

# A kis dózisú acetilszalicilsav-terápia gastrointestinalis veszélyei

Rácz István

Az acetilszalicilsav a szintetizálása óta eltelt több mint 100 év alatt az egyik legsikeresebb gyógyszernek bizonyult. A kis dózisú, tartós acetilszalicilsav-terápia csökkenti a myocardialis infarctus kockázatát, a stroke gyakoriságát, valamint az artériás érbetegségek és emboliás betegségek által okozott halálozást is.

Az acetilszalicilsav-kezelés terjedésével párhuzamosan bővülnek az ismeretek a szer gastrointestinalis kockázatáról, de a kedvező hatásokról is. Az acetilszalicilsav által okozott gastrointestinalis károsodások több tényezőre vezethetők vissza: a mucosa endogén prosztaglandinszintézisének gátlása, az ionscaphadhatás, a mucosalis barrier károsítása és a thrombocytaaggregáció-gátlás egyaránt szerepel a folyamatban. Epidemiológiai tanulmányok szerint a tartós, kis dózisú acetilszalicilsav-kezelés az akut felső gastrointestinalis vérzés kockázatát 1,5-2-szeresre növeli. Endoszkópos vizsgálatok ugyanakkor azt jelzik, hogy acetilszalicilsav tartós szedése mellett az esetek akár 10%-ában is kialakulhat gastroduodenalis fekély, legtöbbször tünetmentes formában. Idős életkorban és *Helicobacter pylori*-pozitivitás esetén nagyobb a veszélye annak, hogy az acetilszalicilsav fekélyt okoz. A gastroduodenalis szövődmények kockázatának csökkenése a *Helicobacter pylori* eradikációja mellett a preventív célú protonpumpagátló kezeléstől és az új típusú, kevésbé toxikus acetilszalicilsav-készítmények elterjedésétől várható.

Az acetilszalicilsav által okozott vékonybél-eróziók és -fekélyek diagnosztikájában a vékonybél kapszulás endoszkópiája ígéretes módszer.

A tartós acetilszalicilsav-kezelés növeli a vastagbél-diverticulumokból származó heveny vérzés veszélyét, különösen egyidejű nem szteroid gyulladásgátló kezelés mellett.

A colorectalis carcinomák kemoprevenziójában a tartós, kis dózisú acetilszalicilsav kezelés hatásosnak ígérkezik.

**acetilszalicilsav, nyálkahártyagát, eróziók, gastroduodenalis fekély**

## GASTROINTESTINAL COMPLICATIONS OF LOW-DOSE ASPIRIN TREATMENT

Since its synthesis more than 100 years ago aspirin has become one of the most successful drug. Low-dose, long-term aspirin therapy reduces the risk of myocardial infarction, the frequency of cerebral stroke and also reduces the mortality of peripheral arterial diseases and systemic embolisms.

With aspirin therapy becoming more and more widespread current knowledge is also getting more concerned about the gastrointestinal risks and beneficial effects. Aspirin therapy causes gastrointestinal damages by the inhibition of endogenous prostaglandin synthesis. The ion trapping effect and the injury of mucosal barrier as well as the inhibition of platelet aggregation are also responsible for gastrointestinal damages. According to epidemiological studies low-dose aspirin treatment increases the risk of acute upper gastrointestinal bleeding by 1.5-2.0 fold. However, endoscopic studies indicate that gastroduodenal ulcers may develop even in 10 percent of cases on long term aspirin treatment, most frequently in a symptom-free form. Older age as well as *Helicobacter pylori* infection increase the risk of aspirin induced ulcers. Beside *Helicobacter pylori* eradication therapy, preventive proton-pump-inhibitor treatment and the widespread of new non-toxic aspirin derivatives may decrease the risk of gastrointestinal complications. Capsule endoscopy also seems to be a promising diagnostic tool for detecting aspirin induced small bowel erosions and ulcers. Long-term aspirin treatment increases the risk of acute bleeding from large bowel diverticulas especially with non-steroidal anti-inflammatory drug co-therapy present. Long-term, low-dose aspirin treatment is a promising method for the chemoprevention of colorectal cancers.

**aspirin, mucosal barrier, erosions, gastroduodenal ulcer**

dr. Rácz István (levelezési cím/correspondence): Petz Aladár Megyei Oktató Kórház,  
I. Belgyógyászat-Gasztroenterológia/Petz Aladár County and Teaching Hospital,  
1st Department of Medicine;  
H-9024 Győr, Vasvári Pál u. 2. E-mail: raczi@petz.gyor.hu

Érkezett: 2004. augusztus 5. Elfogadva: 2004. november 18.

