

Niesteroidowe leki przeciwzapalne a przewód pokarmowy

Maneesh Gupta, MD, Glenn M. Eisen, MD, MPH

Division of Gastroenterology, Digestive Health Center, Center for Health and Healing, Portland, USA

NSAIDs and the Gastrointestinal Tract

Current Gastroenterology Reports 2009;11:345-353

Tłum. dr biol. Marianna Grąziejewicz

Program edukacyjny koordynowany przez prof. dr. hab. med. Jarosława Regułę

W SKRÓCIE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mogą mieć znamienne działania niepożądane na przewód pokarmowy. Ryzyko wystąpienia powikłań rośnie, jeśli pacjent ma chorobę wrzodową w wywiadzie lub jest w starszym wieku. Poza stosowaniem NLPZ niezależnymi sumującymi się czynnikami ryzyka są zakażenie *Helicobacter pylori* i przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego ze wskazań kardiologicznych. Coraz częściej stwierdza się przypadki enteropatii związanej z NLPZ. Przed rozpoczęciem terapii tymi lekami należy dokonać stratyfikacji ryzyka powikłań ze strony układu krążenia i przewodu pokarmowego oraz wykonać test w kierunku zakażenia *H. pylori*. Z punktu widzenia ochrony przewodu pokarmowego bezpieczeństwo terapii skojarzonej NLPZ z inhibitorem pompy protonowej (IPP) jest podobne do bezpieczeństwa stosowania inhibitorów cyklooksygenazy 2 (COX-2); u chorych z grup dużego ryzyka należy rozważyć podawanie zarówno inhibitorów COX-2, jak i IPP. Kwas acetylosalicylowy i inhibitory COX-2 zmniejszają ryzyko rozwoju gruczolaków jelita grubego; skuteczne wydaje się stosowanie kwasu acetylosalicylowego w większych dawkach i dłuższe leczenie. Przed zastosowaniem tych leków konieczna jest zatem identyfikacja chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego, jeśli w przeszłości u pacjenta lub członków jego rodziny stwierdzono gruczolaka ze skłonnością do zezłośliwienia, oraz ocena ryzyka dotyczącego powikłań ze strony układu krążenia i przewodu pokarmowego.

Wstęp

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) to jedne z najczęściej stosowanych leków. W Stanach Zjednoczonych wydaje się na nie rocznie około 100 mln recept, na całym świecie jest zażywanych około 50 mld tabletek kwasu acetylosalicylowego rocznie. Według danych statystycznych US Centers for Disease Control and Prevention do 2030 r. u blisko 67 mln dorosłych (25% przewidywanej całkowitej dorosłej populacji) rozpoznane zostanie zapalenie stawów (v. 46 mln dorosłych w latach 2003-2005). Niewątpliwie częstość stosowania NLPZ znacznie wzrośnie, dlatego niezwykle ważne jest, aby odpowiednio ocenić ryzyko związane z przyjmowaniem tych leków. Do NLPZ należą niewybiórcze, klasyczne NLPZ oraz wybiórcze inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX-2). Przy tak powszechnym stosowaniu tych leków nawet niewielkie ryzyko związane z ich przyjmowaniem przekłada się na zmienną chorobowość i umieralność.

Najczęstsze powikłania po stosowaniu NLPZ dotyczą przewodu pokarmowego i są one zwykle

związane z uszkodzeniami jego górnego i dolnego odcinka. Najczęstszym działaniem niepożądanym jest dyspepsja, a do poważnych powikłań należą owrzodzenia i krwawienie z przewodu pokarmowego, błoniaste pierścienie, zwężenia oraz zapalenie jelita grubego. W jednym z badań wykazano wzrost bezwzględnego odsetka zgonów o 5,5 na 100 tys. osobolat (95% CI, 5,4-5,6) po wystąpieniu powikłania ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (do porównania zastosowano współczynnik gęstości zachorowań).¹ Mimo dostępności leków działających ochronnie umiarkowanie i chorobowość związane z uszkodzeniami w przewodzie pokarmowym wciąż utrzymują się na wysokim poziomie; roczne koszty leczenia powikłań wrzodowych wywołanych przez NLPZ szacuje się na miliardy dolarów.²

Czynniki ryzyka

Do częstych skutków niepożądanych stosowania NLPZ należą uszkodzenia ciągłości błony śluzowej, nadżerki błony śluzowej żołądka, wrzody żołądka oraz ich powikłania (krwawienie, perfora-

cja lub niedrożność). Co najmniej 10-20% chorych przyjmujących NLPZ ma objawy niestrawności. Ich obecność nie jest jednak czynnikiem predykcyjnym wystąpienia choroby wrzodowej czy jej powikłań i u niemal 40% chorych z potwierdzonymi endoskopowo nadżerkami błony śluzowej żołądka nie występują objawy kliniczne.³ Wśród pacjentów przyjmujących NLPZ u połowy występują nadżerki błony śluzowej żołądka, a u 15-30% w badaniu endoskopowym stwierdza się wrzody; jednak klinicznie znamienne powikłania dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego występują tylko u 3-4,5%, a ciężkie u 1,5% pacjentów.⁴ W wielu badaniach dotyczących zagrożeń związanych ze stosowaniem NLPZ jako zastępczy marker uszkodzeń wywołanych NLPZ wykorzystuje się obecność potwierdzonych endoskopowo owrzodzeń oraz objawów, takich jak niestrawność, będących wskazaniem do badania endoskopowego; jednak oparcie oceny na objawach subiektywnych często prowadzi do jej zafałszowania. Głównymi rozpoznaniem pozwalającymi określić faktyczną częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest potwierdzone owrzodzenie i jego powikłania (krwawienie, perforacja i niedrożność).

