

## Konsekwencje przewlekłego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych - przypadek kliniczny

### *The effect of chronic usage of non-steroidal anti-inflammatory drugs - case report*

Zbigniew Chmielewski<sup>1</sup>, Andrzej Józwiak<sup>1,2</sup>, Katarzyna Wieczorowska-Tobis<sup>1,2</sup>, Justyna Pietrasik<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Oddział Geriatryczny, Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych „Dziekanka” w Gnieźnie

<sup>2</sup> Zakład Geriatrii i Gerontologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>3</sup> Katedra i Zakład Patofizjologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

## Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek 91-letniej pacjentki skierowanej ze szpitalnego oddziału ratunkowego do oddziału geriatrycznego celem wykonania diagnostyki bólów brzucha z towarzyszącą hepatomegalią i anemią.

U chorej przed 4. laty stwierdzono wodonercze prawostronne, jednak pacjentka zrezygnowała z leczenia urologicznego. Na 2–3 miesiące przed hospitalizacją, z powodu dolegliwości bólowych w okolicy prawego podżebrza, zaczęła stosować *Ibuprofen*. Z czasem dołączyły się bóle w nadbrzuszu i osłabienie. Dodatkowo, chora miała czarne stolce.

W wyniku wykonanej diagnostyki u chorej stwierdzono, że objawy związane były z niedokrwistością w przebiegu przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego i nadżerkowym zapaleniem błony śluzowej żołądka, prawdopodobnie polekowym. Ponadto postawiono następujące rozpoznania: Skrajne wodonercze prawostronne. Przewlekła niewydolność nerek. Nadciśnienie tętnicze. Choroba zwyrodnieniowa stawów. Kamica pęcherzyka żółciowego. *Geriatrics 2008; 2: 362-366.*

*Słowa kluczowe: zespół bólowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, niedokrwistość*

## Summary

We present the case of 91-year old female transferred to geriatric ward from the emergency unit due to abdominal pain, hepatomegaly and anemia.

She was diagnosed with hydronephron 4 years ago but she resigned with urologic care. Due to abdominal pain (right upper quadrant) that appeared 2-3 months before the hospitalization she started to take *Ibuprofen*. Later, she also noticed pain in upper central abdomen and her stool was black.

Anemia caused by chronic bleeding from GI tract and chronic gastritis probably caused by drugs were found to be the causes of the symptoms and signs in analyzed subject. She was also diagnosed with: Advanced right hydronephron. Chronic renal failure. Hypertension. Osteoarthritis. Gall bladder stones. *Geriatrics 2008; 2: 362-366.*

*Keywords: pain syndrome, NSAIDs, anemia*

Pacjentka WS (002913/08), lat 91 została skierowana do oddziału geriatrycznego ze szpitalnego oddziału ratunkowego celem diagnostyki bólów brzucha, ze znaczną hepatomegalią i niedokrwistością mikrocytarną. Do szpitala skierował ją lekarz rodzinny z rozpoznaniem: bóle brzucha, załączając wykonaną ambulatoryjnie ocenę morfologii krwi obwodowej (RBC 3,53 T/L; Hb 8,9 g/dl, HCT 26,5 % MCV 75,2 fl). Powodem wykonania analizy było znaczne osłabienie i zaburzenia równowagi oraz nasilenie zawrotów głowy.

Jak wynika z wywiadu od chorej, przed 2-3 miesiącami wystąpiły bóle w okolicy prawego podżebrza. Pacjentka poprosiła córkę o kupienie leku przeciwbólowego i samodzielnie rozpoczęła stosować *Ibuprom* 2x1 tabl. (oraz dodatkowo w razie bólu). Z czasem dołączyły się bóle i uczucie rozpierania w nadbrzuchu, a od miesiąca dodatkowo osłabienie. Chora podaje, że miała czarne stolce.