Az acetilszalicilsav ipari előállítását 1897-ben vette kezdetét, amikor *Felix Hoffmann-nak* sikerült szintetizálnia az anyagot a Bayer laboratóriumában. Az elmúlt több mint száz év alatt az acetilszalicilsav az egyik legsikeresebb gyógyszernek bizonyult. Napjainkban 80 millió amerikai szed naponta acetilszalicilsavat, ami évi 45 ezer tonnányi fogyasztást jelent (1). A tartós acetilszalicilsav-kezelés hazánkban is terjedőben van, főleg cardiovascularis javallatokkal, de a szer továbbra is a házipatikák első számú fegyvere.

## A kis dózisú acetilszalicilsav-terápia indokai és dózisa

Több klinikai vizsgálat bizonyítja, hogy az acetilszalicilsavval végzett thrombocytáaggregáció-gátló kezelés drámaian csökkenti a nem halálos myocardialis infarctus kockázatát, a stroke gyakoriságát és az artériás betegségek okozta halálozást (2, 3).

Nincs pontos definíció arra, hogy mit jelent a kis dózis, amikor a cardiovascularis prevenciót szolgáló acetilszalicilsav-kezelésről beszélünk. Az irodalomban általában napi 75–150 mg-ot értenek alatta, de vannak olyan tanulmányok, amelyekben a napi 325 mg acetilszalicilsav-adagot is kis dózisú kezelésként minősítik. Várható, hogy az ajánlott dózis még növekedni is fog, akár 500–725 mg-ig, elsősorban azért, mert a kívánatos thrombocytáaggregáció-gátló hatást csak ekkora napi adagokkal érik el (4). Ezek a törekvések növelik az acetilszalicilsav-kezelés gastrointestinális mellékhatásainak kockázatát, különösen akkor, ha az acetilszalicilsav mellé az ADP-receptor-antagonista, szintén thrombocytáaggregáció-gátló clopidogrelterápiát is bevezetik (5).

Az úgynevezett kis dózisú és folyamatos acetilszalicilsav-kezelés terjedésével párhuzamosan az előnyös és a károsító hatásokról egyaránt bővülnek az ismeretek (6).

## Az acetilszalicilsav hatása a gastrointestinalis mucosára

*Sir John Vane* híres, 1971-ben közölt kutatásai óta ismert, hogy az acetilszalicilsav gátolja a ciklooxygenáz (COX) enzimet, amely a prosztaglandinok (PG) és a tromboxánok (TXA) termelődéséért felelős (7). A COX-izoformok közül a COX-1 és COX-2 hatását ismerjük a legjobban. A COX-1 a legtöbb szövetben, így a gastrointestinalis rendszerben is állandó komponens. A COX-1 hatására termelődő prosztaglandin- $E_2$  (PGE<sub>2</sub>) és prosztaciklin (PGI<sub>2</sub>) a szövetek integritását és károsodás elleni védelmét szolgálja.

A COX-2 a különböző szövetekben a proinflamm-

matorikus citokinek hatására termelődik. A gastrointestinalis rendszerben is alapvetően termelődő COX-2 fontos szerepet játszik a nyálkahártya-védelemben, az angiogenesisben, fekélygyógyulásban, sőt, a carcinogenesisben is.

Az acetilszalicilsav a COX-1- és COX-2-rendszert egyaránt gátolja, de hatása nagyjából a COX-1-vonalon érvényesül. Az acetilszalicilsav irreverzibilisen acetilálja a COX-1 enzimet, emiatt gátlódik az arachidonsavból történő prosztaglandin- és TXA<sub>2</sub>-képződés folyamata. A gastroduodenalis mucosa acetilszalicilsav által kiváltott károsodásának egyik legfontosabb patogenetikai eleme az endogén prosztaglandintermelődés csökkentése (1).

Az acetilszalicilsav gastroduodenalis károsító hatását az alábbi patofiziológiai mozzanatok váltják ki önmagukban vagy együttesen:

- a mucosa endogén prosztaglandinszintézisének gátlása;
- az „ionsapdhatás”;
- a mucosalis barrier károsítása;
- a thrombocytáaggregáció gátlása.

A mucosalis prosztaglandinok (döntően a PGE<sub>2</sub> és PGI<sub>2</sub>) a mucosa epithelsejtjeinek nyák- és bikarbonáttermelődését stimulálják. A nyák- és bikarbonáttermelés az agresszív károsító hatások (sósav, epesavak, nem szteroid gyulladásgátlók, acetilszalicilsav stb.) elleni védekezőrendszer, az úgynevezett nyálkahártyagát első vonalába tartozó elemek. Csökkent ütemű és mennyiségű termelődésük esetén megbomlik a védelmi rendszer első vonala, a felszínen tapadó nyák meggyengül, ennek következtében a káros anyagok közvetlenül érintkeznek az epithellel, ami a hidrogénionok rediffúziójához és a felszíni epithelsejtek tömeges pusztulásához vezet (8). Az endogén prosztaglandinok biztosítják a microvascularis endothel épségét is, és az apoptózis szabályozásában is részt vesznek (9). A tartós, kis dózisú acetilszalicilsav-kezelés még egészséges egyéneknél is legalább 60%-kal csökkenti a nyálkahártya endogén prosztaglandintermelődését, ezáltal a kezelték egy részében a gastroduodenalis mucosa strukturális károsodását is kiváltja (10).

