

Nem szteroid gyulladáscsökkentők – a gastrointestinalis prevenció aktualitásai



GASZTONYI Beáta

A gasztroenterológiai és endoszkópos szakrendelések betegeinek jelentős része a nem szteroid gyulladásgátló (non-steroid anti-inflammatory drug – NSAID) kezelés mellett kialakuló gyomorpanaszok miatt fordul orvoshoz. A betegek másik része az előzetesen tünetet nem okozó, súlyos szövődeményként jelentkező, NSAID okozta gastrointestinalis vérzésekkel kerül ellátásra. Az NSAID-ek szedése szinte észrevétlenül mindennappossá vált, hiszen a gyakori cardiovascularis betegségekben alkalmazott acetilszalicilsav (ASA), illetve az idősebb korosztály mozgásszervi panaszaira adott egyéb NSAID-ek bázisterápiaként szerepelnek eszköztárunkban. Hazánkban 2000-ben 9,89 millió doboz NSAID fogyott, azaz lakosként egy doboz.

Az NSAID-ek leggyakoribb mellékhatása a gyomor-bél nyálkahártya károsítása, emiatt az NSAID-ek által okozott gastrointestinalis szövődeményeket, kissé helytelenül, NSAID-gastropathiának nevezzük. Természetesen nemcsak a gyomor, hanem a vékonybél, sőt, a vastagbél nyálkahártyáját sem kímélik ezek a gyógyszerek, így az NSAID-gastropathia mellett az NSAID-enteropathia elnevezést is alkalmaznunk kell.

Minél kevésbé szelektív egy NSAID, vagyis minél erősebben gátolja a ciklooxygenáz-1 (COX-1) enzimet, annál gyakoribbak a mellékhatásai. A legtöbb NSAID gyenge sav, amely a gyomor pH-viszonyai között nem ionizált, így zsírdékonnyá és a sejtekbe kerül. Az intracelluláris pH-n ionizált, vízdékonnyá válik, és mintegy csapdába kerülve nem tud kijutni, felszaporodik. Ez a háttere a ciklooxygenáz-függő és attól független toxicitásnak.

A különböző NSAID-készítmények mucosakárosító hatása azonban nem kizárólagosan a COX-gátláson keresztül valósul meg, szerepet játszhat még a savtermelést, a mucosa vérátáramlását és egyéb más tényezőket befolyásoló hatása is. A gastroduodenalis nyálkahártya károsodása a klinikailag nem feltétlenül jelentős submucosus petechiform vérzésektől a felszínes eróziókon és fekélyeken át az életveszélyes szövődeményekig (vérzés, perforáció) terjedhet. Enyhébb esetben az NSAID-et szedőkben csak dyspepsiás panaszok jelentkeznek (a betegek körülbelül 30%-ában), a króni-

kus kezelés alatt állók között azonban 10-30%-ban peptikus fekély, 30-50%-ban gyomorerózió jelentkezik. NSAID-terápia mellett a gastrointestinalis szövődemények éves gyakorisága 0,2-1,5%.

Nem elhanyagolható adat, hogy az összes fekélyes szövődemény 60%-át NSAID okozza. Az NSAID okozta fekélyek 60%-ában először – akár első tünetként – súlyos szövődemény (vérzés, perforáció) jelentkezik.

A nem szteroid gastropathia endoszkópos jellemzői

Amikor betegünket gyomorpanaszok miatt, rutin endoszkópos vizsgálat kapcsán észleljük először, már a típusos endoszkópos kép is utal az NSAID-szedésre. Szokványos peptikus fekély esetén epigastriális fájdalom, dyspepsia képezi a fő panaszt; endoszkópia során általában szoliter nyombélfekély igazolódik. A súlyos szövődemény ritkább, mint NSAID indukálta fekélyek esetében, amelyek gyakran tünetmentesek, és nemritkán multiplex – elsősorban ventricularis – ulcus képében jelentkeznek. A szövődemények gyakoriak és súlyosak (vérzés) lehetnek.