Na podstawie danych Arthritis, Rheumatism, and Aging Medicinal Information System (ARAMIS) u 13 na 1000 chorych przez rok przyjmujących NLPZ występują ciężkie powikłania w przewodzie pokarmowym; dalsza analiza wykazuje, że w tej grupie w porównaniu z grupą kontrolną umieralność związana z wywołanymi przez NLPZ powikłaniami dotyczącymi przewodu pokarmowego wynosi 0,22% rocznie, z rocznym ryzykiem względnym (RR) 4,21.⁵ Silverstein i wsp.⁶ wykazali, że u stosujących klasyczne NLPZ powikłania wrzodów (krwawienie, perforacja, niedrożność) i owrzodzenia objawowe wystąpiły odpowiednio u 1,45% i 3,54% badanych rocznie. Podobnie, porównując rofekoksyb z naproksenem, Bombardier i wsp.⁷ wykazali, że odsetki poważnych powikłań ze strony przewodu pokarmowego i wszystkich zdarzeń związanych z przewodem pokarmowym wynosiły odpowiednio, 1,4 i 4,5 na 100 pacjentolat.

Identyfikacja czynników ryzyka

Oprócz dziedzicznego ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego u wielu chorych występuje ryzyko dodatkowe. Istnieje wiele czynników umożliwiających identyfikację takich pacjentów. W badaniu Ulcer Complication Outcomes Safety Assessment (MUCOSA), poświęconym skuteczności mizoprostolu, zidentyfikowano następujące czynniki ryzyka wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego dotyczącego przewodu pokarmowego: zaawansowany wiek, wrzód żołądka lub krwawienie z wrzodu w wywiadzie oraz choroba układu krążenia; obecność wszystkich czterech czynników wiązała się z 9% ryzykiem wystąpienia ciężkiego powikłania w ciągu 6 miesięcy.⁸ Zaawansowany wiek,⁹ dawka i czas trwania leczenia.¹⁰ Jednoczesne stosowanie glikokortykosteroidów i leków przeciwzakrzepowych^{11,12} oraz powikłania związane z przewodem pokarmowym w wywiadzie zwiększają ryzyko uszkodzenia jelita w wyniku stosowania NLPZ. American College of Gastroenterology proponuje podział ryzyka na trzy kategorie: wysokie (choroba wrzodowa z powikłaniami w wywia-

dzie lub >2 czynniki ryzyka), umiarkowane (1-2 czynniki ryzyka, takie jak wiek >65. r.ż., stosowanie leku z dużych dawkach, wrzód żołądka bez powikłań w wywiadzie oraz jednoczesne przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego, steroidów lub leków przeciwzakrzepowych) lub niskie (bez możliwych do identyfikacji czynników) (ryc. 1).¹³