Była hospitalizowana przed 4. laty z rozpoznaniem: *Zespół niewydolności tętnic kręgowo-podstawnych, nadciśnienie tętnicze. Wielopoziomowa dyskopatia kręgosłupa szyjnego. Wodonercze prawostronne.*

Według pacjentki, w międzyczasie miała wykonany zabieg urologiczny – brak jakiegokolwiek dokumentacji; na wizytę kontrolną nie zgłosiła się.

W chwili przyjęcia przytomna, kontakt dobry, prawidłowo zorientowana, co do czasu i miejsca. Zwraca uwagę błądność skóry i śluzówek oraz wyraźne pogrubienie obrysu stawów kolanowych. Osłuchowo rozsiane trzeszczenia, symetryczne, liczniejsze u podstawy płuc. Czynność serca miarowa, 108/min, tony czyste głucho, ciśnienie tętnicze 210/105 mmHg, wzrost 148 cm, waga 54,8 kg.

Stwierdzono bolesność w nadbrzuchu środkowym, po stronie prawej oraz w podbrzuszu lewym; wątroba powiększona wystaje na 5-6 cm spod łuku żebrowego, twarda, tkliwa w badaniu palpacyjnym. Okolice lędźwiowe na wstrząsanie obustronnie ujemne.

W badaniu neurologicznym bez ubytków ogniskowych i objawów oponowych.

Diagnoza wstępna (w oddziale geriatrii): *Hepatomegalia. Niedokrwistość mikrocytarna. Choroba zwyrodnieniowa stawów. Nadciśnienie tętnicze. Wodonercze prawostronne.*

Podczas pobytu wykonano:

Badania laboratoryjne: przedstawiono w tabeli 1. Badanie ogólne moczu: proteinuria 150 mg/dl.

Wynik testu na obecność krwi w kale: pozytywny.

EKG (przy przyjęciu do oddziału geriatrii): rytm miarowy, zatokowy, 87/min, lewogram, PQ 0,15s. Szczątkowe załamki R w III i aVF. Płytko ujemny załamek T w III, płaski – w II, aVF, V5-6 (poniżej 1 mm). Obniżenie ST do 0,1 mV w I, II, V5 i V6.

EKG (przy wypisie): Zał. T w III płytko ujemny, w aVF płaski, w odprowadzeniach przedsercowych prawidłowy (amplituda >0,2 mV), poza tym zapis w granicach normy.

RTG klatki piersiowej: przepona, płuca, sylwetka serca w RTG prawidłowe.

USG jamy brzusznej: wątroba powiększona, o niejednorodnych echach miąższu, ku tyłowi i dołowi od prawego płata w rzucie nerki prawej duży niejednorodny twór torbielowato-lity, około 150 x 200 mm, nie można wykluczyć łączności z prawym płatem wątroby. Pęcherzyk cienkościenny z echem złoju o średnicy ok. 24 mm. Ok. 5 cm poniżej pępka widoczny lity twór o średnicy ok. 47 mm. *Wniosek*: konieczna weryfikacja KT.

KT jamy brzusznej przeglądowe i po wzmocnieniu kontrastowym wykazuje w rzucie nerki prawej duże zmiany torbielowate wpuklające się do grzbietowej części płata wątroby i sięgające do prawego podbrzusza. Kamica pęcherzyka żółciowego. Śledziona i nerka lewa bez zmian. W części centralnej podbrzusza zmiana torbielowata, grubościenna schodząca do prawego dołu biodrowego.

*Wniosek*: torbielowatość nerki prawej. Torbiel grubościenna w podbrzuszu – nie można wykluczyć zmiany w obrębie jelita. Kamica pęcherzyka żółciowego.

Gastroskopia: przełyk, wpust bez zmian. W żołądku treść żółciowa. Błona śluzowa zaczerwieniona z nadżerkami. Odźwiernik drożny. Dwunastnica prawidłowa. *Wniosek*: *gastritis chronica erosiva, reflux biliaris*. Pobrano wycinki na histopatologiczne.

Badanie histopatologiczne: *gastritis chronica superficialis*.