Az úgynevezett ionsapdhatás alapja az, hogy a koncentrált gyomorsavas (pH 1-2) milióben gátlódik a gyenge szerves sav tulajdonságú acetilszalicilsav diszszociációja. Emiatt az acetilszalicilsav lipidoldékonyvá válik, és átjut az epithelsejtek membránján. Az epithelsejtekbe kerülő acetilszalicilsav a 7,4-es pH-jú intracelluláris közegben disszociálódik, és a reionizáció során felszabaduló hidrogénionok olyan súlyos intracelluláris károsodást okoznak, amely az epithelsejtek pusztulásához vezet (11).

A gyomor mucosalis gátja összetett önvédelmi rendszer, amely képes megakadályozni a nagy koncentrációjú intragastricus hidrogénionok mucosa irányú passzív rediffúzióját (12). Fennállása, működésének épsége állatkísérletekben és emberben is vizsgálható, mérhető. A mucosalis barrier numerikus indexe az úgynevezett transmucosalis potenciáldifferencia (PD). Ez az elektrofiziológiai jelenség az ép gastroduodenalis nyál-

kahártya sajátja, alapja a lumen felé irányuló aktív kloridiontranszport. Normális körülmények között az elektrokémiai gradienssel szemben zajló aktív kloridiontranszport a nyálkahártya felszínén negatív töltésű elektromos polarizációt eredményez a serosa felszínéhez viszonyítva. Ha a mucosa sérül, vagy csupán a barrier károsodik, akkor az ép körülmények között fennálló, átlagosan mintegy  $-50$  mV mértékű transmucosalis potenciáldifferencia gyorsan és szignifikánsan csökken, érzékenyen jelezve a mucosában zajló komplex védelmi folyamatok zavarát, azaz a nyálkahártyagát károsodását.

A gyomorba adott acetilszalicilsav percekben belül szignifikánsan csökkenti a potenciálkülönbséget, ami egyértelműen bizonyítja, hogy már kicsiny és egyszeri adagja is károsítja a nyálkahártyagát. A kóros jelenség körülbelül 30-40 percig kimutatható, a potenciálkülönbség csak ez után normalizálódik. A transmucosalis potenciálkülönbség mérései bizonyítják, hogy az acetilszalicilsav átmenetileg akár egészséges egyének gyomrában is károsítja a nyálkahártya-védelem funkcionális integritását (13).

A nyálkahártya-védelem funkcionális zavara természetesen korántsem vezet minden esetben anatómiai károsodáshoz, eróziók vagy fekélyek kialakulásához, sőt, a nyálkahártyagát zavara önmagában panaszokat sem okoz. Számos további komponensből függ (fokozott savszekréciós kapacitás, társbetegségek, *H. pylori*-fertőzöttség, epesavas reflux, nem szteroid gyulladásgátló kezelés, fekélyes anamnézis, aktív fekélybetegség), hogy az acetilszalicilsav okoz-e eróziókat, fekélyeket, vérzést vagy perforációt (14).

A thrombocytáaggregáció gátlása önmagában nem károsítja a gastrointestinalis nyálkahártyát. Az acetilszalicilsav hatása miatt más úton kiváltott eróziókból vagy fekélyekből származó vérzések megállítását, csillapítását az irreverzibilis COX-1-gátló hatás ugyanakkor hátráltathatja. Ezáltal csökkenhet a primer és szekunder haemostasis esélye, sőt, a fekélyek úgynevezett korai újravérzésének kockázata is növekedhet, ha a beteg az akut vérzés fellépte előtti napokban még szedett acetilszalicilsavat (15).

## Az acetilszalicilsav gastroduodenalis mellékhatásai klinikai vizsgálatokban

Az acetilszalicilsav gastroduodenalis károsító hatásával kapcsolatos adatok a klinikai vizsgálatok alapján ellentmondóak. Az eredmények nagymértékben attól függenek, hogy milyen jellegű vizsgálatra alapozzák a véleményt: retrospektív vagy prospektív adatgyűjtésről volt-e szó, cardiovascularis tanulmányokban kívánták-e felmérni az acetilszalicilsav mellékhatásprofilját, vagy kifejezetten endoszkópos vizsgálatokból származnak az adatok. Jelentősen függenek az eredmények attól is, hogy mely szövődmények voltak a vizsgálatok végpontjai: vérző vagy perforáló fekélyek kialakulása vagy úgynevezett néma fekélyek, esetleg gastroduodenalis eróziók, amelyek aktuálisan nem vagy még nem okoz-

tak panaszokat. Az 1983–2003 között publikált közlemények adatainak metaanalízise szerint a kis dózisú acetilszalicilsav-kezelés szignifikánsan növeli a gastroduodenalis fekélyek vérzésének kockázatát (esélyhányados: 1,77) (16). Tovább nőtt a vérzés veszélye akkor, ha a tartós acetilszalicilsav-terápia nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) vagy kortikoszteroid egyidejű szedésével, illetve antikoaguláns kezeléssel társult (17, 18).