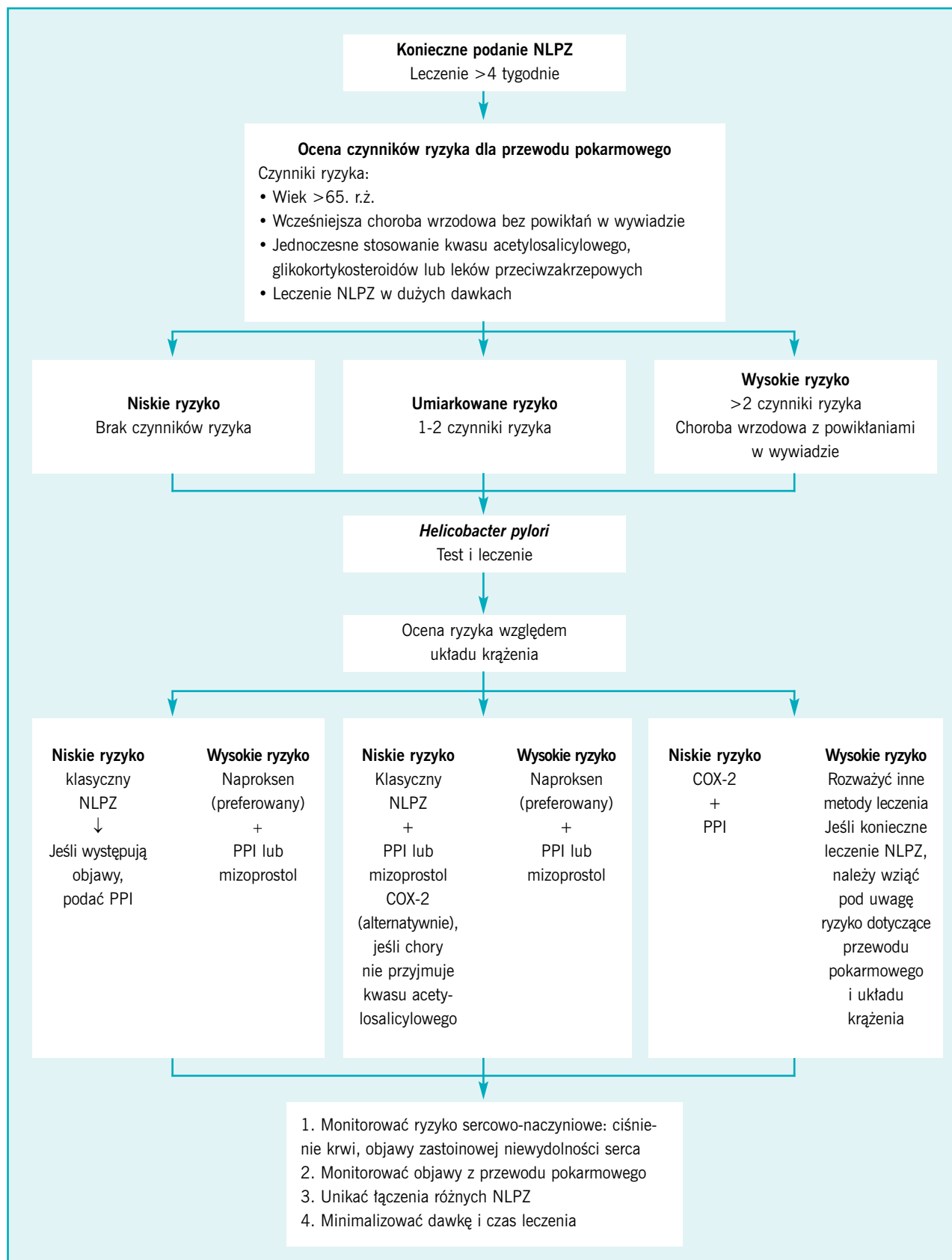
Zwiększanie dawki NLPZ także powoduje wzrost ryzyka, co wykazano w badaniu kliniczno-kontrolnym, w którym wykorzystano bazę danych Medicaid stanu Tennessee (RR [risk ratio – wskaźnik ryzyka] dla najmniejszej dawki, 2,8; 95% CI [przedział ufności – confidence interval], 1,8-4,3, v. RR dla dawki najwyższej, 8,0; 95% CI, 4,1-14,8). Najwyższe ryzyko stwierdzono w pierwszym miesiącu leczenia (RR, 7,2; CI, 4,9-10,5).¹⁰ Stosowanie NLPZ jednocześnie z glikokortykosteroidami zwiększało ryzyko 15-krotnie w porównaniu z osobami nieprzyjmującymi żadnego z leków (RR, 4,4; 95% CI, 2,0-9,7).¹¹ Na podstawie tej samej bazy danych wykazano, że w populacji osób w wieku bardziej zaawansowanym (>65 lat) ryzyko wystąpienia wrzodu żołądka z powikłaniami było większe, jeśli osoby te stosowały jednocześnie leki przeciwzakrzepowe (RR, 12,7; 95% CI, 6,3-25,7).¹² Wrzody żołądka w wywiadzie prawdopodobnie stanowią najważniejszy czynnik ryzyka wystąpienia działań niepożądanych; w randomizowanym badaniu kontrolnym, do którego włączono ponad 8000 pacjentów, OR [odds ratio – iloraz szans] w grupie chorych, u których wcześniej rozwinął się wrzód żołądka, wynosił 2,56.⁸

Przeprowadzono ocenę wybranych NLPZ pod kątem powikłań ze strony przewodu pokarmowego. W metaanalizie 30 randomizowanych badań kontrolowanych oraz badań kontrolowanych, w których stosowano siedem NLPZ, wykazano, że największe ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego związane jest z przyjmowaniem indometacyny (RR, 2,25; 95% CI, 1,01-5,07); w dalszej kolejności lokują się naproksen (RR 1,83), diklofenak (RR, 1,73), piroksydam (RR, 1,66), tenoksydam (RR, 1,43), meloksydam (RR, 1,24) i ibuprofen (RR, 1,19).¹⁴

Kwas acetylosalicylowy

Biorąc pod uwagę rosnące zużycie kwasu acetylosalicylowego w leczeniu chorób układu krążenia, należy wspomnieć o ryzyku związanym z niekorzystnym działaniem tego leku w małych dawkach (≥ 325 mg) na przewód pokarmowy. W metaanalizie 14 randomizowanych badań kontrolowanych wykazano, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach wiązało się z łącznym bezwzględny wzrostem ryzyka o 0,12% rocznie i wskaźnikiem ryzyka (RR) równym 2,07 w porównaniu z placebo, czyli że działania niepożądane wystąpią u jednej spośród 883 osób (NNH – number needed to harm).¹⁵

Łączne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i inhibitora cyklooksygenazy 2 wydaje się niwelować korzyści wynikające z leczenia każdym z tych leków osobno. Na podstawie danych z analizy podgrupy uczestników Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study (CLASS) można stwierdzić, że częstość powikłań wrzodowych oraz wszystkich zdarzeń niepożądanych była znacznie mniejsza w grupie leczonej inhibitorem COX-2 niż w grupie