Az NSAID szedése mellett kialakuló nyálkahártyakárosodásokat a vékony- és vastagbélben ritkán ismerjük fel, mivel ebben a lokalizációban a mellékhatásokra ritkán gondolunk. Az NSAID-enteropathia általában nem specifikus enterocolitisként jelentkezik, vagy okkult vérzés hátterében más eltérést keresve diagnosztizáljuk. Máskor az NSAID-szedés gyulladásozta vastagbélbetegségek fellángolását eredményezi, vagy makroszkóposan erózió, fekélyes nyálkahártya-károsodás, illetve ulcus, vérzés vagy perforáció alakul ki.

A kockázatot növelő tényezők

Az NSAID-kezeléssel kapcsolatban elkövetett leggyakoribb hibák: a pontos diagnózis nélküli indikáció, alkalmazás első lépésben a klasszikus fájdalomcsillapítók

Levelezési cím: dr. Gasztonyi Beáta, Zala Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály;
8900 Zalaegerszeg, Zrínyi Miklós utca 1. E-mail: gasztonyib@vipmail.hu

1. TÁBLÁZAT

A gastrointestinalis fekélyek kialakulása szempontjából nagy kockázatú gyógyszer-kombinációk

NSAID+kortikoszteroid
NSAID+kumarin (Syncumar)
NSAID+acetilszalicilsav
NSAID+kortikoszteroid+kumarin+acetilszalicilsav

NSAID: nem szteroid gyulladásgátló gyógyszer

helyett. Hatástalanság esetén nem gyógyszerváltásra, hanem újabb és újabb NSAID-ek párhuzamos bevezetésére kerül sor, nem gondolva a gastrointestinalis mellékhatások felerősödésére. Tipikus hiba az NSAID-kezelés folytatása a panaszok megszűnte után is.

Tipikus hiba az NSAID-kezelés folytatása a panaszok megszűnte után is.

Betegeink több NSAID párhuzamos szedésétől, mi magunk, orvosok a „veszedelmes” gyógyszer-kombinációk alkalmazásától sem riadunk vissza. Az NSAID-asszociált fekélyek kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett, nagy kockázatú betegcsoportot elsősorban azok az idős, dohányzó, alkoholt fogyasztó betegek képezik, akiknek az anamnézisében fekély és/vagy vérzés szerepel, akiknél nagyobb dózisz vagy kombinált (kettő

vagy több) NSAID együttes adására, vagy társbetegségek miatt veszélyes gyógyszer-kombinációk alkalmazására kerül sor (1. táblázat).

Savgátló kezelés a nem szteroid gyulladásgátlók mellékhatásának kivédésére

Szimptomás esetekben néhány hétig családorvosi kompetenciával alkalmazhatók PPI-k vagy H₂-receptor-blokkolók is, a következők figyelembevételével: A H₂-receptor-antagonisták a dyspepsiás panaszokat csökkentik, és az NSAID-kezelés elhagyását követően az aktív fekélyt meggyógyítják, azonban NSAID-terápia mellett a gyomorfekélyt nem előzik meg. A protonpumpagátlók szintén csökkentik a dyspepsiát, és az aktív fekélyt általában meggyógyítják az NSAID-terápia folytatása esetén is.

Kérdés, hogy a PPI-k gyógyszer-interakciós potenciálja (lásd lejjebb!) a gyógyszer-interakciókban részt nem vevő, új generációs H₂-receptor-blokkolók ismételt térhódítását mennyire segítik elő.

A hosszú távú protonpumpagátló kezelés mellékhatásai

A PPI-k hatásához képest mellékhatásaik elenyészőek, azonban hosszú távú alkalmazásuk során hasmenés, hányinger, hasi fájdalom, fejfájás, rhinitis, pharyngitis

ritkán, de jelentkezhet. Tartós PPI-terápia befolyásolhatja továbbá a zsírok és a zsírolékony vitaminok, valamint a vas, a cink, a magnézium és a kalcium felszívódását is. Ez utóbbi miatt a tartós PPI-kezelés, különösen mozgásszervi panaszokra NSAID-et szedő, elsősorban menopausában lévő, idős nők esetében fokozott körültekintést igényel.