Konsultacja urologiczna: wodonercze skrajne nerki prawej u pacjentki w wieku 91 lat. Zalecono skonsultowanie z Kliniką Urologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu celem ewentualnego wykonania zabiegu nefrektomii lub punkcji nerki prawej. Ze względu na ustąpienie dolegliwości bólowych i znaczne ryzyko operacyjne odstąpiono od planowania zabiegów operacyjnych.

Tabela 1 Wyniki badań laboratoryjnych analizowanej chorej

Badania laboratoryjne (jednostka)	Przy przyjęciu	Pomiary kontrolne		Wartości referencyjne
		I	II	
WBC (G/l)	8,2	9,4	8,0	4,0 – 10,8
RBC (T/l)	3,76	3,3	3,95	4,0 – 6,10
HGB (mmol/l)	5,9	5,1	6,5	7,4 – 11,1
HTC (L/L)	0,305	0,270	0,333	0,37 – 0,52
MCV (fl)	81,1	81,8	84,3	81,0 – 99,9
MCH (fmol)	1569	1545	1646	1670 - 1920
MCHC (mmol/l)	19,3	18,9	19,5	20,4 – 22,9
PLT (G/l)	437	425	436	130 – 400
OB	116			Do 12
Retikulocyty (promile)	6	10	15	
Profil glikemii (mg%) (7.00–11.00–15.00–19.00)	144-121-122-195	124-166-168-196	149-102-90-154	
Sód (mEq/l)	140	136	134	134 – 148
Potas (mEq/l)	4,8	4,2	4,9	3,5 – 5,1
Żelazo (µmol/l)	5,2	6,8	5,0	9,0 – 31,3
Wapń (mmol/l)	1,8			2,1 – 2,6
TIBC (µmol/l)	45,0	30,9		45,0 – 76,0
ALAT (U/l)	11			Do 40
AspAT (U/l)	14			5 – 34
Diastaza (U/l)	28			Do 80
Mocznik (mg/dl)	45		47	15 - 45
Kreatynina (mg/dl)	1,3	1,6	1,6	0,6 – 1,4
Cholesterol całkowity (mg/dl)	157			140 – 250
Trójglicerydy (mg/dl)	114			Do 155
Bilirubina (mg/dl)	0,7		0,6	0,2 – 1,0
TSH (µIU/ml)	0,94			0,25 – 5,00

Zastosowano leczenie:

Przetoczono 2 jednostki masy erytrocytarnej.

Gastrotrombina (w I dobie hospitalizacji), Prestarium (w trakcie pobytu zmieniono ze względu na koszt dla chorej - na Tritace), Amlozek, Vicebrol, Aescin, Scopolan, Bioprazol, Hydroksyzyna, Tramal, Aerosonit, Ferrum Lek, Vit. B12, Acidum folicum, Metoclopramid, Calperos, Alfadiol.

Diagnoza ostateczna:

Niedokrwistość w przebiegu przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego. Nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka prawdopodobnie polekowe. Skrajne wodonercze prawostronne. Przewlekła niewydolność nerek. Nadciśnienie tętnicze. Choroba zwyrodnieniowa stawów. Kamica pęcherzyka żółciowego.

Po wyrównaniu stanu ogólnego chorą wypisano do dalszego leczenia w warunkach ambulatoryjnych. Zalecono:

1. Dalsze leczenie pod opieką lekarza rodzinnego i Poradni Urologicznej. Wskazana kontrola w Poradni Chirurgicznej. Konieczne przestrzeganie diety cukrzycowej i regularna kontrola stężeń glukozy, kreatyniny, elektrolitów, morfologii krwi. Konieczne wypijanie do 1,5-2,0 l płynów na dobę.
2. Pobieranie leków według schematu:  
Hydrochlorothiazid 12,5mg 1x1 tabl.,  
Tritace 5mg 1x1 tabl.,  
Amlozek 5mg 1x1 tabl.,  
Scopolan 3x1 tabl.,  
Poltram retard 100 mg 1 tabl. w razie bólu,  
Gasec 20 mg 1 x 1 kaps.,  
Hemofer F 1 x 1 tabl.