□ Rycina 1. Schemat prezentujący stratyfikację ryzyka na podstawie czynników związanych z przewodem pokarmowym i układem krążenia oraz zalecane strategie postępowania prowadzące do obniżenia ryzyka. COX-2 – cyklooksigenaza 2, NLPZ – niesteroidowy lek przeciwzapalny; IPP – inhibitor pompy protonowej

przyjmującej klasyczne NLPZ (odpowiednio 0,44% v. 1,27%; $p=0,04$ i 1,40% v. 2,91%). Działania ochronnego koksylu w porównaniu z klasycznymi NLPZ nie obserwowano u chorych przyjmujących kwas acetylosalicylowy (odsetki występowania odpowiednio: 2,01% v. 2,12%; $p=0,92$ i 4,70% v. 6,00%; $p=0,49$).⁶ W dużym badaniu populacyjnym wykazano, że wskaźnik ryzyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w czasie stosowania obu leków wynosi 5,6 (95% CI, 4,4-7,0); standaryzowany odsetek częstości występowania tego powikłania dla samego kwasu acetylosalicylowego jest równy 2,6.¹⁶ Tabletki powlekane lub buforowane roztwory nie miały lepszego profilu bezpieczeństwa. W badaniu kohortowym przeprowadzonym na populacji duńskiej ryzyko w grupie osób stosujących kwas acetylosalicylowy w postaci tabletek powlekanych i niepowlekanych było takie samo (2,6 v. 2,6).¹⁶

Helicobacter pylori i klasyczne NLPZ

W wielu badaniach kontrolowanych i metaanalizach wcześniejszych badań osób przyjmujących NLPZ potwierdzono zwiększenie ryzyka powikłań u zakażonych *Helicobacter pylori*.^{17,18} Metaanaliza 16 badań, do których włączono osoby przyjmujące NLPZ, wykazała, że częstość występowania choroby wrzodowej żołądka bez powikłań wynosiła 41,7% u osób z zakażeniem *H. pylori* v. 25,9% u osób, u których nie stwierdzono obecności tej bakterii. Stosowanie NLPZ u zakażonych *H. pylori* zwiększa 3,55 razy ryzyko wystąpienia wrzodu żołądka; z kolei zakażenie *H. pylori* u chorych przyjmujących NLPZ zwiększa ryzyko 3,53 razy. NLPZ zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań w chorobie wrzodowej 4,85 razy; zakażenie *H. pylori* zwiększyło ryzyko tylko 1,79 razy; jednak w sytuacji, gdy występowały oba czynniki, ryzyko wzrastało 6,13 razy.¹⁷ Jak wskazują wnioski z pracy przeglądowej, zakażenie *H. pylori* i przyjmowanie NLPZ zwiększało ryzyko ponadpiętnastokrotnie w porównaniu z sytuacją, gdy nie występował żaden z tych czynników.¹⁹

Oprócz danych wskazujących na związek zakażenia *H. pylori* ze zwiększonym ryzykiem uszkodzeń wywołanych NLPZ dysponujemy także dowodami pochodzącymi z badań nad eradykacją tego zakażenia.^{20,21} American College of Gastroenterology zaleca wykonanie testu na obecność *H. pylori* oraz eradykację zakażenia u chorych, u których rozważa się wdrożenie leczenia NLPZ.¹³

Ochrona przewodu pokarmowego

Główne strategie zapobiegania uszkodzeniu przewodu pokarmowego indukowanemu przez NLPZ to minimalizacja czasu trwania leczenia i dawki, stosowanie inhibitora COX-2 zamiast klasycznego NLPZ oraz jednoczesne podawanie inhibitora pompy protonowej (IPP) lub analogu prostaglandyny (ryc. 1). W badaniu oceniającym zasadność ekonomiczną leczenia El-Serag i wsp.²² opracowali normogram służący oszacowaniu zasadności ekonomicznej i wykazali, że korzystne jest stosowanie inhibitorów COX-2 lub połączenia NLPZ z IPP; takie postępowanie stanowi standard w leczeniu. U chorych z licznymi czynnikami ryzyka leczenie zapobiegawcze znacznie ogranicza ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego.

Zakażenie *H. pylori*

Testy na obecność *H. pylori* i leczenie zakażenia są klinicznie skutecznym i opłacalnym postępowaniem w pierwotnym i wtórnym zapobieganiu nawrotowi choroby wrzodowej.²¹ Zostało to w jasny sposób przedstawione w badaniach, w których wykazano wzrost ryzyka związanego z zakażeniem *H. pylori* u chorych przyjmujących NLPZ.^{17,18} oraz badaniach eradykacyjnych.^{20,21,23} Wykazano, że stosowanie nieinwazyjnych testów, a następnie leczenie (zasada: wykonaj test i lecz) zmniejsza liczbę koniecznych badań endoskopowych.²⁴⁻²⁶ Zatem przeprowadzenie testu na obecność *H. pylori* wydaje się wskazane u wszystkich chorych przyjmujących NLPZ, zwłaszcza tych rozpoczynających leczenie.