A clopidogrel és a protonpumpagátlók kölcsönhatása

Az acetilszalicilsav kiegészítéseként alkalmazott clopidogrel hatásosan csökkenti a coronariák elzáródását posztinfarktusos, illetve percutan coronariaintervencióval kezelt betegek esetében, így mindkét gyógyszer alapvető fontosságú a másodlagos cardiovascularis profilaxis során. Az acetilszalicilsav és a clopidogrel lehetséges tápcatornai mellékhatásainak kivédése céljából gyakran rutinszerűen alkalmazzuk a PPI-eket. Éppen ezért figyelemfelkeltő volt a közelmúltban az a megállapítás, miszerint a legrégebbi PPI-vel, az omeprazollal kapcsolatban felmerült, hogy a clopidogrellel együtt adva csökkenti a clopidogrel thrombocytáaggregáció-gátló hatását. A clopidogrel bioaktivációja a máj citokróm P450 rendszerén keresztül történik, amelyben kiemelt szerepet játszik a citokróm P450 2C19 izoenzim. Mivel a P450 2C19 izoenzim fontos a PPI-k lebontásában is, ez magyarázza, hogy együttes adás esetén a PPI-k a clopidogrel kompetitív gátlóként szerepelhetnek.

Juurlink és munkatársai populációalapú eset-kontroll vizsgálata szerint az első myocardialis infarktust elszenvedett, clopidogrelt szedő betegek esetében az egyidejűleg alkalmazott PPI-k (a pantoprazolt leszámítva) csökkentették a clopidogrel kedvező védőhatását és növelték a reinfarktus kockázatát. A vizsgálatban a pantoprazol alkalmazásakor nem nőtt a reinfarktusok kockázata, amelyet a szerzők azzal magyaráztak, hogy a pantoprazol nem gátolja a citokróm P450 2C19 rendszert, ezért clopidogrellel együtt adva nem csökkenti a clopidogrel thrombocytáaggregáció-gátló hatását, és ezáltal nem befolyásolja cardiovascularis profilaktikus hatását sem. Más szerzők szerint is az elsősorban a P450 2C19 útján lebomló PPI-k (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol) alkalmazása esetén clopidogrel szedése ellenére nő a szívinfarktus kockázata. A P450 2C9-es úton lebomló pantoprazol és a főleg nem enzimatikusan lebomló rabeprazol esetén ez a kölcsönhatás kevésbé jelentkezik.

A P450 2C19-en kívül a 3A4 izoenzim is döntő szerepet játszik a PPI-k lebontásában. Éppen ezért nem hanyagolható el az a megfigyelés, hogy az atorvastatin a P450 3A4 kompetitív inhibitoraként szintén clopidogrelrezisztenciát hozhat létre, különösen – a részleges P450 3A4-bontó – rabeprazolkezeléssel együtt.

Összegezve a legújabb nemzetközi irodalmak ajánlását, amennyiben clopidogrelkezelés mellett a gastrointestinalis kockázat miatt PPI-re is szükség van, lehetőség szerint a PPI-k közül a cardiovascularis kockázatot nem növelő pantoprazolt kell választani. A

fenti vizsgálatok és a témában megjelent tanulmányok megerősítést igényelnek.

A clopidogrelkezeléssel egyidejűleg tervezett PPI-kezelés nagy körültekintést igényel: clopidogrelkezelés esetén az egyidejű profilaktikus PPI-kezelés ne rutin-szerűen, hanem csakis egyértelmű indikáció alapján történjen, és lehetőség szerint figyelembe kell venni a különböző PPI-k eltérő gyógyszer-interakciós potenciálját is.

Kinek szükséges profilaxis nem szteroid gyulladásgátló kezelés mellett?

Profilaxis szükséges elsősorban minden 65 évnél idősebb betegnek, ha kórelőzményében fekélybetegség szerepel (szövődménnyel vagy a nélkül), illetve mindazoknak, akik szteroid- és antikoaguláns kezelésben is részesülnek.

Tartósra tervezett NSAID-kezelés előtt, ha betegünk *Helicobacter pylori*-pozitivitása ismert, eradikáció javasolt. Fiatal, gasztroenterológiai betegség szempontjából rizikócsoportha nem sorolható betegek esetében nem kell kivizsgálni a *Helicobacter pylori*-státust. Fekélybetegség szempontjából rizikócsoportha sorolható beteg esetén viszont törekedni kell a meghatározására, és pozitív esetén a baktérium eradikációja szükséges, mivel ezekben az esetekben tartós NSAID-szedés a szövődmények előfordulását jelentősen növelheti.

