

Działania niepożądane w przewodzie pokarmowym po terapii NLPZ – opis przypadku

The adverse effects in the gastrointestinal tract after therapy of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – case report

Katarzyna Korzeniowska¹, Irmína Wietlicka², Edyta Szalek³, Anna Jabłecka¹

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Samodzielny Publiczny ZOZ w Grodzisku Wlkp., Oddział Wewnętrzny

³ Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Niepożądane działania NLPZ stanowią narastający problem kliniczny i ekonomiczny. Roczne koszty leczenia powikłań wrzodowych wywołanych przez NLPZ szacuje się na miliardy dolarów. **Opis przypadku.** Artykuł opisuje przykład niekorzystnego wpływu tych leków na przewód pokarmowy. Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego są najczęściej rejestrowanymi powikłaniami po tej grupie leków i coraz częściej stają się powodem hospitalizacji, a nawet zgonów. (*Farm Współ 2010; 3: 102-107*)

Słowa kluczowe: NLPZ, przewód pokarmowy

Summary

Introduction. The adverse effects associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are an increasing clinical and economical problem. The annual cost of the therapy of ulcer complications is estimated to billions of dollars. **Case report.** The article prescribes the case of unbeneficial influence of these drugs on gut. Gastrointestinal complications are one of the most often registered adverse effects of NSAIDs, becoming a common cause of hospitalization and even death. (*Farm Współ 2010; 3: 102-107*)

Keywords: NSAIDs, the gastrointestinal tract

Opis przypadku

W kwietniu 2010 roku 72-letnią pacjentkę przyjęto na Oddział Wewnętrzny z powodu narastającego osłabienia oraz wystąpienia smolistych stolców.

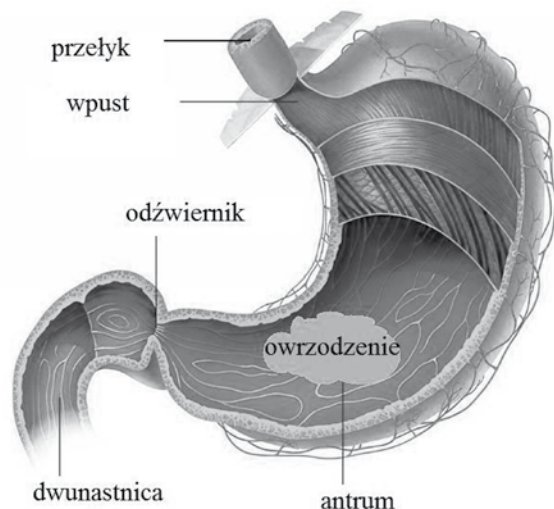
Na podstawie przeprowadzonego wywiadu uzyskano informację, że u chorej w 2007 roku wystąpił udar niedokrwienny mózgu z niedowładem połowicznym lewostronnym i afazją ruchową. Z powodu niedostatecznej rehabilitacji w warunkach domowych, pacjentka od tego czasu jest osobą leżącą. Z uwagi na niedowład o typie spastycznym oraz silne dolegliwości bólowe stawów biodrowych i odcinka lędźwiowo-

krzyżowego kręgosłupa chora od długiego czasu (co najmniej od roku) stosowała NLPZ – naprzemiennie ketoprofen w dawce 200 mg/dobę i naproksen w dawce 300 mg/dobę.

Przy przyjęciu stan pacjentki określono jako ogólny średni. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: błądź powłok i śluzówek, tachykardię (110/min), niedowład połowiczny lewostronny, opadnięcie lewego kącika ust oraz afazję ruchową. Wykonane badania laboratoryjne potwierdziły obecność głębokiej niedokrwistości: HGB - 6,47 g/dl (N=12-14 g/dl), leukocytoza - 24,8 K/ μ l (N=4,0-10,0 K/ μ l) przyspieszone OB. - 62 mm/godz. (N<20 mm/godz.) oraz nieznacz-

nie podwyższone stężenie kreatyniny - 1,88 mg/dl (N=0,6-1,1 mg/dl).