**Dyskusja**

Niekontrolowane pobieranie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) przez starszych chorych stanowi jeden z istotnych problemów farma-

koterapii geriatrycznej [1], między innymi, dlatego że chorzy lub ich opiekunowie mogą nabyć niektóre leki z tej grupy nie tylko bez recepty w aptece, ale i w sklepie spożywczym [2]. Są one również reklamowane w środkach masowego przekazu. Ze względu na powszechną dostępność tych leków prawie nigdy osoby starsze nie zdają sobie sprawy z możliwych niepożądanych efektów ich stosowania. Dobitym tego przykładem jest przypadek chorej prezentowanej w niniejszej pracy.

Tymczasem, zgodnie z zaleceniami, lekiem pierwszego rzutu w przypadku występowania bólu u starszych chorych powinien być paracetamol, a nie niesteroidowe leki przeciwzapalne, wcale nie ze względu na jego większą skuteczność, ale ze względu na znacznie mniejszą toksyczność. Jest on jednak mniej skuteczny w bólach o podłożu zapalnym. Ograniczenia co do jego stosowania związane są z pogorszeniem funkcji wątroby lub znacznym pogorszeniem funkcji nerek. W razie braku skuteczności paracetamolu, należy rozważyć stosowanie słabych opioidów, które wraz z NLPZ i paracetamolem, znajdują się na 2. stopniu drabiny analgetycznej, zestawiającej zasady leczenia bólu według WHO [3]. Takie właśnie leczenie zastosowano w omawianym przypadku.

W analizowanym przypadku zwraca uwagę zmiana lokalizacji bólu oraz dołączenie się dodatkowych objawów, które jednak nie zaniepokoiły chorej i nie skłoniły jej do zgłoszenia do lekarza. Można sobie wyobrazić, że powstał u chorej rodzaj błędnego koła: im silniejszy ból tym większe dawki stosowanego ibuprofenu. Nasilało to uszkodzenie śluzówki żołądka i pacjentka sięgała po kolejne tabletki, które bólu w nadbrzuszu nie likwidowały, ale chora najwyraźniej nie zdawała sobie z tego sprawy.

Jednym z klasycznych działań niepożądanych po NLPZ są krwawienia z przewodu pokarmowego. Stanowią one jedną z najczęstszych przyczyn hospitalizacji pacjentów starszych wynikających ze stosowania leków [4]. Krwawienie ze śluzówki żołądka zostało potwierdzone u analizowanej chorej czarnymi stolcami w wywiadzie i obecnością krwi w kale; brak objawów krwawienia w gastrokopii może wynikać z jej wykonania po podaniu gastrotrombiny.

Dodatkowo, u chorej potwierdzono anemię normocytarną z niskimi stężeniami żelaza. W omawianym przypadku jedną z przyczyn tej anemii jest przewlekłe krwawienie, ale należy również brać pod uwagę anemię w przebiegu chorób przewlekłych, najczęstszą przyczynę anemii u chorych starszych [5]

(wodonercze - od co najmniej 4 lat oraz wykładniki laboratoryjne niewydolności nerek). W chorej nie oznaczono wprawdzie ferrytyny, ale stosunkowo niskie wartości TIBC wskazują na istotną komponentę tego ostatniego mechanizmu. Na ten mechanizm anemii wskazuje również niska wartość procentowego wysycenia transferyny żelazem<sup>1</sup>. W przypadku rzeczywistego niedoboru żelaza w organizmie wartości tego parametru są wysokie.

Na skuteczność włączenia żelaza wskazuje fakt znacznego wzrostu retikulocytozy w efekcie podjętego leczenia. Należy zwrócić uwagę, że chorej włączono witaminę B<sub>12</sub> bez oznaczania poziomu w surowicy ze względu na przewlekły stan zapalny błony śluzowej żołądka, któremu często towarzyszy jej niedobór [6].

Również normalizacja większości zmian w zapisie EKG obserwowanych przy przyjęciu może potwierdzać związek niedokrwienia ze znaczną niedokrwistością, chociaż niewątpliwie - przynajmniej częściowo - zmiany te mogły wynikać z wysokich wartości ciśnienia tętniczego przy hospitalizacji.

