

Endoskopické změny sliznice žaludku a dvanáctníku při léčbě minidávkou acetylsalicylové kyseliny a jejich prevence

I. Novotný, P. Dítě, M. Kunovská, H. Münzová

Interní gastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

Souhrn: Minidávka kyseliny acetylsalicylové (ASA) je významným rizikovým faktorem změn žaludeční a dvanáctníkové sliznice i u osob, které v anamnéze neměly nikdy žádnou symptomatologii onemocnění žaludku nebo jiný rizikový faktor. Měsíční terapie minidávkou ASA vyvolala u osob léčených ASA z důvodů kardiologické nebo neurologické indikace změny sliznice žaludku a dvanáctníku ve 43,7 %. Změny ve smyslu především erozí byly lokalizovány zvláště na sliznici žaludeční, přitom bez známek aktivního krvácení. Jestliže byla minidávka ASA podávána po dobu 1 měsíce společně s blokátorem protonové pumpy omeprazolem, došlo ke statisticky významně nižšímu výskytu slizničních změn, které byly nalezeny, pouze v 27,6 % – rovněž bez známek čerstvého krvácení. Role přítomnosti *Helicobacter pylori* není zřejmě zásadní, protože u osob se slizničními změnami byl *Helicobacter pylori* přítomen jen u 34,1 % osob. Osoby, které musí být léčeny minidávkou ASA, zvláště pak osoby s rizikovými faktory, je nutno v průběhu terapie ASA zabezpečit léky s protektivním vlivem na žaludeční a dvanáctníkovou sliznici, v daném případě podáváním blokátorů protonové pumpy. Jestliže zvážíme přínos versus komplikace léčby nízkými dávkami ASA, léčba by neměla být indikována u osob s nízkým rizikem kardiovaskulárních nebo cerebrovaskulárních komplikací, ale byla rezervována pro léčbu nemocných s rizikem vysokým.

Klíčová slova: acetylsalicylová kyselina – slizniční eroze – omeprazol

Endoscopic changes in the stomach and duodenal mucosa caused by minidose acetylsalicylic acid therapy and their prevention

Summary: Minidose acetylsalicylic acid (ASA) administration is a significant risk factor for changes in the stomach and duodenal mucosa also in persons whose anamnesis does not indicate any previous symptoms of stomach disease or any other risk factor. One month ASA minidose therapy provoked changes in the stomach and duodenal mucosa in 43.7 % of persons receiving the therapy for cardilogic or neurologic indications. The changes primarily involved erosion and were mainly located on the stomach mucosa, without signs of active bleeding. If ASA minidose therapy was administered for 1 month together with the proton pump inhibitor omeprazole, the rate of incidence of changes detected in the mucosa was statistically significantly lower, i.e. only 27.6 %, again without signs of fresh bleeding. The presence of *Helicobacter pylori* probably does not play a critical role; *Helicobacter pylori* was only detected in 34.1 % of patients with changes in the mucosa. The persons who need ASA minidose therapy and especially those with risk factors must be secured by drugs with protective effect on the stomach and duodenal mucosa during ASA therapy, specifically in the form of proton pump inhibitors. Considering the benefit and complications of low-dose ASA therapy, it should not be indicated to persons with a low risk of cardiovascular or cerebrovascular complications and should be reserved for the treatment of high risk patients.

Keywords: acetylsalicylic acid – mucosa erosion – omeprazole

Úvod

Nesteroidní antiflogistika a kyselina acetylsalicylová (acetylsalicyl acid – ASA) patří mezi jedny z nejčastěji předepisovaných léků. Souběžně s jejich vysokým terapeutickým potenciálem je jejich nevýhodou výskyt závažných komplikací, především ve vztahu k poškození sliznice gastrointestinálního traktu.

ASA je neodmyslitelným lékem v primární nebo sekundární prevenci chorob kardiovaskulárních a chorob cerebrovaskulárních [1,2].