Egy további metaanalízis szerint, amelyben 66 ezer, kis dózisú ( $\leq 325$  mg/nap) acetilszalicilsavat szedő beteg esetében követték nyomon a gastrointestinalis jellegű mellékhatásokat, a vérzés kockázata 1,5-2-szeresére növekedett, és az évente előforduló vérzések abszolút gyakorisága 4/1000 beteg számot tett ki (19). Még nagyobb betegcsoportot felölelő, főleg cardiovascularis jellegű tanulmányok metaanalízise szerint (460 ezer beteg monitorizálása négy év alatt) az akut vérzés kockázata 2,9-nek bizonyult a kontrollokhöz képest, de a rizikó 4-re emelkedett, ha a betegek nem acetilszalicilsav típusú NSAID-kezelést kaptak (20).

Ezek az adatok a tartós, kis dózisú acetilszalicilsav-kezelés számottevő, de mégsem drámai mértékű gastrointestinalis kockázatát sugallják. Ez talán a magyarázata annak, hogy a kardiológusok és a neurológusok tudatában vannak ugyan a kezelés veszélyének, de a rendelkezésre álló adatok nyomán, a „nagy számok tükrében” sokszor mégis elhanyagolhatónak vélik, és a gyógyszeres prevenciót csak fekélyes anamnézis esetén tartják szükségesnek.

Merőben más képet kapunk az acetilszalicilsav-kezelés gastroduodenalis ártalmairól, ha a gasztroenterológiai tanulmányokat elemezzük. Két évtizeddel ezelőtt végzett retrospektív vizsgálatunkban az akut fekélyvérzéssel jelentkező betegek 22%-ának anamnézisében szerepelt a vérzést megelőző NSAID- vagy acetilszalicilsav-kezelés, illetve a kettő egyszerre, és már ekkor is minden tizedik, fekélyből vérző betegnél az acetilszalicilsav-kezelést lehetett megelőlni a vérzést előidéző kórokként (21).

Húsz évvel későbbi vizsgálataink szerint az úgynevezett ulcerogen gyógyszerek kétszer olyan gyakorisággal (40%) szerepelnek az anamnézisben, ezen belül tartós vagy alkalmi acetilszalicilsav-szedés körülbelül 30%-ban mutatható ki a vérző fekélyes betegek anamnézisében (22).

Jensen és munkatársai 2003-ban 4100 amerikai beteg adatait elemezték, akiknél akut fekélyvérzés alakult ki; a nyombélfekélyből vérzők 52,9%-ában, a gyomorfekélyből vérzők 57,2%-ában tudták az acetilszalicilsav, az NSAID vagy mindkettő szedését igazolni (23).

Kérdés tehát, hogy mekkora a valódi gastroduodenalis kockázata a tartós, kis dózisú acetilszalicilsav-

---

Nemcsak az acetilszalicilsav napi dózisa, hanem a tartós kezelés során alkalmazott összmenyiség is befolyásolhatja a gastroduodenalis szövődmények kockázatát.

---

kezelésnek. Ezt csak prospektív, endoszkópos vizsgálatok alapján lehet hitelesen megválaszolni.

A *Neville Yeomans* által vezetett, nemzetközi munkacsoport három földrész öt centrumában összesen 189, kis dózisu (75–325 mg/nap) acetilszalicilsavat szedő beteget vizsgált egy hónapos kezelés után gastroduodenoszkópiával, hogy felmérje az acetilszalicilsav indukálta, endoszkóposan észlelhető fekélyek és eróziók prevalenciáját. Az egyidejűleg protonpumpagátló (PPI) vagy H<sub>2</sub>-receptor-antagonistát (H<sub>2</sub>RA) szedőket nem vonták be a vizsgálatba. Egy hónapos kezelés után

21 betegen, tehát az esetek 11%-ában észleltek endoszkópiával gyomor- vagy nyombélfekélyt, azaz 3 mm-nél nagyobb átmérőjű hámsiányokat. Fontos adat, hogy csak minden ötödik fekélyesnek volt panasa. Az acetilszalicilsav által okozott fekélyre a magasabb életkor (>60 év) és a pozitív *H. pylori*-státusz bizonyult független rizikótényezőnek. A vizsgálat tapasztalatai szerint a kis dózisu acetilszalicilsav-kezelés kapcsán lényegesen gyakrabban alakultak ki gastroduodenalis fekélyek, mint az az epidemiológiai tanulmányok nyomán várható lett volna, és feltűnő módon a tünetmentes fekélyek voltak többségben. A kulcsfontosságú tanul-

mány szerzői bevezetik az úgynevezett „endoszkópos acetilszalicilsav-fekély” fogalmát, amely klinikailag ugyan néma, de későbbi kórlefolyása, valódi klinikai kockázata még nem ismert (24).