W przypadku stosowania NLPZ pamiętać należy o możliwym pogorszeniu funkcji nerek przez te leki, wynikającym z hipoperfuzji kłębuszków nerkowych w wyniku zahamowania syntezy prostaglandyny E. Synteza ta ma ważne znaczenie w autoregulacji przepływu krwi przez nerkę w przypadku spadku ciśnienia tętniczego w krążeniu systemowym. Znaczenie tego faktu jest szczególne u omawianej chorej ze względu na znaczne uszkodzenie nerki prawej. Co więcej, pamiętać trzeba o zmniejszeniu efektu niektórych leków hipotensyjnych przez NLPZ w wyniku przeciwnego mechanizmu ich działania (ACE-I, sartany, leki moczopędne).

W omawianym przypadku podkreślić trzeba niewłaściwy stosunek chorej (i jej opiekunów) do stwierdzanych kilka lat wcześniej zmian w nerce prawej - w tym przede wszystkim brak zainteresowania wizytami u urologa i podjęcie samoleczenia w przypadku bólów kojarzonych z prawą nerką. Dołączające się objawy świadczące o anemii chora kojarzyła z nasileniem wcześniejszej choroby (zaburzenia równowagi, zawroty głowy).

Na podstawie wykonanych badań przyczyna hepatomegalii (stwierdzonej w badaniu palpacyjnym brzu-

<sup>1</sup> Tfs% = stężenie żelaza w surowicy x 100%/TIBC; w omawianym przypadku wartość tego parametru wynosi 11,6%; wyniki poniżej 1/3 wskazują na przesunięcie żelaza z krwi do magazynów tkankowych

cha oraz USG) bez towarzyszących zaburzeń funkcji wątroby oraz torbieli podbrzusza, pozostaje niejasna. Wątpliwości pozostały pomimo wykonania u chorej tomografii komputerowej. Ze względu na stan chorej i wcześniejszy brak zgody na leczenie urologiczne odstąpiono od dalszej diagnostyki inwazyjnej.

Jeśli chodzi o zalecenia dotyczące leczenia świeżo rozpoznanej cukrzycy u starszych chorych, to przy nieznacznie podwyższonych poziomach glikemii w najstarszej populacji sugeruje się rozpoczęcie leczenia od diety i zmian stylu życia [7], pamiętając o znacznym

zagrożeniu dla samodzielności i niezależności w przypadku wystąpienia hipoglikemii polekowej (zwłaszcza neurohipoglikemii).

Adres do korespondencji:

Katarzyna Wieczorowska-Tobis

Zakład Geriatrii i Gerontologii

Katedry Patofizjologii

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Tel./Fax: (+48 61) 8546573; E-mail: kwt@tobis.pl

### Piśmiennictwo

1. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR i wsp. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289: 1107.
2. Przykłady problemów z zakresu opieki farmaceutycznej w geriatrii. W: *Farmakoterapia geriatryczna*. Wieczorowska-Tobis K, Grześkowiak E, Józwiak A (red). *Akademia Medycyny* 2008: 111.
3. Barylski M, Banach M. Stosowanie silnych opioidów w terapii bólu przewlekłego. *Geriatra Pol* 2006; 2: 111.
4. Pirmohamed M, James S, Meakin S i wsp. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15.
5. Kędziore-Kornatowska K. Choroby układu krwiotwórczego. W: *Geriatra z elementami gerontologii ogólnej*. Grodzicki T, Kocemba J, Skalska A (red). *VIA MEDICA, Gdańska* 2006: 213.
6. Filip R, Huk J. Starzenie się układu pokarmowego. Część II: zaburzenia funkcji wydzielniczych, trawienia i wchłaniania. *Geriatra* 2008; 2(3): 224.
7. Strojek K. Cukrzyca u osób w wieku podeszłym. W: *Diabetologia*. Strojek K (red); Poznań: *Termedia*; 2007: 167.