s PVK predstavovalo 21 % chorých (68/326). Podiel nesalicylových NSA predstavoval 38 % (73/194) z celkového množstva pacientov užívajúcich NSA, zatiaľ čo 13 % (26/194) pacientov užívalo kombináciu KAS s nesalicylovými NSA.

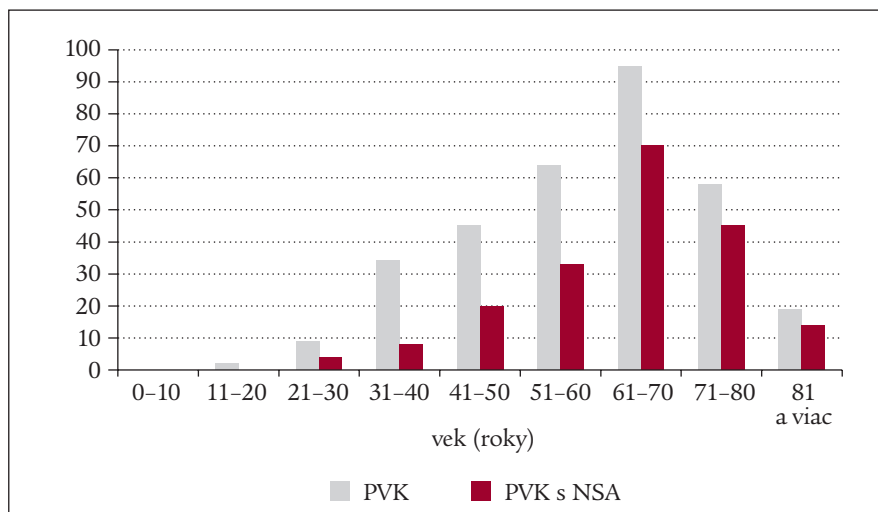
Výskyt PVK a tiež aj výskyt PVK spojených s užívaním NSA stúpali úmerne s vekom s vrcholom v 7. dekáde (graf 2). Potvrdilo sa, že PVK sa štatisticky významne častejšie zistili u pacientov starších ako 60 rokov ($\chi^2 = 35,2$, $p = 0$; graf 3), a tiež u žien ($\chi^2 = 7,59$, $p < 0,005$; graf 4).

Diskusia

Za hlavné etiologické faktory GD vredov sa v súčasnosti považujú *Helicobacter pylori* (Hp) a NSA [4]. Zistilo sa, že pacienti Hp negatívni, ktorí užívajú NSA, majú vyššiu frekvenciu výskytu GD vredov v porovnaní s chorými užívajúcimi NSA a zároveň s infekciou Hp [5]. Liečba GD vredov vyžaduje v prvom rade prerušiť aplikáciu NSA a následne aplikáciu antiulcerózných liekov, z ktorých najlepšie výsledky v liečbe vykazujú

Tab. 3. Rôzne druhy NSA u chorých s PVK.

Počet pacientov s NSA (194)	
KAS	95 (49 %)
KAS > 200 mg/deň	27 (14 %)
KAS $\leq$ 200 mg/deň	68 (35 %)
nesalicylové NSA	73 (38 %)
KAS + nesalicylové NSA	26 (13 %)

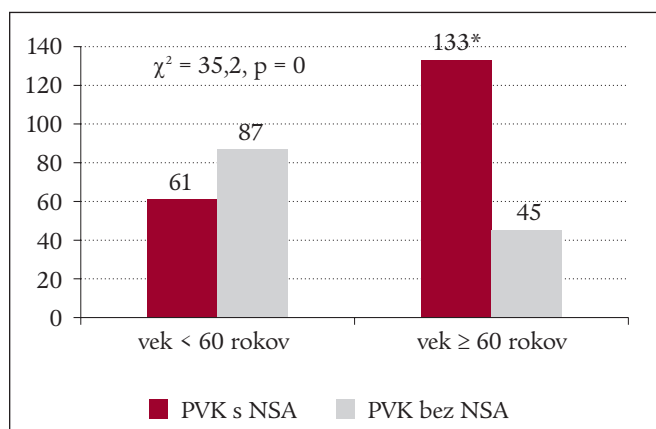


Graf 2. GD vredy a ich komplikácie vo vzťahu k veku.