Jelenlegi tudásunk szerint a fekélyképződéshez az eróziókon keresztül vezet az út, de már az eróziók is vérezhetnek okkult vagy manifeszt formában, és az életminőséget rontó, dyspepsiás panaszokat okozhatnak. Kérdés, hogy a kis dózisu acetilszalicilsav-kezelés okozhat-e gastroduodenalis eróziókat. A már idézett multikontinentális munkacsoport az eróziók vizsgálatára koncentrálna meghosszabbította megfigyeléseit: a kezdeti, egy hónapos kezelés után még fekélymentes betegeknél további három hónapos acetilszalicilsav-kezelést folytattak, majd ismét endoszkópiát végeztek. Az újabb három hónapos kezelés után szignifikánsan több gyomoreróziót észleltek a *H. pylori*-negatívknál, mint a *H. pylori*-pozitív betegek esetében, a duodenalis eróziók viszont nagyobb számban alakultak ki a *H. pylori*-hordozókban. A gyomoreróziók száma az egy hónapos és a további három hónapos acetilszalicilsav-kezelés után is szignifikánsan függött az acetilszalicilsav napi dózisától, a nagyobb adag (>100 mg/nap) kétszer annyi eróziót okozott, mint a kisebb (<100 mg/nap). A tanulmány szerint a *H. pylori*-fertőzés csökkentette az acetilszalicilsav által okozott gyomoreróziók kockázatát, és egyúttal serkentette az eróziók gyógyulását is (25).

Nemcsak az acetilszalicilsav napi dózisa, hanem a tartós kezelés során alkalmazott összmennyiség is befolyásolhatja a gastroduodenalis szövődmények kockázatát. *Lew* és munkatársai olyan betegek adatait ele-

mezték, akik 14 éven át acetilszalicilsavat szedtek; arra a következtetésre jutottak, hogy minél több a bevett tabletták száma (125–1300 tablettá), annál nagyobb a súlyos fekélyvérzések kockázata (26).

## Az acetilszalicilsav okozta gastroduodenalis ártalmak megelőzése

A tartós, kis dózisu acetilszalicilsav-kezelés a gastroduodenalis nyálkahártya károsodásával jár, amely eltérő súlyosságú lehet a nyálkahártyagát obligát sérülésétől a tünetmentes eróziókon és az endoszkópos fekélyeken át az akutan fellépő vérzésig és perforációig. A károsodás megelőzésének alapvető kérdései: 1. Kik tartoznak a rizikócsoportba? 2. Mi a hatásos prevenció legesszerűbb eszköze?

A rizikócsoportok kijelölését számos konszenzusajánlás megkísérelte. Elsősorban a fekélyes anamnézissű, korábban már vérzést szenvedett betegek veszélyeztetettek, de idetartoznak az időskorúak, a különféle társbetegségekben szenvedők, valamint azok a betegek is, akik egyidejűleg antikoaguláns, NSAID- vagy kortikoszteroidkészítményt szednek.

A prevencióra több módszer is felmerült: 1. Az acetilszalicilsavval egyidejűleg adott protonpumpagátló kezelés. 2. A *H. pylori* eradikációja. 3. Új típusú acetilszalicilsav-készítmények bevezetése.

Az úgynevezett védő protonpumpagátló kezelés elemzése nem célja a jelen összefoglalónak.

A *H. pylori* eradikációjáról, mint az acetilszalicilsav által kiváltott gastroduodenalis szövődmények megelőzésének lehetőségéről, a legtöbb adat hongkongi szerzőktől származik. *Chan* és munkatársai *H. pylori*-pozitív, acetilszalicilsav-kezelés mellett vérző fekélyes betegeket vizsgáltak. Először a fekély gyógyulását érték el endoszkópos kezeléssel és omeprazollal, majd randomizálás szerint vagy egyhetes eradikációt vagy per os omeprazolkezelést folytattak hat hónapon át, a napi 80 mg acetilszalicilsav adásának fenntartása mellett. Az újrávérzési arányok (1/83 vs. 1/92) azt jelezték, hogy a nagy vérzési kockázatú, tartósan kis dózisu acetilszalicilsavat szedő betegeknél a sikeres eradikáció önmagában is hatékony prevenciót nyújt a vérzés kiújulásával szemben és ez a védőhatás összevethető volt a tartós omeprazolkezelésével (27). A *H. pylori*-pozitív fekélybetegek esetében tehát a sikeres eradikáció a protonpumpagátló védőkezelés alternatívája lehet. Megjegyzendő, hogy a vizsgált betegek igen kis dózisu, csupán napi 80 mg acetilszalicilsavat szedtek, de kérdéses, hogy a 200–300 mg-os adagok esetén is hasonlóan hatásos védelmet nyújt-e az eradikáció.

