

Nežiaduce účinky nesteroidových antiflogistík na gastrointestinálny trakt

PharmDr. Marcel Jusko, PhD.

Lekárne U Samaritána, Michalovce

Nesteroidové antiflogistiká sú dnes najrozšírenejšou liekovou skupinou v liečbe bolesti, najmä bolesti zápalovej etiológie, ako aj degeneratívnych ochorení pohybového aparátu. V praxi sa s nimi stretávame v rôznych liekových formách – tablety, kapsule, sirupy, čapíky, náplaste, gély, krémy a pod. Ich efekt spočíva v znížení syntézy prostanooidov, s čím súvisí možné riziko poškodenia pri ich užívaní. Na koľko patria medzi najčastejšie predpisované lieky a mnohé z nich (ibuprofén, diklofenak, flurbiprofén a naproxén) sú dostupné aj bez lekárskeho predpisu ako OTC (over-the-counter) lieky, je potrebné im venovať náležitú pozornosť.

Kľúčové slová: nesteroidové antiflogistiká, COX, gastrotoxická.

Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the gastrointestinal tract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are now the most widespread drug group in the treatment of pain, especially pain of inflammatory etiology, and degenerative diseases of the musculoskeletal system. We meet them in practice in different dosage forms – tablets, capsules, syrups, suppositories, patches, gels, creams etc. Their effect is based on reducing of the synthesis of prostanooids, which involves possible risk of harm in their use. As they belong among the most commonly prescribed medications, and many of them (ibuprofen, diclofenac, flurbiprofen, and naproxen) are available without a prescription as OTC (over-the-counter) drugs, an appropriate consideration should be given to them.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, COX, gastrotoxicity.

Prakt. lekár., 2012, 2(3): 120–122

Cyklooxygenáza a nesteroidové antiflogistiká

Cyklooxygenáza (COX) je enzým vytvárajúci prostaglandín H_2 (PGH_2) z kyseliny arachidónovej. PGH_2 sa účinkom tkanivovo špecifických enzýmov premieňa na konečné prostanooidy (prostaglandíny, prostacyklíny a tromboxány). Enzým COX sa vyskytuje vo dvoch izoformách COX-1 (konštitučná) a COX-2 (inducibilná). COX-1 zabezpečuje fyziologickú syntézu prostaglandínov a žalúdočnú cytoprotekciu voči kyslému pH, cievnu homeostázu a funkciu obličiek (glomerulárna filtrácia). COX-2 je zodpovedná za syntézu prozápalových prostaglandínov v patogenéze bolesti a zápalu. Okrem tohto hlavného mechanizmu účinku sa uvažuje aj o ovplyvnení kanabinoidného, serotonénného a bradikinergetického systému. Posledné štúdie preukázali trvalú prítomnosť COX-2 v niektorých tkanivách a jej úlohu vo fyziologických pochodoch.

Mechanizmus účinku nesteroidových antiflogistík (NSA) je komplexný. Inhibujú syntézu prostaglandínov a leukotriénov, ovplyvňujú tvorbu a uvoľňovanie lyzozomálnych enzýmov, cytokínov a superoxidových radikálov, významne ovplyvňujú proliferáciu epitelových buniek, apoptózu a mikrocirkuláciu. Hlavnú úlohu má inhibícia cyklooxygenázy.

Delenie NSA

NSA môžeme klasifikovať na základe ich chemickej štruktúry alebo podľa ich schopnosti inhibovať enzým cyklooxygenázu (COX).

Podľa chemickej štruktúry NSA delíme do viacerých skupín (maximálna denná dávka v zátvorke):

- **salicyláty** – kyselina acetylsalicylová (ASA), ktorá je podľa AISLP zaradovaná medzi analgetiká/antipyretiká (< 3 g), má protizápalový, antireumatický účinok (> 3 g) a v nízkych dávkach je podávaná ako antiagregans (100 mg). So zvyšujúcou sa dávkou sa zhoršuje tolerancia gastrointestinálneho traktu. V praxi sa stretávame aj s jej derivátmi (aloxiprin, natriumsalicylát, atď.);
- **deriváty kyseliny fenylacetovej a indol octovej** – indometacín (200 mg), diklofenak (150 mg), acemetacín (600 mg). Diklofenak je najrozšírenejším NSA a používa sa v rôznych liekových formách. Indometacín je výrazne protizápalový, najčastejšie vo forme čapíkov;
- **oxikamy** – piroxikam (20 mg), lornoxikam (16 mg), meloxikam (15 mg). Majú najvýraznejší nežiaduci efekt na gastrointestinálny trakt. Je potrebná opatrnosť u starších pacientov a u pacientov so zníženou funkciou obličiek;
- **deriváty kyseliny propiónovej** – ibuprofén (2 400 mg), naproxén (1 000 mg), kyselina tiaprofénová (900 mg), oxaprozín (1 800 mg), dexibuprofén (2 400 mg), dexketoprofén (75 mg). Sú obvykle dobre tolerované a pri predávkovaní vykazujú len mierne toxické príznaky;
- **fenamáty** – kyselina tolfenámová (400 mg), pri predávkovaní sú výrazne toxické účinky