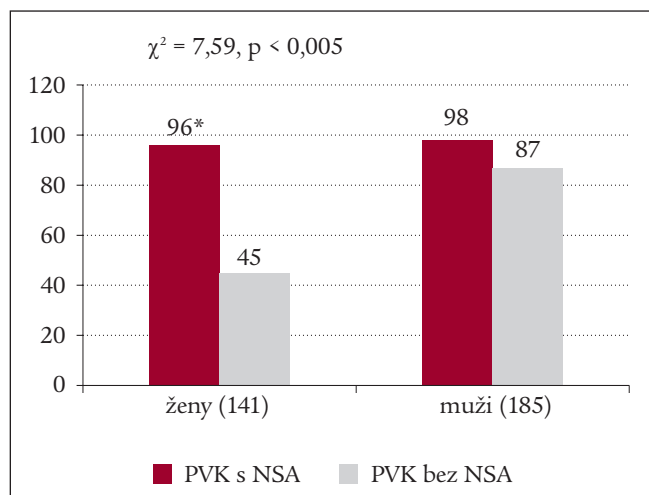
inhibítory protónovej pumpy, dokonca aj u tých pacientov, u ktorých musí liečba NSA pokračovať [6]. Prevencia bežnými antiulceróznymi liekmi, ako sú antacidá a antagonisti H_2 -receptorov, zlyhala v ochrane GD sliznice pred gastrotoxickým účinkom NSA [1].

V našej práci sme prospektívnym sledovaním

zistili, že NSA sa celkove podieľali na vzniku 60 % symptomatických komplikovaných a nekomplikovaných GD vredov. Podobné výsledky popísali v rámci retrospektívneho sledovania Lukáš a Chalupná [7], a to prítomnosť NSA u 59,4 % chorých endoskopovaných pre masívne GI krvácanie



Graf 3. Vzťah veku a NSA pri PVK (n = 326).



Graf 4. GD vredy a ich komplikácie vo vzťahu k pohlaviu (n = 326).

do hornej časti tráviaceho traktu [7]. Nižší podiel NSA pozorovali Shostak et al [8] v retrospektívnej analýze endoskopických nálezov, keď zistili užívanie NSA u 16,7 % vyšetrených a u 34,6 % pacientov s akútnym GI krvácaním [8]. Náchylnosť GD slizničných lézií spojených s užívaním NSA ku komplikáciám, predovšetkým GI krvácaniu, je známa a potvrdili sme ju aj v našom súbore pacientov. Podobné pozorovania zaznamenali už ďalší autori ako Wilcox et al [9] a Gutthann et al [10].

Spomedzi NSA sa ako najčastejšia príčina GI krvácania uvádza kyselina acetylsalicylová (KAS). V dávke vyššej ako 500 mg inhibuje KAS obe izoformy cyklooxygenázy, zatiaľ čo v nízkych dávkach selektívne inhibuje cyklooxygenázu-1 (COX-1), a tým aj tromboxan TX A₂ v trombocytoch. Vzhľadom na svoj kyslý charakter disponuje KAS medzi liekmi tejto skupiny najvyššou mierou lokálnej GI toxicity a tento účinok sa pri vzniku krvácania kombinuje spolu s antiagregačným pôsobením. Už nízke dávky KAS ≤ 200 mg denne, ktoré sa bežne používajú v prevencii tromboembolickej choroby, sú spojené s vyšším rizikom GI krvácania. V našom súbore tvorili chorí liečení KAS takmer polovicu (49 %, 95/194) zo skupiny pacientov liečených NSA, pričom pacienti s nízкодávkovanou KAS tvorili až 21 % (68/326) z celkového počtu vyšetrených z PVK.