Na podstawie obrazu klinicznego oraz badań dodatkowych (badanie *per rectum*, gastroscopia: antrum – rozległe owrzodzenie pokryte włóknikiem, aktualnie bez cech świeżego krwawienia) rozpoznano krwawienie z przewodu pokarmowego w przebiegu owrzodzenia żołądka spowodowane długotrwałym pobieraniem NLPZ (Rycina 1).



Rycina 1. Budowa żołądka z uwzględnieniem działań niepożądanych NLPZ

Z uwagi na głęboką niedokrwistość, chorej przetoczono 3 jednostki koncentratu krwinek czerwonych zgodnej grupowo. Nie obserwowano odczynów poprzeczeniowych. Równocześnie wdrożono leczenie inhibitorem pompy protonowej (IPP) – omeprazolem w dawce 40 mg/dobę, a także eradykację *Helicobacter pylori* w schemacie amoksycyklina z kwasem klawulonowym: 1000 mg 2 x dziennie + klarytromycyna: 500 mg 2 x dziennie. Dodatkowo zalecono suplementację żelazem. Uzyskano poprawę samopoczucia oraz przyrost HGB do wartości 9 g/dl.

Pacjentkę w stanie wyrównanym wypisano do domu w 7 dobie leczenia. Zalecono kontynuację leczenia IPP, rehabilitację ruchową w warunkach ambulatoryjnych oraz ograniczenie stosowania NLPZ, jedynie w uzasadnionych sytuacjach (doraźnie).

W sytuacji wystąpienia dolegliwości bólowych dopuszczono stosowanie tramadolu w dawce maksymalnej 200 mg/dobę.

NLPZ ze względu na liczne wskazania kliniczne są jednymi z najczęściej stosowanych leków na świecie.

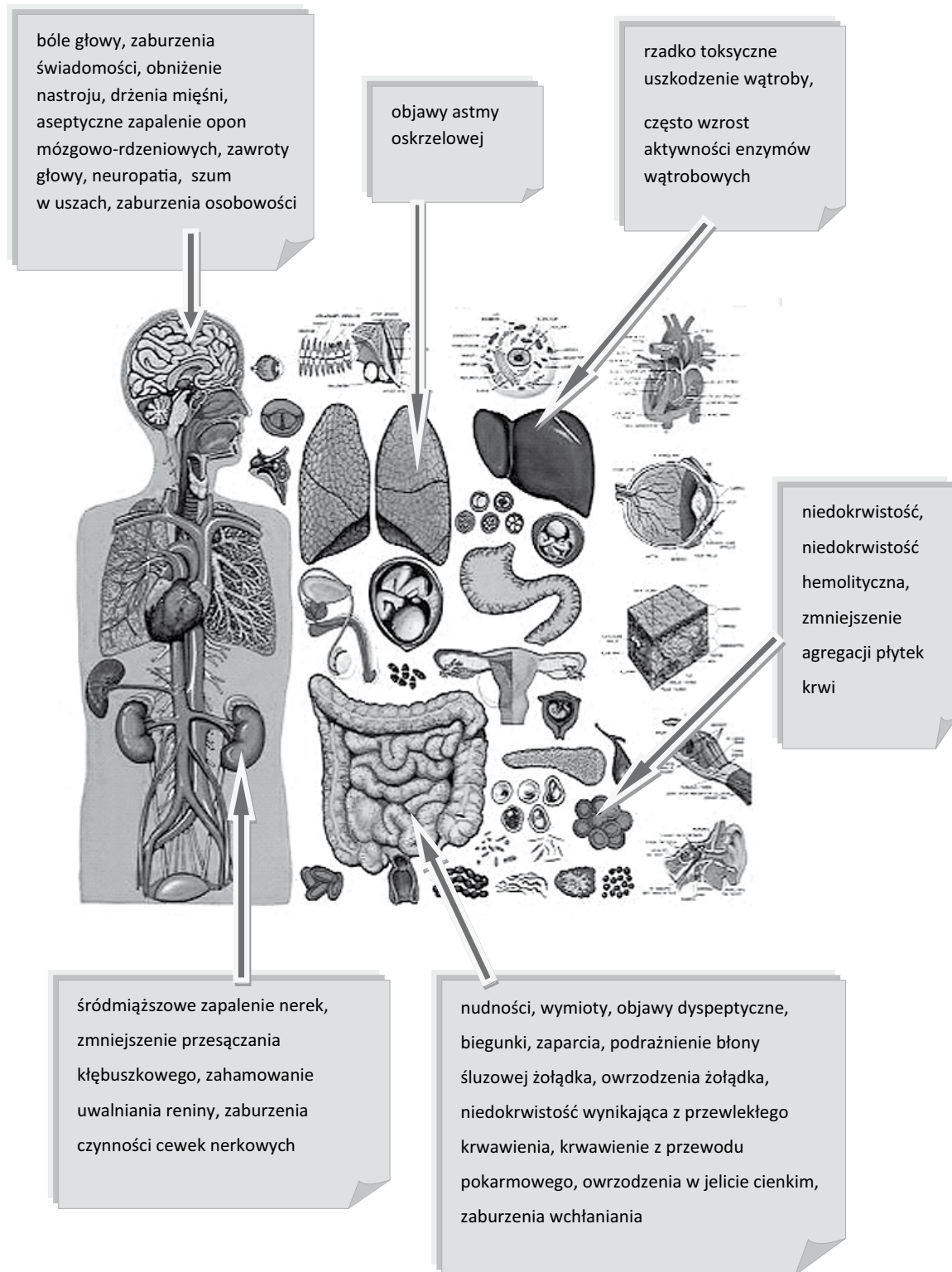
Szacuje się, że Polacy zajmują obecnie 3 miejsce po Amerykanach i Francuzach, jeżeli chodzi o ilość kupowanych preparatów z grupy NLPZ. W opinii pacjentów na poczucie bezpieczeństwa przy ich stosowaniu wpływają informacje producentów zawarte w reklamach oraz fakt, że coraz więcej leków z tej grupy jest dostępna w sprzedaży odręcznej. Niestety, w Polsce nie są nadal dostępne dokładne dane analizujące powikłania polekowe po NLPZ. Badania wykonane w Wielkiej Brytanii wykazały, że leki te powodują każdego roku około 30 tysięcy poważnych działań niepożądanych, z czego 1200 kończy się zgonem.