vráťane zlyhania obličiek. Pre svoju dobrú rozpustnosť v tukoch sa používajú v masťoch a géloch, pretože dobre penetrujú cez kožnú bariéru;

- **deriváty pyrazolónu** – fenylbutazón, aminopyrín, antipyrín/fenazón (zle tolerované v terapeutických dávkach), majú veľký ulcerózný potenciál na sliznicu žalúdka a duodéna;
 - **benzénsulfonamidy – koxiby** – celecoxib (400 mg), etorikoxib (60 – 90 mg), parecoxib (80 mg). Tlmia syntézu prozápalových prostaglandínov a neovplyvňujú syntézu ochranných prostaglandínov v žalúdočnej sliznici;
 - **fenoxymetánsulfoanilid** – nimesulid (200 mg), nabumetón (1 000 mg). Nimesulid ovplyvňuje aj funkcie polymorfonukleárov (znižovanie tvorby voľných kyslíkových radikálov, vznik hypochlórovej kyseliny a pod.), má dobrú gastrointestinálnu toleranciu;
- Podľa afinity k jednotlivým typom cyklooxygenáz** NSA rozdeľujeme na:
- **selektívny inhibítor COX-1** – kyselina acetylsalicylová (ASA);
 - **neselektívne inhibítory COX-1 a COX-2** – ibuprofén, diklofenak, ketoprofén, indometacín, naproxén a ďalšie;
 - **referenčné inhibítory COX-2** – meloxikam, nimesulid, etodolak a ďalšie;
 - **selektívne inhibítory COX-2** – celecoxib, etorikoxib, parecoxib, valdecoxib a ďalšie.

Liekové formy NSA

Najrozšírenejšou liekovou formou NSA sú tablety a kapsule, ktoré umožňujú perorálne podanie. Aplikáciu NSA vo forme masť, gélov, náplastí a alkoholových roztokov umožňuje schopnosť niektorých NSA prenikať cez kožnú bariéru a dosahovať v podkožných tkanivách účinnú koncentráciu, ktorá môže byť dokonca vyššia ako pri perorálnom podaní. NSA je možné podávať aj vo forme čapíkov, ktoré môžu obsahovať vyššiu dávku nesteroidového antiflogistika v porovnaní s perorálnymi liekovými formami. Indikačným podaním čapíkov je nočná bolesť a výrazná ranná stuhnutosť. U parenterálnych liekových formách je nástup účinku rýchlejší a biologická dostupnosť vyššia, čo sa využíva pri akútnych bolestivých stavoch.

Nežiaduce účinky NSA na pažerák

Hlavným faktorom je priame toxické pôsobenie liekov na sliznicu pažeráka, ktoré je možné zmierniť použitím enterosolventných foriem alebo pro-drug liečiv. Riziko poškodenia sliznice pažeráka sa zvyšuje pri nedostatočnom zapíjaní lieku vodou. Ďalším zhoršujúcim faktorom je refluxová choroba pažeráka. Hlavným subjektívnym príznakom je retrosternálna bolesť a odynofágia. Inou formou poškodenia pažeráka je fibrózna stenóza, ktorá sa vyskytuje najmä u starších žien po dlhodobom užívaní NSA.

Nežiaduce účinky NSA na žalúdok

Bežnými nežiadúcimi účinkami aj po krátkodobej terapii NAS je často bolesť alebo pocit tlaku v epigastriu a nauzea. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky NSA patrí poškodenie tráviaceho ústrojenstva v súvislosti s potlačením tvorby ochranného pôsobiaceho PGE₂ a PGI₂ v oblasti žalúdočnej sliznice, za čo zodpovedá COX-1. Dochádza k poškodeniu sliznice žalúdka a dvanástnika (erózie a vredy), najčastejšie na veľkej kurvátúre žalúdka. V patogenéze gastropatie spôsobenej NSA sa okrem inhibície COX uplatňuje priamy toxický efekt, narušená angiogenéza a mikrocirkulácia, znížená lokálna produkcia hydrogénuhlíčanov a dostupnosť glutatiónu, zvýšená adhéncia neutrofilov a znížené uvoľňovanie oxidov dusíka. Klinickými prejavmi gastropatie spôsobenej NSA sú dyspezie. Veľké množstvo vredov indukovaných NSA prebieha asymptomaticky.