Řada studií ukázala, že podávání ASA je spojeno s výskytem slizničních změn žaludku i dvanáctníku [2–5], studie Cryera et al [6] prokázala vznik těchto změn již při dávce 10 mg ASA denně, neboť již tato dávka vedla

k potlačení množství prostaglandinu ve sliznici žaludku. Obecně platí, že riziko slizničních lézí je přímo úměrné dávce kyseliny acetylsalicylové. Vznik slizničních komplikací indukovaných léčbou ASA je přímo úměrný přítomnosti rizikových faktorů, mezi které patří věk nad 60 let, vředová nemoc v anamnéze, současná léčba více než jedním nesteroidním antiflogistikem,

Tab. 1. Endoskopické nálezy u souboru léčených osob minidávkou ASA a placebem (N = 64 pacientů).

	N	%
Eroze sliznice žaludeční	13	20,3
Eroze sliznice dvanáctníku	6	9,4
Eroze žaludku i dvanáctníku	4	6,2
Vředová léze žaludku	3	4,7
Vředová léze dvanáctníku	2	3,1
Celkem abnormalit	28	43,7

Tab. 2. Endoskopické nálezy osob léčených minidávkou ASA a omeprazolem (N = 58 pacientů).

	N	%
Eroze sliznice žaludeční	7	12,1
Eroze sliznice dvanáctníku	3	5,2
Eroze žaludku i dvanáctníku	3	5,2
Vředová léze žaludku	2	3,5
Vředová léze dvanáctníku	1	1,7
Celkem abnormalit	16	27,6

současné užívání nesteroidních anti-flogistik se steroidy nebo antikoagulancii [6,7].

Cíl

Cílem naší prospektivní studie bylo posoudit změny žaludeční a dvanáctníkové sliznice u osob, které byly léčeny po dobu více než 1 měsíce minidávkou ASA, tj. v denní dávce 100 až 200 mg denně a u osob, kterým byl současně s ASA podáván blokátor protonové pumpy – omeprazol, v dávce 20 mg denně. Vyšetřené osoby byly před začátkem užívání ASA z hlediska gastrointestinálních příznaků asymptomatické, nikdo z hodnocených se neléčil na vředovou nemoc.

Materiál a metodika

Endoskopické vyšetření horní části gastrointestinálního traktu bylo provedeno u 122 osob, léčených po dobu více než 1 měsíce kyselinou acetylsalicylovou v dávce 100–200 mg denně z kardiologické indikace nebo indikace neurologické. Průměrný věk vyšetřených činil 62,8 roku, věkové rozmezí 36–71 let. Ve studii celkově převládali starší osoby, 71 osob bylo starších 50 let, 51 nemocných bylo mladších 50 let. Ze studie byli vyřazeni nemocní s vředovou nemocí v anamnéze, nemocní již dříve léčení kyselinou acetylsalicylovou, nemocní s anamnestickým údajem o poruše koagulace nebo s krevním onemocněním, dále nemocní, kteří pravidelně užívali nesteroidní anti-flogistika nebo kteří v době vyšetření užívali H₂-blokátory, blokátory protonové pumpy nebo antacida. Endo-

Tab. 3. Výskyt slizničních změn v průběhu terapie minidávkou kyseliny acetylsalicylové dle věku léčených osob (N = 22).

věk	30–39	40–49	50–59	60 a starší
slizniční eroze (N = 36)	1 osoba	4 osoby	8 osob	23 osob
vředové léze (N = 8)	0	1 osoba	2 osoby	5 osob

skopické vyšetření bylo provedeno v intervalu ne kratším než 30 dnů od začátku užívání ASA.

V průběhu endoskopie byly hodnoceny na sliznici žaludku a dvanáctníku změny ve smyslu slizničních erozí nebo vředů. Více než 3 eroze byly zavazaty do hodnocení jako abnormální slizniční nález, odebrány byly vzorky na ureázový test. Endoskopické vyšetření před nasazením acetylsalicylové kyseliny provedeno nebylo, neboť nebyla indikace k vyšetření a výkon by postrádal etické zdůvodnění.

Výsledky

Hodnocen byl soubor 64 asymptomatických osob léčených po dobu 1 měsíce dávkou 100–200 mg kyseliny acetylsalicylové a 58 osob, kterým byla ASA podávána současně s 20 mg omeprazolu. Statistické hodnocení bylo provedeno Studentovým t-testem. V souboru bylo 67 mužů a 55 žen, průměrný věk souboru činil 52,8 roku, nejmladšímu nemocnému bylo 36 a nejstaršímu 71 roků.