Do najczęściej rejestrowanych objawów niepożądanych po stosowaniu NLPZ należą powikłania ze strony przewodu pokarmowego, nerek, wątroby, płuc i powikłania hematologiczne (Rycina 2) [1,2].

Pojawianie się objawów niepożądanych podczas farmakoterapii NLPZ wynika z mechanizmów ich działania, które zostały wyjaśnione na początku lat 70. XX w. przez zespół Vane'a, za co w 1971 r. otrzymał on Nagrodę Nobla. Od tego czasu wiemy, że działanie NLPZ jest wynikiem hamowania aktywności cyklooksygenazy (COX) – enzymu, który jest odpowiedzialny za jeden ze szlaków przemiany kwasu arachidonowego, którego rezultatem jest synteza prostaglandyn, tromboksanów i prostacykliny (PGI₂). Prostaglandyny działają ochronnie na błonę śluzową przewodu pokarmowego, rozszerzają naczynia, regulują przepływ krwi w nerkach, nasilają także procesy zapalne.

Przełom w rozumieniu zagadnień związanych z istniejącymi różnicami pomiędzy NLPZ w sile i zakresie efektu terapeutycznego oraz spectrum działań niepożądanych nastąpił na początku lat 90. XX wieku, kiedy to odkryto, że istnieją (co najmniej) dwie izoformy cyklooksygenazy: konstytutywna, podtrzymująca procesy fizjologiczne COX-1 i indukowana COX-2, która odpowiada za syntezę prostaglandyn, będących mediatorami stanu zapalnego [3].

Dlatego duże nadzieje w ograniczeniu działań niepożądanych NLPZ wiązano z wprowadzeniem do praktyki klinicznej selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2, popularnie nazywanymi koksymbami. Niestety, po opublikowaniu wyników badania APROVe we wrześniu 2004 r. rofekoksyb został wycofany z rynku. W badaniu tym wykazano zwiększoną częstość incydentów zatorowych (zawały serca, udary mózgowe) w grupie leczonej rofekoksybem w porów-



Rycina 2. Działania niepożądane NLPZ na organizm człowieka

naniu z placebo. W USA wstrzymano także sprzedaż valdekoksylu (lek ten nie był w Polsce zarejestrowany). Jedyny dostępny obecnie w Polsce selektywny NLPZ celekoksyl, zgodnie z zaleceniami producenta z lutego 2005 r., jest przeciwwskazany u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca, chorobą naczyń mózgowych, niewydolnością krążenia II–IV stopnia. Pacjenci z istotnymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, palący papierosy), z miażdżycą zarostową tętnic obwodowych mogą być leczeni celekoksylem jedynie po dogłębnym rozważeniu celowości takiej terapii [4].