Az új típusú, gastroduodenalis mellékhatásokkal nem fenyegető acetilszalicilsav-készítmények kifejlesztésére aktív kutatások zajlanak, amelyek részben az acetilszalicilsav hatásmechanizmusának részletes feltárásán alapulnak. Ismertté vált, hogy a COX-1 gátlása mellett az acetilszalicilsav acetilálja a COX-2 enzimet, ami az epilipoxin A<sub>4</sub>-nek, más néven a lipoxinnak az acetilszalicilsav által beindított termelődéshez vezet. A

A *H. pylori*-pozitív fekélybetegek esetében a sikeres eradikáció a protonpumpagátló védőkezelés alternatívája lehet.

lipoxinanalógok a gyomornyálkahártyán védő- és gyuladáscsökkentő hatást fejtenek ki, elősegítve a mucosa adaptációját a tartós acetilszalicilsav-kezelés során (28). A COX-2-gátló enzimet specifikusan gátló NSAID-készítmények megakadályozzák a protektív lipoxinok felszabadulását, ezáltal acetilszalicilsav és COX-2-gátló szerek együttes adásakor megnövekszik a vérzéses szövödmények előfordulási aránya, amint az a CLASS tanulmányból is nyilvánvalóvá vált (29).

*Darling* és munkatársai szerint az acetilszalicilsav mucosakárosításának egyik oka a mucosafelszíni hidrofobicitás csökkenése. Az acetilszalicilsav-molekulához csatolt foszfatidil-kolin (PC) mérsékli a hidrofobicitás zavarát, ezáltal a foszfatidil-kolin-acetilszalicilsav kevéssé károsítja a mucosát, enyhül az acetilszalicilsav helyi irritatív hatása (30). A foszfatidil-kolin-acetilszalicilsav kedvező tulajdonságait már klinikai vizsgálatok is igazolták (31). További alternatíva a nitrogén-monoxid-felszabadulással járó acetilszalicilsav-derivátum, az úgynevezett nitrogén-monoxid-acetilszalicilsav kifejlesztése és bevezetése. A nitrogén-monoxid-acetilszalicilsav egyaránt gátolja a COX-1-et és a COX-2-t, megtartja hatékony, antithromboticus és thrombocytáaggregációt gátló tulajdonságát, de mucosakárosító effektusa szignifikánsan kisebb mértékű, mint a standard acetilszalicilsavé (32). A legújabb kutatási és klinikai adatok szerint remény van arra, hogy mind a foszfatidil-kolin-acetilszalicilsavból, mind a nitrogén-monoxid-acetilszalicilsavból hatékony és emésztőszervi szempontból biztonságos gyógyszereket lehet előállítani.

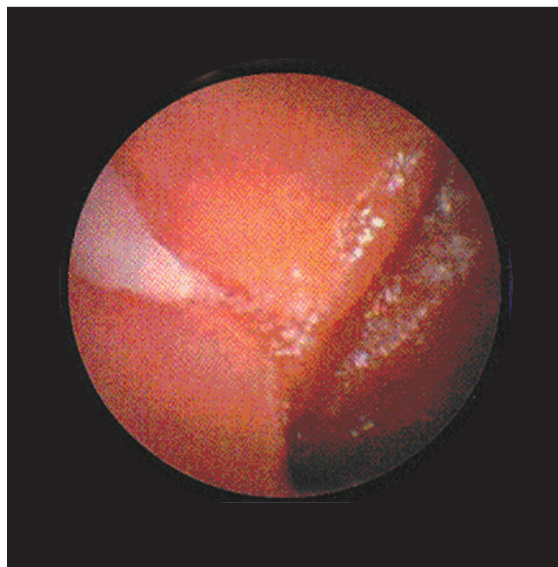
## Az acetilszalicilsav hatása a vékony- és vastagbélben

Az acetilszalicilsav-kezelés nyilvánvalóan hatást és mellékhatást fejt ki a bélrendszerben is, ám erről sokkal szegényesebb a tudásunk, mint a felső traktusról.