NSA prostredníctvom inhibície COX-1 oslabujú mechanizmy obranyschopnosti žalúdočnej sliznice. Znižujú sekréciu žalúdočného mucínu a sekréciu bikarbonátu. Zhoršujú odolnosť epitelového bunkového krytu žalúdočnej sliznice a zvyšujú vazokonstrikciu v podsliznicovom tkanive. Popri NSA sa účinnosť me-

chanizmov obranyschopnosti žalúdočnej sliznice tiež oslabuje v priebehu fyziologického procesu starnutia so stúpajúcim vekom. V našej štúdií sme potvrdili, že frekvencia výskytu PVK aj PVK spojených s užívaním NSA stúpali úmerne s pribúdajúcim vekom až do 7. dekády. Súčasne výskyt PVK spojených s NSA sa štatisticky významne častejšie zaznamenal u pacientov starších ako 60 rokov v porovnaní s mladšími a u žien. Vyšší vek, súčasná liečba glukokortikoidmi alebo antikoagulanciami, vysoká dávka NSA, ťažké obmedzenie kľbovej funkcie a prítomnosť GI komplikácií pri liečbe NSA v minulosti sa považujú za hlavné rizikové faktory hospitalizácie a úmrtia u pacientov s reumatoidnou artritídou a GI komplikáciami vyvolanými NSA [1]. Doteraz neboli publikované rozdiely v mechanizmoch obranyschopnosti žalúdočnej sliznice medzi oboma pohlaviami, ktoré by vysvetľovali vyšší výskyt PVK po NSA u žien. Ale ženy sú 3krát častejšie postihnuté reumatoidnou artritídou, ktorá predstavuje indikáciu pre dlhodobú aplikáciu NSA.

Vysoký podiel NSA medzi predpísanými liekmi sa prejavuje ich vysokým podielom na vzniku symptomatických komplikovaných a nekomplikovaných GD vredov. Uvedené výsledky majú osobitný význam v súčasnosti, kedy koxiby nesplnili očakávania na nich kladené v prevencii NSA gastropatie a ukazujú, že problém GI bezpečnosti pri dlhodobej aplikácii NSA pretrváva. Pozornosť je preto potrebné znova zamerať nielen na aktuálnu otázku kardiovaskulárnej bezpečnosti koxibov, ale opäť aj na riešenie základného problému – gastrointestinálnej tolerancie pri dlhodobej aplikácii NSA.

Literatúra

1. Singh G. Recent consideration in non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998; 105(Suppl 1): 31S–38S.
2. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769–772.
3. Forrest JAH, Finlayson NDC, Shaerman DJC. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 326: 394–397.
4. Bures J. Gastric and duodenal ulcers – etiopathogenesis, diagnosis and therapy at the milestone of the 20th century. *Vnitř Lék* 2004; 50(Suppl 1): S91–S93.
5. Kunovská M, Dite P, Lata J et al. Helicobacter pylori negative gastroduodenal lesions in subjects treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vnitř Lék* 2000; 46: 384–386.
6. Fialová P, Vlček J. The role of anti-ulcerative drugs in treatment and prevention of gastropathies induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vnitř Lék* 2004; 50: 858–866.
7. Lukáš M, Chalupná P. Retrospektivní analýza vlivu nesteroidních antirevmatik na masivní krvácaní do horní části trávicí trubice. *Prakt Lék* 2003; 83: 13–17.
8. Shostak NA, Riabkova AA, Saveljev VS et al. Gastrointestinal hemorrhages as complications of gastropathies associated with intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ter Arkh* 2003; 75: 70–73.
9. Wilcox CM, Shalek KA, Cotsonis G. Striking prevalence of over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with upper gastrointestinal haemorrhage. *Arch Intern Med* 1994; 154: 42–46.
10. Gutthann SP, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS. Individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997; 8: 18–24.

doc. MUDr. Ivan Rybár, Ph.D.

www.nurch.sk

e-mail: rybar@nurch.sk

Doručeno do redakce: 11. 4. 2006