Rejestr ARAMIS (Arthritis, Rheumatism, and Aging Medicinal Information) oraz liczne badania kliniczne (VIGOR, CLASS, OMNIUM i ASTRONAUT) wskazują, że prawie 50% pacjentów leczonych NLPZ zgłasza występowanie przykrych objawów ze strony przewodu pokarmowego, u 13 na 1000 chorych przez rok przyjmujących NLPZ występują ciężkie powikłania w przewodzie pokarmowym, które ponadto są istotnym powodem wymuszającym hospitalizację i niestety coraz częściej są przyczyną zgonów. Szacuje się, że 10-12% chorych z powodu tych powikłań przerywa leczenie.

Badania te wskazują również, że nasilenie objawów dyspeptycznych nie wykazuje korelacji ze stopniem uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego, a więc analiza oparta tylko na objawach klinicznych nie pozwala ustalić stopnia uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego. Ponadto objawy kliniczne są także słabym wskaźnikiem dla rozpoznania powikłań po NLPZ. Szacuje się, że u prawie 80% pacjentów nie występują objawy zwiastunowe lub są one niejednoznaczne.

Analiza badań endoskopowych wskazuje, że u 60-100% pacjentów stosujących NLPZ przez okres 1-2 tygodni pojawiają się przekrwienie, wybroczyny, nadżerki, a nawet wrzody w żołądku i/lub dwunastnicy.

W przypadku pacjentów przewlekle stosujących NLPZ w ciągu 3-6 miesięcy u 10-30% pojawia się wrzód żołądka lub dwunastnicy. Niestety często nawet wrzody nie dają objawów klinicznych, a czułość objawów klinicznych w ich rozpoznaniu wynosi poniżej 25%.

Powikłania, zagrażające życiu pacjenta i wymagające hospitalizacji występują u 1-2% pacjentów przyjmujących NLPZ przez 3 miesiące i u 2-5% po stosowaniu przez rok. Śmiertelność z powodu powikłań wynosi 0,22% w skali roku, co wynika głównie

z wysokiej śmiertelności spowodowanej krwotokami wywołanymi przez te leki [5,6].

Toksyczny wpływ NLPZ na przewod pokarmowy związany jest z bezpośrednim, uszkadzającym działaniem tych leków na błonę śluzową przewodu pokarmowego. Zdolność NLPZ do hamowania cyklooksygenazy, prowadzi do zmniejszenia syntezy prostaglandyn. Prostaglandyny wykazują w przewodzie pokarmowym działanie cytoprotekcyjne. Mechanizm tej cytoprotekcji polega na:

- poprawie przepływu krwi przez błonę śluzową żołądka,
- stabilizacji błon lizosomalnych,
- pobudzeniu odnowy nabłonka powierzchniowego,
- stymulowaniu uwalniania dwuwęglanów,
- zwiększeniu wydzielania śluzu [7].

Toksyczność NLPZ zależy od rodzaju stosowanego leku i wielkości dawki. Im bardziej selektywny inhibitor cyklooksygenazy 2, tym mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego. Jak wykazała analiza, wśród nieselektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2 najbezpieczniejszy dla przewodu pokarmowego jest ibuprofen, największe ryzyko stwarzają zaś piroksykam, fenylobutazon, flurbiprofen i ketoprofen. Duże dawki NLPZ mogą zwiększać ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego 4-8 krotnie w porównaniu z dawkami małymi.

Niebezpieczeństwo powikłań gastroenterologicznych jest wysokie już od początku stosowania NLPZ i nie zmienia się w czasie trwania terapii.