Az acetilszalicilsav mellékhatásprofilja a vékonybélben elsősorban a prosztaglandinszintézis gátlásán alapul, azonban a mikrocirkuláció kedvezőtlen befolyásolása is igen valószínű. A jejunumban és az ileumban is eróziók, fekélyek kialakulásához vezethet a tartós acetilszalicilsav terápia, ami klinikailag okkult vérzés vagy vashiányos anaemia formájában nyilvánulhat meg. A kapszulás vékonybél-endoszkópia bevezetésével és elterjedésével várhatóan bővülnek majd az ismeretek a vékonybélben károsító hatásról is (1. ábra). Napjainkig csupán az NSAID-ok vékonybélben kifejtett morfológiai hatását monitorozták kapszulás endoszkópiával, kis esetszámú vizsgálatokban, de az eredmények meglepőek. Spanyol szerzők 21, standard dózisú NSAID-kezelésben részesülő reumatológiai betegen és 19 kontrollszemélyen végezték el a vékonybél kapszulás vizsgálatát. Az NSAID-ot szedők 76%-ánál észleltek a 14 napos kezelés után közepes vagy súlyos fokozatú laesiókat a vékonybélben. A kontrolloknak csupán 10,5%-ában találtak enyhébb elváltozásokat (33). Egy

### 1. ÁBRA

*Acetilszalicilsav-kezelés mellett kialakult jejunális fekély kapszulás endoszkópos képe*



másik spanyol munkacsoport a COX-2-gátló celecoxib és a nem szelektív COX-gátló piroxicam mucosakárosító hatását vizsgálta kapszulás vékonybél-endoszkópiával. A hat, piroxicamot szedő betegből ötnél, a tíz celecoxibot szedőből nyolcnál észleltek eróziókat vagy fekélyeket a vékonybélben, legnagyobb gyakorisággal a jejunumban (34).

Az NSAID-készítményekkel végzett prospektív kapszulás vékonybélvizsgálatok tapasztalatai alapján nagyon valószínű, hogy az acetilszalicilsav is hasonló jelleggel károsítja a vékonybél mucosáját.

Az acetilszalicilsav vastagbélben kifejtett hatásai közül e dolgozatban két jelenség kiemelésére van mód: 1. a vérzés kockázata a vastagbélben; 2. a colorectalis carcinoma és a polip kialakulásának kemo-prevenciója.

Dallasi szerzők 503, endoszkóppal igazolt colondiverticulumos beteget vizsgálva kimutatták, hogy kis dózisú acetilszalicilsav-kezelés esetén a vérzés kockázata háromszorosára növekszik. A vérzés fellépésének kockázata kilencszeresre növekedett, ha a betegek acetilszalicilsavat és NSAID-készítményt szedtek egyszerre. A nem acetilszalicilsav típusú NSAID-ok ugyanakkor nem fokozták a colondiverticulumos betegek vérzési hajlamát (35).

A közelmúltban megjelent három jelentős, prospektív, randomizált vizsgálat eredményei szerint a tartós kis dózisú acetilszalicilsav-kezelés csökkenti a colorectalis carcinoma kockázatát, elsősorban a polip- és carcinomarecidíva gátlása révén (36–38). Bár a hatásmechanizmus még nem teljesen ismert, az adatok alapján úgy tűnik, hogy a colorectalis carcinoma kemo-prevenciójára a tartós kis dózisú acetilszalicilsav-kezelés alkalmas és ígéretes módszer.