Mizoprostol

Uszkodzenia żołądka i dwunastnicy wywołane przez NLPZ są związane z miejscowym niedoborem prostaglandyny. Mizoprostol, syntetyczny analog prostaglandyny E1, był pierwszym lekiem wykorzystanym do zapobiegania uszkodzeniom błony śluzowej wywołanym przyjmowaniem NLPZ. W badaniu z podwójnie ślepą próbą u osób z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy w wywiadzie, przyjmujących NLPZ (Omeprazole v. Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management [OMNIUM]), w którym porównano skuteczność omeprazolu z mizoprostolem w małej dawce ($2 \times 200 \mu\text{g}/24\text{h}$) w gojeniu wrzodów skuteczność obu terapii wspomagających była zbliżona, ale w grupie leczonej omeprazolem więcej chorych pozostawało w okresie remisji (61%) niż w grupie leczonej mizoprostolem (48%); oba leki były skuteczniejsze od placebo (27%). W grupie leczonej mizoprostolem wystąpiło więcej zdarzeń niepożądanych.²⁷ W badaniu Misoprostol Ulcer Complication Outcome Safety Assessment (MUCOSA) wykazano, że całkowite ograniczenie ryzyka za pomocą mizoprostolu w dawkach standardowych wyniosło 26,6%, ale większe korzyści odnosili chorzy z grupy wysokiego ryzyka (zmniejszenie ryzyka o 38,3-87,3%).²⁸

W prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą, którym objęto 537 osób z chorobą wrzodową żołądka w wywiadzie przyjmujących NLPZ, wykazano, że odsetek chorych bez wrzodów był wyższy (93%) w grupie przyjmującej mizoprostol w pełnej dawce ($3 \times 200 \mu\text{g}/24\text{h}$) niż w grupie stosującej lansoprazol (80% w grupie otrzymującej 15 mg i 82% w grupie otrzymującej 30 mg). Jednak u znamiennej wyższego odsetka pacjentów z grupy leczonej mizoprostolem (31%) wystąpiły zdarzenia niepożądane. Podsumowując, lansoprazol i mizoprostol były równie skuteczne.²⁹ Stosowanie mizoprostolu w dużych dawkach wiąże się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych, w tym nasilonych skurczów w obrębie przewodu pokarmowego czy biegunki, i wymaga częstszego dawkowania, co czyni go mniej pożądanym lekiem ochronnym.

Inhibitory COX-2

Aktywność COX-2 wzrasta w miejscu występowania stanu zapalnego i wpływa na doznania bólowe. Z kolei COX-1 ulega ekspresji w sposób ciągły i zapewnia ochronę błony śluzowej wyściełającej przewód pokarmowy. Inhibitor COX-2 może zatem działać

korzystnie jako wybiórczy lek o działaniu przeciwzapalnym, nie wpływający na syntezę żołądkowych prostaglandyn. Inhibitory COX-2 wydają się równie skuteczne w kontroli bólu i zapalenia jak klasyczne NLPZ.^{30,31}

W dwóch dużych randomizowanych badaniach kontrolnych porównywano inhibitory COX-2 i klasyczne NLPZ.^{6,7} W badaniu CLASS porównano działanie celekoksylu (2×400 mg/24h), diklofenaku i ibuprofenu u 8059 chorych z zapaleniem stawów. Stosowanie celekoksylu zmniejszało o 41% ryzyko łącznego występowania objawowej choroby wrzodowej oraz jej powikłań (RR, 0,59; 95% CI, 0,38-0,94), ale redukcja ryzyka samych tylko powikłań była nieznamienna statystycznie (RR, 0,53; 95% CI, 0,26-1,11).⁶ W badaniu Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR), obejmującym 8076 chorych, porównano rofekoksyl (50 mg/24h) z naproksenem (2×500 mg/24h); po zakończeniu badania prowadzono obserwację, której mediana wynosiła 9 miesięcy. Wykazano znamienne (o 50%) obniżenie częstości występowania powikłań ze strony przewodu pokarmowego w grupie otrzymującej rofekoksyl (2,1 v. 4,5%, $p < 0,0001$), ze zmniejszeniem ryzyka o 50%. Odsetki powikłań ze strony przewodu pokarmowego były także mniejsze w grupie leczonej rofekoksylem (0,6 v. 1,42%, $p = 0,005$); w grupie tej ryzyko spadło o 60%.⁷ Nowszy inhibitor COX-2, lumirakoksyl, porównano z naproksenem i ibuprofenem w badaniu, w którym uczestniczyło ponad 18 000 osób (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial).³² Po roku od jego rozpoczęcia stwierdzono obniżenie częstości występowania powikłań choroby wrzodowej o 79% w grupie otrzymującej lumirakoksyl (0,25%; 95% CI, 0,12-0,39 v. 1,09%; 95% CI, 0,82-1,36; $p < 0,0001$). Podobnie jak w badaniu CLASS w podgrupie leczonej równocześnie kwasem acetylosalicylowym korzyści ze stosowania inhibitora COX-2 były nieznamienne.