Wyniki badań wskazują, że ryzyko wystąpienia powikłań dotyczących przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych NLPZ zwiększają:

- wiek pacjenta > 60 lat,
- choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy i/lub jej powikłania w wywiadzie,
- stosowanie więcej niż jednego NLPZ (w tym kwasu acetylosalicylowego),
- wysoka dawka NLPZ,
- równoczesne stosowanie glikokortykosteroidów, doustnych antykoagulantów, leków zobojętniających lub hamujących receptory histaminowe H₂,
- ciężkie choroby współistniejące,
- zakażenie *Helicobacter pylori*.

Brak jest natomiast jednoznacznych danych określających wpływ palenia papierosów i spożywania nadmiernych ilości alkoholu na ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego u osób stosu-

jących przewlekle NLPZ.

NLPZ mogą też uszkadzać jelito cienkie i grube. Zmiany w jelicie cienkim wywołane przez NLPZ (enteropatia) mogą mieć różny charakter - od zapalenia błony śluzowej z mikrokrwawieniami i utratą białka, poprzez owrzodzenia, do przewężeń światła jelita. Mechanizm przyczyniania się NLPZ do powstania tych uszkodzeń nie jest poznany. Powikłania te są na szczęście sporadyczne, chociaż rzeczywista częstość ich występowania jest nieznana ze względu na brak możliwości endoskopowej oceny całego jelita cienkiego.

Aby zwiększyć bezpieczeństwo stosowania NLPZ poprzez ograniczenie powikłań gastroenterologicznych sugeruje się stosowanie podstawowych zasad profilaktyki, które nakazują:

- wybór leku o potencjalnie najmniejszej toksyczności,
- jak najkrótszy czas terapii,
- stosowanie leku w najmniejszych dawkach terapeutycznych,
- bezwzględne unikanie jednoczesnego podawania kilku NLPZ oraz równoczesnego stosowania glikokortykosteroidów i doustnych antykoagulantów,
- w grupie osób ze zwiększonym ryzykiem powikłań należy rozważyć stosowanie leku ochronnego z grupy:
 - omeprazol w dawce 20 mg oraz pantoprazol w dawce 20 i 40 mg są skuteczne w profilaktyce uszkodzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego,
 - mizoprostol - pomimo korzystnego efektu mizoprostolu w prewencji uszkodzeń wywołanych przez NLPZ, lek ten nie jest rekomendowany ze względu na słabsze działanie ochronne w porównaniu z IPP oraz wysoką częstość działań niepożądanych (biegunka, bóle brzucha) sięgającą nawet 30%,
 - nie zaleca się też blokerów receptora H₂ i leków zobojętniających, pomimo że leki te dobrze łagodzą objawy dyspeptyczne po NLPZ [8-10].

▪ Inne działania niepożądane:

Nerkowe objawy niepożądane NLPZ są również związane z mechanizmem ich działania, podczas którego zmniejszają one syntezę prostaglandyn, co skutkuje wystąpieniem zaburzeń przepływu nerkowego.

Wzrost ciśnienia tętniczego i zatrzymanie sodu

może pojawić się zarówno podczas terapii inhibitorami COX-1, jak i COX-2. Terapia NLPZ może być powodem wystąpienia:

- ujawnienia lub zaostrzenia niewydolności nerek,
- hiperkaliemii (szczególnie przy kojarzeniu z inhibitorami ACE, blokerami receptora angiotensyny),
- obrzęków obwodowych,
- zaostrzenia objawów niewydolności krążenia,
- martwicy brodawek nerkowych.

NLPZ klasyfikowane są jako druga (po aminoglikozydach) grupa leków pod względem częstości wywoływania jatrogennej, ostrej niewydolności nerek, co wymusza ostrożne ich stosowanie u osób starszych, szczególnie ze stwierdzoną współistniejącą chorobą nerek, niewydolnością serca, hipowolemią lub chorobą wątroby.

Podczas terapii NLPZ odnotowuje się niekiedy niewielki wzrost wartości enzymów wątrobowych, co rzadko zmusza do odstawienia leku. Zwiększone ryzyko toksyczności występuje u pacjentów z uprzednio istniejącym uszkodzeniem wątroby.