Mikor indokolt a beteget gasztroenterológushoz irányítani?

A fentiek ismeretében érdemes elgondolkodni, milyen előreláthatatlan következményeket vonhat maga után az a körülmény, hogy a benzinkutaknál és az üzletekben recept nélkül kaphatók NSAID-ek, ami kontrollálatlan szedésükhöz vezet.

A 2009. április után kialakult hazai gyakorlat, amely szerint gasztroenterológus sem adhat javaslatot kiemelt OEP-támogatásra, azzal jár, hogy a betegek kiesnek a gasztroenterológiai ellenőrzés alól, aminek hátrányos következményeivel számolnunk kell. Az NSAID-gastropathiás betegek családorvosuknál jelentkeznek, és döntő részük ott is „ragad”. Bár a családorvosi kompetencia bővül a H₂-receptor-blokkolók, illetve a PPI-k (döntően a generikumok) tüneti szerként történő alkalmazásával, mindez magában hor-

dozza annak a veszélyét, hogy a szimptomás kezelés mellett a beteg gasztroenterológushoz irányítása elmarad vagy csak késve történik meg.

Jelen trend szerint a gastropathiát-enteropathiát okozó gyógyszerek indikációi döntően szakkonzíliumok révén születnek (például reumatológus vagy kardiológus; az utóbbiak gyakran a gyógyszerek kombinációját vagy a dózisok emelését javasolják), míg a prevenció, illetve a szövődmények kezelése háziorvosi feladattá válik. Feltétlenül szükséges azonban az NSAID-et szedő beteget gasztroenterológus szakorvoshoz irányítani azokban az esetekben, amikor a tüneti kezelésre a beteg nem válik teljesen panaszmentessé, illetve ha manifeszt vagy okkult gastrointestinalis vérzés jeleit észleljük.

Összegzés

Nehéz az NSAID-ek dömpingjében racionális utat találni az optimális fájdalom- és gyulladáscsillapító hatás elérése és a mellékhatások minimalizálása között. Egyes NSAID-ek kedvezményes felírasi lehetősége, a jogszabályok folyamatos változása, a gyógyszerek ára, illetve a terápia beállítása kórházi körülmények között, a gyógyszerterozslista elérhetőségének problémái tovább bonyolítják az amúgy sem könnyű választást. Pedig az NSAID-ek adása alapos körültekintést és óvatosságot igényel. Biztonságosabb gyógyszerek (szelektív COX-2-gátlók, coxibok) alkalmazása a cél, viszont ezek kiterjedt használatát jelenlegi árak korlátozza.

Tartós NSAID-kezelés során gastroprotectióra kell törekedni. Hosszú távú NSAID-kezelés előtt a nagy kockázatú betegek esetén a *Helicobacter pylori* eradikációja javasolható. Az igen nagy gastrointestinalis kockázatú betegek esetében (korábbi vérzés) coxib és PPI együttes adása szükséges.

Az NSAID-asszociált gastropathia-enteropathia kezelésében döntő tényező a prevenció, amely elérhető. Használjuk ki! Fontos hangsúlyozni a családorvosi és gasztroenterológusi kompetenciaszinteket és az egyénre szabott kezelés szükségességét. Bár a gyógyszer-interakciók miatt a PPI-k közötti verseny még nem zárult le, ne feledkezzünk meg a korábban háttérbe szorított H₂-receptor-blokkolókról, amelyek alkalmazása – úgy tűnik – ismét zöld lámpát kap.

A protonpumpagátlók csökkentik az dyspepsiát, és az aktív fekélyt általában meggyógyítják az NSAID-terápia folytatása esetén is.

AJÁNLOTT IRODALOM

1. Gasztroenterológiai Útmutató 2008. Klinikai Irányelvek Kézikönyve.
2. Herszényi L. A nem szteroid gyulladáscsökkentő okozta gastropathia. A megelőzés újabb szempontja. *LAM* 2007;17(4-5):275-80.
3. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180(7):713-8. DOI:10.150/CMAJ.082001
4. Lau WC, Gurbel PA. The drug-drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180:699-700.
5. Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost* 2006;4:2508-9.
6. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256-60.
7. Kim KA, Park PW, Hong SJ, et al. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:236-42.