Program Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) stanowi analizę zebranych przypadków z trzech randomizowanych badań z podwójnie ślepą próbą analizowanych w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intend-to-treat*), porównujących etorykoksyl (60 mg lub 90 mg/24h) i diklofenak (150 mg/24h) u 34 701 pacjentów z zapaleniem stawów. W grupie leczonej etorykoksylem stwierdzono mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (krwawienia, perforacje, zaparcia lub owrzodzenia) niż w grupie leczonej klasycznym NLPZ (częstość – odpowiednio 0,67 i 0,97 na 100 pacjentolat). Nie stwierdzono różnic między grupą leczoną etorykoksylem i klasycznymi NLPZ pod względem częstości występowania powikłań.³³ Rostom i wsp.³⁴ w systematycznym przeglądzie Cochrane Collaboration porównali inhibitory COX-2 z klasycznymi NLPZ. Stosowaniu inhibitorów COX-2 towarzyszyła istotnie mniejsza statystycznie liczba przypadków owrzodzeń żołądka i dwunastnicy (RR, 0,25; 95% CI, 0,23-0,30) i powikłań choroby wrzodowej (RR, 0,39; 95% CI, 0,31-0,50). Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego zmniejszało korzyści z leczenia inhibitorem COX-2. Ponadto inhibitory COX-2 były lepiej tolerowane niż klasyczne NLPZ.³⁴

Dane te wskazują, że inhibitory COX-2 mają lepszy profil bezpieczeństwa niż klasyczne NLPZ i są lepiej tolerowane. Jednocze-

sne stosowanie kwasu acetylosalicylowego eliminuje korzyść wynikającą z wybiórczego hamowania COX-2. Terapia inhibitorami COX-2 nie przynosi jednak dodatkowych korzyści w porównaniu z jednoczesnym leczeniem klasycznymi NLPZ i IPP. U chorych wysokiego ryzyka żadna z tych dwóch terapii nie zapewnia pełnej ochrony przed nawrotnym krwawieniem z wrzodu.³⁵

Inhibitory COX-2 z IPP

W celu określenia możliwości dalszego ograniczenia zagrożenia nawrotem u chorych wysokiego ryzyka przeprowadzono badanie z udziałem 441 pacjentów z zapaleniem stawów, po zagojeniu wrzodu. Podzielono ich na grupy: kontrolną (celekoksyl, 2×200 mg/24h plus placebo) i poddaną terapii skojarzonej (celekoksyl + esomeprazol, 2×20 mg/24h). Nawrotom krwawienia z wrzodu żołądka zapobiegała skuteczniej terapia skojarzona; łączna częstość występowania krwawień w ciągu 13 miesięcy wyniosła 0% (0/137) v. 8,9% (12/136) w grupie kontrolnej ($p = 0,0004$).³⁶ Te zachęcające wyniki wskazują na skuteczność takiego postępowania u chorych wysokiego ryzyka.

Inhibitory pompy protonowej

IPP są głównymi lekami stosowanymi z zapobieganiu chorobie wrzodowej u osób przyjmujących NLPZ. W dwóch dużych, randomizowanych badaniach kontrolowanych porównano skuteczność omeprazolu z mizoprostolem i z ranitydyną w zapobieganiu wystąpieniu choroby wrzodowej indukowanej NLPZ.^{27,37} W badaniu OMNIUM, w którym porównano wpływ omeprazolu i mizoprostolu na gojenie indukowanych przez NLPZ wrzodów i zapobieganie ich nawrotom, wykazano, że omeprazol był skuteczniejszy niż ranitydyna w gojeniu i zapobieganiu wrzodom.³⁷ Podobnie w badaniu porównującym omeprazol z mizoprostolem w grupie otrzymującej omeprazol częstość nawrotów była mniejsza, a lek lepiej tolerowany.²⁷ W badaniu, w którym stosowano esomeprazol, wykazano, że terapia IPP ogranicza ryzyko nawrotu (RR, 0,51; 95% CI, 0,26-0,99).³⁸

Antagoniści receptorów H₂

We wcześniejszych badaniach wykazano, że antagoniści receptorów H₂ skutecznie zmniejszają ryzyko indukowanych NLPZ wrzodów dwunastnicy, ale nie wrzodów żołądka.³⁹ Leki te pod względem ekonomicznym nie były dobrą metodą zapobiegania powikłaniom w chorobie wrzodowej dwunastnicy; stosowane w dużych dawkach zapewniają tylko umiarkowane korzyści.³⁹⁻⁴¹ U wszystkich chorych wymagających leczenia NLPZ należy ocenić ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego oraz układu krążenia i na podstawie wyników takiej oceny podjąć środki zapobiegawcze (ryc. 1). Kluczowe znaczenie ma także stałe monitorowanie objawów i ograniczenie ekspozycji na NLPZ.

NLPZ i jelito cienkie

Do niedawna w badaniach dotyczących toksycznego działania NLPZ na przewód pokarmowy koncentrowano się przede wszystkim na odcinku proksymalnym w stosunku do więzadła Treitz; jednak coraz więcej dowodów pochodzących z badań oceniających

skutki leczenia, w których analizowano wpływ NLZP przede wszystkim na górny odcinek przewodu pokarmowego, wskazuje, że uszkodzenia wywołane stosowaniem NLPZ nie są ograniczone do tej części układu trawiennego. W analizie *post hoc* danych uzyskanych w badaniu VIGOR odsetek poważnych działań niepożądanych ze strony dolnego odcinka przewodu pokarmowego wynosił 0,41 na 100 pacjentolat w grupie leczonej rofekoksybem i 0,89 na 100 w grupie otrzymującej naproksen. Ze wszystkich ciężkich działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego wywołanych stosowaniem NLPZ te w dolnym odcinku stanowiły 39,4% przypadków w grupie leczonej naproksenem i 42,7% w grupie otrzymującej rofekoksyb. Występowanie działań niepożądanych ze strony dolnego odcinka przewodu pokarmowego związanych z przyjmowaniem NLPZ wykazano w trzech badaniach: MUCOSA, CLASS i MEDAL.^{6,8,42} Rashme i wsp.,⁴³ wykorzystując bazę danych z Quebec obejmującą ponad 600 tys. chorych w wieku podeszłym, ustalili, że częstość hospitalizacji z powodu powikłań ze strony dolnego odcinka przewodu pokarmowego pod wpływem NLPZ u osób nieprzyjmujących IPP wyniosła 0,7 przypadków na 1000 pacjentolat v. 4,4 hospitalizacji na 1000 pacjentolat z powodu powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Chorobowość