Objawy niepożądane dotyczące układu oddechowego są również wynikiem hamowania syntezy prostaglandyn - podwyższony poziom leukotrienów u wrażliwych pacjentów może wywoływać skurcz oskrzeli i zaostrzenie objawów astmy oskrzelowej.

NLPZ poprzez zmniejszenie syntezy tromboksanu upośledzają agregację płytek. Ma to szczególne znaczenie u chorych ze skazami krwotocznymi i przyjmujących antykoagulanty. Efektu tego nie mają selektywne blokery COX-2 i tym tłumaczy się ich działanie prozakrzepowe.

W praktyce klinicznej odnotowuje się również skórne objawy niepożądane po stosowaniu NLPZ. Do najczęściej zgłaszanych należą zmiany o charakterze pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego, rumieni, osutek polekowych i plamic. Należy również pamiętać, że NLPZ stosunkowo często prowokują rozwój pokrzywki przewlekłej. Około 30% przypadków tej formy pokrzywki spowodowana jest nietolerancją kwasu acetylosalicylowego oraz prowokowana przez pokarmy zawierające salicylany [11-13].

Podsumowanie

Jak wykazują obserwacje kliniczne, NLPZ są odpowiedzialne za przeszło 20% wszystkich rejestrowanych corocznie w świecie działań niepożądanych i znajdują

się w pierwszej piątce przyczyn hospitalizacji w wyniku ciężkich powikłań polekowych.

Dlatego tylko posiadana przez lekarzy i farmaceutów i innych fachowych pracowników służby zdrowia wiedza o szerokim spektrum działań niepożądanych NLPZ oraz czynny udział w ich wykrywaniu i rejestracji umożliwia tworzenia zaleceń dotyczących zapobieganiu działaniom niepożądanym, metod wczesnego ich wykrywania i leczenia. Pozwala to także poprawić edukację pacjentów, z których przeszło 50% przyjmujących

NLPZ nie wie nic o ich działaniach niepożądanych.

Adres do korespondencji:
Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań
Tel.: (+48 61) 854 91 14
E-mail: katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Woron J, Wordliczek J, Filipczak-Bryniarska I, Dobrogowski J. Powikłania farmakoterapii bólu. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2008;2:177-84.
2. Badurek S. Wrzody trawienne po NLPZ są zwykle bezobjawowe. *Puls Medycyny* 2000;22(93).
3. Gumułka WS. Nieopiodowe leki przeciwbólowe, leki stosowane w dnie oraz w leczeniu chorób reumatycznych. W: *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Tom I. Kostowski W, Herman S (red.). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2003. str. 224-52.
4. Świerkot J. Czy można poprawić klasyczne niesteroidowe leki przeciwzapalne? *Ru* 2005;43:171-6.
5. Gil J, Wojtuń S. Profilaktyka i leczenie uszkodzeń przewodu pokarmowego spowodowanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. *Pol Merk Lek* 2009;XXVI:353-7.
6. Gupta M, Eisen GM. Niesteroidowe leki przeciwzapalne a przewód pokarmowy. *Medycyna po Dyplomie* 2010;19:124-36.
7. Reguła J. Niesteroidowe leki przeciwzapalne a przewód pokarmowy. *Medycyna po Dyplomie* 2000;9:14-27.
8. Kasznicki J, Chojnacki J, Drzewoski J. Metody ograniczenia ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego związanych z przewlekłym stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. *Terapia* 2005;6:31-3.
9. Gil J, Wojtuń S. Profilaktyka i leczenie uszkodzeń przewodu pokarmowego spowodowanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. *Pol Merk Lek* 2009;XXVI:353-7.
10. Schlansky B, Hwang JH. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. *J Gastroenterol* 2009;44 Suppl 19:44-52.
11. Wasłowska M. Przewlekłe stosowanie NLPZ – zagrożenia, potencjalne powikłania *Medycyna Rodzinna* 2004;1:22-6.
12. Broniarczyk-Dyła G, Urysiak-Czubatka I. Niepożądane objawy skórne po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych. *Post Dermatol Alergol* 2007;XXIV:274-81.
13. Woron J, Goszcz A, Wordliczek J, Bisaga W. Monitorowanie niepożądanych działań leków w praktyce klinicznej. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2009;3:185-92.