## IRODALOM

1. Tarnawski AS, Caves TC. Aspirin in the XXI century: Its major clinical impact, novel mechanisms of action, and new safer formulations (editorial). *Gastroenterology* 2004;127:341-3.
2. Antithrombotic Trialist' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71-85.
3. Hung J. Medical Issues Committee of the National Heart Foundation of Australia. Aspirin for cardiovascular disease prevention. *Med J Aust* 2003;179:147-52.
4. Coreley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;124:47-56.
5. Hasager BA, Boyse G, Steen OJ. Effects of incremental doses per os aspirin on bleeding time, platelet aggregation and thromboxane production in patients with cerebrovascular disease. *Eur J Clin Invest* 1985;15:412-4.
6. Bernát SI, Pongrácz E, Gonda F. Az acetilszalicilsav dózisának változása és a trombocitaaggregáció-gátlás mértéke a kardiovaszkuláris és iszkémiás cerebrovaszkuláris betegségek szekunder prevenciója során. *Cardiologia Hungarica* 2003;33:240-44.
7. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature* 1971;231:232-51.
8. Halter F, Tarnawski AS, Schmassmann A, Peskar BM. Cyclooxygenase 2 – implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: contraversial issues and perspectives. *Gut* 2001;49:443-53.
9. Konturek SJ. Physiological role of prostanoids in cytoprotection. In: Cheli R (editor). Gastric protection. New York: Raven Press; 1988. p. 13-33.
10. Cryer B, Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosa injury in healthy humans. *Gastroenterology* 1999;117:17-25.
11. Hogben CA, Schanker LS, Tocco DJ, Brodie BB. Absorption of drugs from the stomach. II. The human. *J Pharmacol Exp Ther* 1957;120:540-45.
12. Ivey KJ. Gastric mucosal barrier. *Gastroenterology* 1971;61:247-59.
13. Rácz I. Transmucosal potential difference. In: Cheli R (editor). Gastric protection. New York: Raven Press; 1988. p. 65-86.
14. Yacshyn BR, Thomson ABR. Critical review of acid suppression in nonvariceal, acute, upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis* 2000;18:117-28.
15. Godil A, DeGuzman L, Schilling RC, Khan SA, Chen YK. Recent nonsteroidal anti-inflammatory drug use increases the risk of early recurrence of bleeding in patients presenting bleeding ulcer. *Gastrointest Endosc* 2000;51:146-51.
16. Sibilia J, Ravaud P, Marck G. Digestive and haemorrhage complications of low-dose aspirin. *Presse Med* 2003;32(Suppl):S9-16.
17. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995;31:827-30.
18. Fries JF, Bruce B. Rates of serious gastrointestinal events from low dose use of acetylsalicylic acid, acetaminophen, and ibuprofen in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:2226-33.
19. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long-term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2003;321:1183-7.
20. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and non-aspirin NSAIDs. *AM J Epidemiol* 2004;159:23-31.
21. Téri N, Rácz I, Varga L. Gastrointestinális vérzés és az ulcerogén gyógyszerek. *Orvosi Hetilap* 1983;124:2363-8.
22. Pécsi Gy, Rácz I. The causes of acute upper GI bleedings of non-variceal origin yesterday and today. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2004;42:431. (Abstract)
23. Jensen DM, Savides T, Sitzer M, Frankl H, Esrason K, Hammach S, et al. Demographics, risk factors, and outcomes of peptic ulcer haemorrhage in the United States: results of a large multicenter study. *Gastroenterology* 2003;124(Suppl):A17.
24. Yeomans ND, Hawkey CJ, Lanas AI, Naesdal J, Talley NJ, Thomson AB. Prevalence of gastric and duodenal ulcers during treatment with "low-dose" aspirin. *Gastroenterology* 2002;122(Suppl):A-87.
25. Hart JD, Hawkey CJ, Lanas AI, Naesdal J, Talley NJ, Thomson AB, et al. Predictors of gastroduodenal erosions in patients taking low-dose aspirin: *H. pylori* protects the stomach but not the duodenum. *Gastroenterology* 2003;124(Suppl):A-108.
26. Lew EA, Gaziano JM. Long-term risk of GI bleeding associated with chronic low dose aspirin. *Gastroenterology* 2003;124(Suppl):A-17.
27. Chan FKL, Chung S, Suen BY, Lee YT, Leugh WK, Leung VKS, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967-73.
28. Fiorucci S, Menez de Lima O, Mencarelli A, Palazetti B, Distrutti E, McKnight W, et al. Cyclooxygenase-2 derived lipoxin A<sub>4</sub> increases gastric resistance to aspirin-induced damage. *Gastroenterology* 2002;123:1598-606.
29. Silverstein FE, Falch G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA* 2000;284:1247-55.
30. Darling RL, Romero JJ, Dial EJ, Akunda JK, Langenbach R, Lichtenberger LM. Effects of aspirin on gastric mucosal integrity, hydrophobicity and prostaglandin metabolism in cyclooxygenase knockout mice. *Gastroenterology* 2004;127:94-104.
31. Anand BS, Romero JJ, Sanduja SK, Lichtenberger LM. Phospholipid association reduces the gastric toxicity of aspirin in human subjects. *AM J Gastroenterol* 1999;94:1818-22.
32. Fiorucci S, Santucci L, Wallace JL, Sardina M, Romano M, del Soldato P, et al. Interaction of a selective cyclooxygenase inhibitor with aspirin and NO releasing aspirin in the human gastric mucosa. *Proc Natl Acad Sci* 2003;100:10937-41.
33. Gomez-Rodríguez B, Cannedo-Alvarez A, Romero-Vasquez J, Ortiz-Moyano C, Pellicer-Bautista F, Manuel-Herreras J. NSAIDs erosive gastropathy assessed by capsule endoscopy: a prospective controlled trial. *Gastroenterology* 2004;126(Suppl):A-96.
34. Vasquez-Iglesias JL, Gonzalez-Conde B, Estevez-Prieto E, Martinez-Ares D, Galdo F, Anates A. A prospective study of COX-2 inhibitors vs NSAIDs induced small bowel lesions in asymptomatic patients using video capsule endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2004;59:AB173.
35. Cryer B, Cung AD, Kelly KC, Weideman RA. Risk of diverticular bleeding with NSAIDs and low dose aspirin. *Gastroenterology* 2002;122(Suppl):A-87.
36. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Halle RW, Ahren D, Bresalier R, et al. A randomised trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003;348:891-9.
37. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:883-90.
38. Benamouzig R, Deyra J, Martin A, Girard B, Jullian E, Pieolnoir B, et al. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology* 2003;125:328-36.