Štúdie preukázali, že blokátory H₂ znižujú početnosť dyspeptických ťažkostí, prípadne i bolestivého syndrómu, avšak významne neovplyvňujú gastropatiu ani komplikácie z nej vyplývajúce. Preukázala sa ich účinnosť len pri prevencii duodenálneho vredu. Z týchto dôvodov v liečbe ako

aj primárnej a sekundárnej prevencii sa preferuje podávanie inhibítorov protónovej pumpy (PPI), ktoré spočíva v antisekrečnej terapii s dávkou 20 mg omeprazolu alebo 20 mg pantoprazolu počas celej doby liečby neselektívnymi NSA. Obe tieto spomenuté účinné látky sa metabolizujú v pečeni prostredníctvom enzymatického systému cytochrómu P-450. Avšak pri pantoprazole na rozdiel od omeprazolu neboli opísané žiadne klinicky významné interakcie s ďalšími liekmi. Syntetický analóg prostaglandínu E₁ – misoprostol suplementuje účinky potrebných prostaglandínov v oblasti žalúdka a je schopný znížiť incidenciu gastroduodenálnych komplikácií o 40 %, jeho nežiaducim účinkom môžu byť hnačky. Reologické účinky na poškodenú mikrocirkuláciu sa využívajú pri pentoxyfýline, ktorý navyše pôsobí ako inhibítor tumor nekrotizujúceho faktoru alfa (TNF α).

Nežiaduce účinky NSA na tenké črevo a na hrubé črevo

V oblasti tenkého čreva sa objavujú erózie až ulcerácie, ktoré sa vyskytujú zriedkavejšie v porovnaní s nálezmi v žalúdku. Okrem priameho účinku lieku (toxický účinok na enterocyty – poškodenie mitochondrií buniek sliznice tenkého čreva a narušením tesných spojení, dochádza k zvýšenej permeabilite) sa podieľajú črevné baktérie a soli žľových kyselín. Klinicky môže byť enteropatia spôsobená NSA asymptomatická, prípadne sa prejaví okultným krvácaním a často necharakteristickými bolesťami brucha, úbytkom hmotností a hnačkami. V terapii sa používa metronidazol, misoprostol a sulfasalazín. Nižšie riziko enteropatií spôsobených NSA sa pozorovalo pri použití COX-2 inhibítorov.

U kolonopatií spôsobených NSA sa predpokladá okrem priameho toxického účinku NSA (pri retardovaných liekových formách vo vzostupnom ramene hrubého čreva a pri čapíkovej forme v konečníku) blokáda lokálnej produkcie prostaglandínov, ktorá vedie k zníženej odolnosti sliznice proti atakom solí žľových kyselín, baktérií a xenobiótik. Najčastejším klinickým prejavom je mikrocytárna hypochrómna anémia. NSA môžu indukovať kolitídu (fenamáty), čo sa prejaví vodnatými hnačkami a úbytkom hmotností. Závažnými komplikáciami sú perforácie a akútne krvácanie. V terapii sa odporúča sulfasalazín a metronidazol, rifaximin a pentoxifylín.

Rizikové faktory a primárna prevencia

Nesteroidové antiflogistiká majú rôzny potenciál vzniku slizničných zmien. Keďže účinkujú aj systémovo, môžu viesť k poškodeniu

sliznice aj v tenkom a hrubom čreve, a to bez ohľadu na miesto aplikácie lieku. Medzi rizikové faktory patrí vek nad 60 rokov, súčasná liečba antikoagulanciami, alebo steroidmi, vredové ochorenie v anamnéze, viac užívaných liekov na báze nesteroidových antiflogistík, komorbidita, alkohol a fajčenie.