Helicobacter pylori pomocí CLO testu byl pozitivní u 21 nemocných (32,8 %) z 64 vyšetřených, resp. u 17 osob ze skupiny 58 osob léčených ASA a omeprazolem (29,3 %). U osob s abnormálními v endoskopickém nálezu

byla pozitivita *Helicobacter pylori* pomocí CLO testu prokázána u 15 jedinců, tj. u 34,1 %. Lze předpokládat, že infekce *Helicobacter pylori* nebyla významným faktorem indukujícím slizniční léze u sledovaného souboru.

V hodnoceném souboru bylo 22 pravidelných kuřáků (18,1 %), 39 nemocných bylo kuřáky v minulosti (31,9 %) a 61 osob udávalo, že jsou nekuřáky (50,0 %).

Z tab. 3 je zřejmé, že vředové léze byly nalezeny především ve skupině osob starších 50 let. Eroze a ulcerace sliznice žaludku a dvanáctníku postihly 28 osob starších 60 let, z celkového počtu 44 nemocných, tj. 63,6 %.

Statistické hodnocení párovým testem prokázalo statisticky významnou protekci u skupiny léčené minidávkou ASA a omeprazolem proti skupině s ASA a placebem při $p < 0,05$.

Diskuse

Naše prospektivní, otevřená studie prokázala, že endoskopické změny sliznice žaludku a dvanáctníku jsou patrné již po pravidelném používání minidávky kyseliny acetylsalicylové. V našem souboru jsme slizniční změny našli u 43,7 % léčených pouze minidávkou ASA, což je prakticky shodný nález s četností slizničních změn ve

studii publikované Nivem et al [8]. Mezi změnami převládaly slizniční eroze, které jsme našli u více než 35 % kyselinou acetylsalicylovou léčených osob. Vředová léze, lokalizovaná v žaludečním těle, byla v našem souboru nalezena u 3 osob, vřed v bulbu duodena byl prokázán u dvou z léčených osob. V souhlase s literaturou převládá poškození sliznice žaludeční proti lézím lokalizovaným ve dvanáctníku [6,9,10]. Výskyt vředových lézí a erozí byl v našem souboru v poměru 2 : 1 ve prospěch lézí žaludečních. Všechny osoby, u nichž jsme slizniční změny našli, byly asymptomatické, neměly v anamnéze žádné onemocnění žaludku nebo dvanáctníku. Pokud jde o věkové rozdělení, pak ve skupině osob nad 60 let jsme našli změny nejčastěji. Pozitivita infekce *Helicobacter pylori* dle ureázového testu v našem souboru byla ve 32,8 %, což je více než ve studii Niva [8], v níž činila pozitivita 29,1 %. Ve skupině 58 osob léčených minidávkou ASA a současně 20 mg omeprazolu jsme zjistili statisticky výrazně nižší výskyt slizničních lézí žaludku nebo dvanáctníku, oproti skupině léčených ASA a placebem.

Přestože jsme ve studii nepracovali s kontrolní skupinou a nemůžeme teoreticky vyloučit ani jiné etiologické faktory vzniku slizničních lézí, naše nálezy podporují závěry jiných autorů [1,3,8], že i terapie minidávkou kyseliny acetylsalicylové musí být uvážlivě indikována, protože tzv. minidávky ASA u osob zcela asymptomatických indukují významné slizniční změny [11, 12]. Metaanalýza 24 randomizovaných kontrolovaných studií publikovaná roku 2000 prokázala, že dlouhodobá léčba ASA vedla ke vzniku gastrointestinálních krvácení u 2,47 % osob proti 1,42 % krvácení u osob léčených placebem. Nebyla přitom prokázána závislost mezi vznikem krvácení a dávkou ASA ani závislost mezi krvácením a galenickou formou podávané ASA [13]. K podobným výsledkům dospěla i studie Kellyho et al [14]. Diskutovanou otázkou je vznik slizničních lézí