Rzeczywista chorobowość wynikająca z enteropatii spowodowanej przez NLPZ nie jest znana. W jednej z pierwszych prac wykorzystujących technikę znakowania leukocytów 11In Bjornason i wsp.⁴⁴ wykazali, że u prawie dwóch trzecich chorych leczonych NLPZ stwierdzono zapalenie w obrębie jelita cienkiego. Mechanizmami leżącymi u podłoża enteropatii spowodowanej przez NLPZ wydają się zapalenie oraz nasilona przepuszczalność błony śluzowej jelita.⁴⁵ Uszkodzenie enterocytów zaczyna się od uszkodzenia miejscowego, będącego wynikiem uwięzienia jonów i rozprężenia fosforylacji oksydacyjnej, co powoduje zwiększenie przepuszczalności ścian jelita i rozwój zapalenia. To z kolei prowadzi do ekspozycji enterocytów na substancje znajdujące się w świetle jelita (mikroorganizmy, kwasy żółciowe, enzymy), które uszkadzają i wywołują zapalenie, co skutkuje erozją i powstawaniem wrzodów.

Do głównych metod oceny uszkodzeń jelita cienkiego należą ocena pośrednich markerów przepuszczalności i zapalenia oraz bezpośrednie metody obrazowania – endoskopia i endoskopia kapsułkowa (CE – *capsule endoscopy*). Endoskopia dwubalonowa (DBE – *double-balloon enteroscopy*) i endoskopia kapsułkowa pozwalają na dokładniejszą, bezpośrednią wizualizację zmian w jelicie cienkim i stały się metodami standardowymi.

W badaniu, w którym uczestniczyło 61 chorych przyjmujących NLPZ, u 31 wykryto za pomocą endoskopii dwubalonowej uszkodzenia błony śluzowej (51% v. 5% osób z grupy kontrolnej). Autorzy zauważyli, że krwawienie z przewodu pokarmowego było częstszym wskazaniem do endoskopii dwubalonowej w grupie przyjmującej NLPZ w porównaniu z grupą kontrolną (79% v. 44%, $p > 0,001$).⁴⁶

W wielu badaniach do oceny wpływu NLPZ na jelito cienkie wykorzystywano endoskopię kapsułkową. Aby oszacować chorobowość związaną z przewlekłym stosowaniem NLPZ, Graham i wsp.⁴⁷ wykorzystali endoskopię kapsułkową do oceny 21 chorych z NLPZ (>3 miesiące) oraz 20 osób z grupy kontrolnej (przyjmujących paracetamol lub nieprzyjmujących nic). Uszkodzenia jelita cienkiego występowały u 71% chorych w grupie leczonej NLPZ v. 10% w grupie kontrolnej. Goldstein i wsp.⁴⁸ przeprowadzili wielośrodkowe, randomizowane badanie kontrolne wykorzystując endoskopię kapsułkową do oceny uszkodzeń jelita cienkiego u osób zdrowych, pacjentów bez takich uszkodzeń w wywiadzie leczonych NLPZ + IPP (naproksen, 2 × 500 mg/24h + omeprazol, 20 mg/24h), inhibitorem COX-2 (celekoksyb, 2 × 200 mg/24h) lub placebo przez 2 tygodnie. Endoskopia kapsułkowa wykazała, że w grupie osób przyjmujących klasyczne NLPZ i IPP uszkodzenia występowały znacznie częściej oraz wyższa była średnia liczba przypadków naruszenia integralności błony śluzowej niż w grupach leczonych inhibitorem COX-2 lub placebo. Wśród 118 chorych przyjmujących naproksen plus omeprazol u 55% stwierdzono średnio 2,99±0,51 uszkodzeń błony śluzowej jelita cienkiego, podczas gdy uszkodzenia tego typu występowały u 16% spośród 120 leczonych COX-2 i u 7% osób otrzymujących placebo. Wykazano też, że wyjściowa częstość występowania uszkodzeń błony śluzowej jelita cienkiego jest na tyle znamienna, że powinna być brana pod uwagę jako czynnik w ocenie wpływu NLPZ.⁴⁸ Badania te potwierdzają dużą częstość występowania uszkodzeń jelita cienkiego w wyniku stosowania NLPZ (55-72%), nie uzyskano natomiast dowodów wskazujących na występowanie uszkodzeń błony śluzowej u osób w grupach kontrolnych nieprzyjmujących NLPZ (7-10%).^{47,48} Nie jest jasne, czy uszkodzenia te przekładają się na powikłania klinicznie, takie jak krwawienie czy niedokrwistość.