Akútne nevarikózne krvácanie do gastrointestinálneho traktu patrí k najzávažnejším akútnym stavom, na ktorom sa okrem antikoagulancií a protidoštičkových liečiv dominantne podieľajú NSA. Gastrointestinálna toxicita nie je viazaná na pohlavie, stúpa však s vekom. Krvácanie z lézií je často bez predchádzajúcich príznakov, najmä u pacientov nad 60 rokov a často pri súbežnej liečbe antikoagulanciami a glukokortikoidmi. Metaanalýzy preukázali trojnásobne vyššie riziko krvácania z vredového poškodenia v súvislosti s užívaním NSA. NSA zvyšujú relatívne riziko úmrtia v súvislosti s vredovým poškodením 7,6-násobne. Fajčenie a alkohol zvyšujú riziko perforácie, nie však krvácania. Infekcia *Helicobacter pylori* (HP) zvyšuje riziko vzniku vredovej choroby u užívateľov NSA 3,3-krát a riziko krvácania z vredu 6,13-krát. Gastrototoxicita NSA stúpa s ich dávkovaním a kombinovaním, či už vzájomným alebo s ASA.

Aktívna primárna prevencia spočíva v starostlivom zvážení indikačných kritérií, vo vhodnom výbere preparátu NSA, so zohľadnením prínosu a potenciálneho rizika. Osobitnú pozornosť treba venovať výberu vhodnej galenickej formy a aplikácie cesty. Zvyčajne sa používa v terapii iba jeden druh perorálne podávaného NSA, ktorý sa nekombinuje s preparátom inej skupiny (pri kombinácii dvoch rôznych perorálne podaných NSA sa potvrdila signifikantne vyššia gastrototoxicita). Použitie NSA s výraznou enterohepatálnou cirkuláciou (indometacín a oxikamy) sa obmedzuje na minimum. Primárna prevencia je orientovaná na pacientov, ktorí vyžadujú liečbu NSA a zároveň patria do skupiny s vyšším rizikom vzniku gastrointestinálnych komplikácií. Jej cieľom je zabrániť vzniku sliznicových abnormalít v priebehu protizápalovej a analgetickej liečby. Ak už lézie sliznice vzniknú, je vhodné NSA vysadiť a začať liečbu inhibítormi protónovej pumpy (PPI), alebo H₂ blokátormi. Pri nevyhnutnosti ponechať v liečbe NSA je potrebné nasadiť PPI.

V súčasnosti sa v oblasti primárnej prevencie uprednostňujú protizápalové lieky, ktorých farmakodynamické vlastnosti zahŕňujú čo najvýraznejšiu až selektívnu inhibíciu COX-2. Podávanie látok preferenčne blokujúcich COX-2 (nabumetón, etodolak, nimesilid a meloxicam) pri porovna-

telnom protizápalovom a analgetickom účinku výrazne znižuje riziko nežiaducich účinkov na gastrointestinálny trakt. Viaceré randomizované klinické štúdie (napr. VIGOR, kde sa porovnávalo riziko gastrointestinálnych príhod pri podávaní rofekoxibu a neselektívneho naproxénu) potvrdili, že čím je NSA voči COX-2 selektívnejšie, tým je šetrnejšie aj voči sliznici žalúdka. Pri užívaní koxibov je potrebné zvažovať kardiovaskulárne riziká, na ktoré upozornili štúdie VIGOR, APPROVE, CLASS, TARGET a ďalšie, najmä v súvislosti s podávaním novších koxibov, pri ktorých bol počas užívania pozorovaný vyšší výskyt infarktu myokardu a cievnych mozgových príhod.

Opatrnosť pri indikácii NSA je potrebná aj u pacientov s obličkovými ochoreniami, závažnejšími ochoreniami pečene, zle kontrolovanou hypertenziou a kardiálnou insuficienciou. Pamätať treba na riziko bronchospazmu u pacientov s anamnézou bronchiálnej astmy, resp. náchylnosťou k spasticite dýchacích ciest.

Záver

Vplyv nežiaducich účinkov NSA na gastrointestinálny trakt možno znižovať používaním protidrug liečiv, ktoré sa na účinnú látku metabolizujú až po vstrebaní v tráviacom trakte. Perspektívne sa ukazujú farmaká s duálnym účinkom (inhibícia 5-lipoxygenázy a COX) ako aj NSA, ktoré uvoľňujú oxidy dusíka (nitronaproxén a nitrofenak). NSA často dlhodobo užívajú osoby vo vyššom veku a polymorbídni pacienti preto je pri ich výdaji (Rx ako aj OTC drugs) nevyhnutná edukácia pacienta o možných rizikách liečby a nežiaducich účinkoch.