žaludku a dvanáctníku ve vztahu k přítomnosti, resp. eradikaci *Helicobacter pylori* [15]. U osob, užívajících nízké dávky ASA a majících některý z definovaných rizikových faktorů, je pozitivita infekce *Helicobacter pylori* výrazným rizikovým faktorem akutních krvácení [16] a eradikace infekce vede k statisticky významné redukci nesteroidními antirevmatiky indukovaných vředových lézí [17]. Venerito et al [18] prokázali, že na vzniku slizničních erozí žaludku a dvanáctníku při jednotýdenní medikaci nízkou dávkou ASA se u osob *Helicobacter pylori* pozitivních podílí především bazálně nízká hladina antrálního prostaglandinu PGE₂.

Jestliže zvážíme přínos versus komplikace léčby nízkými dávkami ASA, terapie by neměla být indikována u osob s nízkým rizikem kardiovaskulárních nebo cerebrovaskulárních komplikací, ale preferována v léčbě nemocných s rizikem vysokým. Osobám s rizikovými faktory gastrointestinálního onemocnění i osobám asymptomatickým, starším 60 let, lze doporučit, aby terapie ASA byla doplněná podáváním léků s cytoprotektivním efektem na sliznici žaludku a dvanáctníku. Řada prací prokazuje příznivý vliv blokátorů protonové pumpy [10,19–22].

Literatura

1. Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group: A randomized, controlled trial of aspirin in patients recovered from myocardial infarction. *JAMA* 1980; 243: 661–669.
2. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M et al. Antithrombotic Therapy for Coronary Heart Disease – The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 513S–548S.
3. Lanas A, Bajador E, Serrano P et al. Nitrovasodilators, low dose aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000; 348: 834–839.
4. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM et al. Risk of aspirin associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413–1416.
5. Cryer B, Luk G, Feldman M. Effects of very low doses of aspirin on gastric, duodenal and rectal prostaglandins and mucosal injury. *Gastroenterology* 1995; 108: A77.
6. Cryer B. Nonsteroidal anti-inflammatory drug injury. In: Feldman M (ed). *Sleisenger & Fordtran's, Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders 2002: 408–430.
7. Feldman M, Shewmake K, Cryer B. Time course inhibition of gastric and platelet COX activity by acetylsalicylic acid in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G1113–G1120.
8. Niv Y, Battler A, Abuksis G et al. Endoscopy in asymptomatic minidose aspirin consumers. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 78–80.
9. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced GI complications. *J Rheumatol Suppl* 1999; 56: 18–24.
10. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT et al. NSAIDs, aspirin, PPIs and the risks of upper GI bleeding in common clinical practice. *Gastroenterology* 2005; 128(Suppl 2): A95.
11. Rodrigues LAG, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769–772.
12. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787–796.
13. Derry S, Kong Loke Y. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: metaanalysis. *BMJ* 2000; 321: 1183–1187.
14. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM et al. Risk as aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413–1416.
15. Stack WA, Atherton JC, Hawkey GM et al. Interaction between *Helicobacter pylori* and other risk factors for peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 497–506.
16. Lanas A, Fuentes J, Benizo R et al. *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 779–786.

17. Chan FKL, Sung JY, Chung SSC et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997; 350: 975–979.

18. Venerito M, Treiber G, Wex T et al. Effects of low-dose aspirin on gastric mucosal prostaglandin – E2 do not depend on *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1225–1233.

19. Lahij RFJ, Van Rossum LGM, Jansen JBMJ et al. Proton-pump inhibitor therapy

for acetylsalicylic acid associated upper gastrointestinal symptoms: a randomized placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 109–115.

20. Chuen Lai K, Lam Kum S, Man Chu K et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002; 346: 2033–2038.

21. Yeomans ND, Lanas A, Talley NJ et al. Prevention of low dose aspirin-associated gastroduodenal ulcers and upper gastrointestinal symptoms in patients receivin

esomeprazole 20 mg per day. *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl 4): A81 (abstrakt 561).

MUDr. Ivo Novotný, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: inovotny@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 9. 3. 2007

Přijato po recenzi: 30. 4. 2007

www.praktickagyneekologie.cz