Literatúra

1. Bátorovský M. Gastroprotektia pri dlhodobom užívaní nesteroidných antireumatik, resp. nízkych dávok kyseliny acetylsalicylovej. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2010; 64(3): 18–23.
2. Dítě P et al. Farmakoterapie v gastroenterológii Galén 2011; 205–218.
3. Dítě P, Novotný I, Penka M. Poškození gastroduodenální sliznice léky a vztah k endoskopickým výkonům. Medicína po promoci, 2010; 11(Suppl 1): 3–6.

4. Jurgoš L, Kužela L, Hrušovský Š et al. Gastroenterológia. VEDA 2006; 289–298.
5. Lata J, Bureš J, Vaňásek T et al. Gastroenterologie. Galén 2010; 207–215.
6. Rybář I. Nesteroidové antiflogistiká v liečbe reumatických chorôb, Interná med 2004; 4(10): 53–539.
7. Slíva J, Doležal T. Farmakoterapie bolesti. Maxdorf 2009; 20–44.
8. Ševela K, Ševčík P et al. Akutní intoxikace a lékové poškození v intenzivní medicíne. Grada Publishing 2011; 240–243.
9. Varga Z, Kristová V, Křiška M. Kardiovaskulárne riziko nesteroidových antiflogistik – klinický dopad a možné mechanizmy. Klin Farmakol Farm, 2011; 25(3): 131–136.

PharmDr. Marcel Jusko, PhD.
Lekár U Samaritána
prof. Hlaváča 21, 071 01 Michalovce
marcel.jusko@gmail.com



Antonín Kazda et al.:

KRITICKÉ STAVY

Metabolická a laboratorní problematika

Kniha je venovaná patobiochemii a patofyziologii metabolismu, vnútorného prostredia a orgánových funkcií nemocných v kritických stavoch vyžadujúcich intenzívnu péču. I keď sa snaží vyčerpať všetky dostupné informácie, nezachádza do zbytočných podrobností. Preto je vhodná ako príručka ke konzultácii denných problémů intenzivní medicíny i jako učebnice před atestacemi pro anesteziology i lékaře interních a chirurgických oborů. Témata, kterými se zabývá, jsou následující: poruchy vodního a iontového metabolismu a jejich úprava, acidobazická rovnováha, laboratorní diagnostika nutričního stavu, stopové prvky a vitaminy. Zvláštní pozornost je věnována metabolické odpovědi na trauma a sepsi, ke které se vrací více kapitol z různých hledisek, stejně jako k nálezům markerů zánětu a jejich interpretaci. Výraznou část monografie tvoří kapitoly o orgánových dysfunkcích, ať už jde o funkce renální, respirační či hemokoagulaci. Samostatné kapitoly jsou věnovány akutním stavům v porodnictví, maligní hypertermii, paliativní péči i bezprostřednímu a dlouhodobému období po kritických stavech.

Praha: Galén, 2012, První vydání, ISBN 978-80-7262-763-9, 346 s.



Hana Konečná, Danica Slouková, Tonko Mardešić:

MEDICÍNA ZALOŽENÁ NA DŮVĚŘĚ

O nebohém pacientovi v postmoderní době

Moderní odborná lékařská literatura je plná termínů jako holistická medicína, medicína personalizovaná, komplexní, psychosomatická, behaviorální, biografická, na pacienta orientovaná zdravotní péče, narativní medicína, medicína založená na důkazu, bio-psycho-sociální přístup k pacientovi, systémový přístup atd.

Autoři v textu této knihy hledají důvody příchodu těchto „nových“ medicín. Publikace se věnuje historickému kontextu, jazykovým pastem, psychosomatickým teoriím, preventivní medicíně, způsobům poznání a poznávání v kontextu postmoderní filozofie, metodologii výzkumu, stavu současné medicíny. Jako základní a univerzální vykladací a interpretační princip je v knize využíván příběh (autoři vycházejí z vlastní sbírky čítající přes 1000 příběhů o stonání). Tímto textem se obrací především k budoucím zdravotníkům, zdravotnickým manažerům či pacientům ve snaze ukázat jim oblasti medicíny, o kterých možná nevědí, a nabídnout jim jakousi mapu terénu, v němž se zdravotník a pacient pohybují.

Praha: Galén, 2012, První vydání, ISBN 978-80-7262-878-0, 155 s.



Kontakt: Galén, spol. s r.o., Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel. 257 326 178, fax 257 326 170,
e-mail: objednavky@galen.cz

www.galen.cz