Do nieinwazyjnych testów służących ocenie przepuszczalności ściany jelita należą znakowanie chromem-51 kwasu etylenodiaminotetraoctowego (51-Cr EDTA) oraz różnicujące wydalanie z moczem spożytych dwu- i monocukrów.⁴⁵ Przepuszczalność ściany jelita jest miarą czynności bariery wobec substancji znajdujących się w świetle jelita, które mogą indukować uszkodzenia. Zapalenie jelita oceniano ilościowo za pomocą techniki znakowania leukocytów 11In.⁴⁴ Kalprotektynę, białko cytozolowe wiążące wapń odkryte w neutrofilach, wykorzystano jako marker stanu zapalnego w przewodzie pokarmowym służący ocenie nawrotu choroby zapalnej jelita grubego. Marker ten stosuje się także do oceny enteropatii wywołanej przez NLPZ. Tibble i wsp.⁴⁹ wykazali dobrą korelację między stężeniami kalprotektyny a wynikiem testu wykorzystującego znakowanie leukocytów 11In w ocenie stanu zapalnego. Maiden i wsp.⁵⁰ przeprowadzili badanie z udziałem zdrowych ochotników otrzymujących diklofenak lub placebo i u 75% uczestników wykazali podwyższone stężenia kalprotektyny w kale. Co ciekawe, stężenia te nie korelowały z występowaniem uszkodzeń błony wyściełającej jelito, statystycznie znamienne wzrosty stężeń kalprotektyny stwierdzono zarówno u osób bez zmian, jak i ze zmianami w błonie śluzowej jelita.⁵⁰ Jak już wspomniano, nie wiadomo, jakie jest kliniczne znaczenie uszkodzeń błony śluzowej

jelita cienkiego widocznych w endoskopii. Podobnie inne badania, w którym porównano celekoksyb z ibuprofenem/omeprazolem, wykazało podwyższenie stężeń kalprotektyny w kale, co wskazuje na nasilenie procesów zapalnych; nie stwierdzono jednak korelacji między zmianami widocznymi w badaniu endoskopowym a markerami biochemicznymi.⁵¹

Rola kwasu acetylosalicylowego stosowanego w małych dawkach w rozwoju enteropatii nie jest jasna. W badaniu, którym objęto 20 zdrowych osób przyjmujących przez 14 dni kwas acetylosalicylowy w małych dawkach w postaci tabletek powlekanych, które poddano badaniu metodą endoskopii kapsułkowej i oznaczeniu markerów biochemicznych (obecność kalprotektyny w kale w diagnostyce stanu zapalnego oraz proporcja laktulozy do manitolu w celu oceny przepuszczalności ściany jelita), stwierdzono istotne uszkodzenie błony śluzowej.⁵² Z kolei Montalo i wsp.⁵³ nie stwierdzili różnic w stężeniu kalprotektyny u 22 chorych przyjmujących profilaktycznie kwas acetylosalicylowy przez co najmniej 6 miesięcy w porównaniu z grupą kontrolną.

Objawy

Enteropatia spowodowana przez NLPZ może występować w postaci utajonego lub jawnego krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacji.^{54,55} Bjarnason i wsp.⁴⁴ jako inne możliwe jej cechy wymienili upośledzone wchłanianie soli żółciowych, enteropatię prowadzącą do utraty białek oraz konsekwencje w postaci biegunki tłuszczowej; opisano jednak także przypadki niedrożności wymagającej interwencji chirurgicznej.⁵⁶ Rzadkim, choć charakterystycznym objawem enteropatii spowodowanej przez NLPZ jest powstanie przegród lub błon, które mogą prowadzić do wystąpienia niedrożności.

Oceniając chorego z niedokrwistością z niedoboru żelaza w wywiadzie, należy wziąć pod uwagę szkodliwe działanie NLPZ na jelito cienkie. W przeciwieństwie do uszkodzenia żołądka lub dwunastnicy, które mogą prowadzić do zagrażającego życiu krwawienia, enteropatia spowodowana przez NLPZ często ma bardziej podstępny przebieg, charakteryzuje się utajonym krwawieniem, niedokrwistością, hipalbuminemią lub dyskomfortem w jamie brzusznej wymagającym rozległych badań diagnostycznych. U chorych z potwierdzonymi jałowymi spondyloartropatiami, którzy są podatni na rozwój zapalenia jelita krętego, diagnostyka może być utrudniona, jeśli przyjmują NLPZ, co zwiększa prawdopodobieństwo enteropatii spowodowanej przez NLPZ. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku zapalnych chorób jelit, kiedy to NLPZ zaostrzają niedokrwistość lub przynajmniej częściowo są odpowiedzialne za jej rozwój.⁵⁷

NLPZ i zapalne choroby jelit

NLPZ zaostrzają zapalne choroby jelit.^{44,58} W badaniu kliniczno-kontrolnym, opartym na wywiadach, w którym uczestniczyło 60 chorych z tymi chorobami, 82% przyjmowało NLPZ. U 31% z nich w ciągu miesiąca doszło do zaostrzenia choroby w związku czasowym z rozpoczęciem stosowania NLPZ.⁵⁹ Na podstawie tych obserwacji autorzy zalecają unikanie podawania NLPZ cho-

rym na zapalne choroby jelit.^{60,61} Krótkotrwałe przyjmowanie inhibitorów COX-2 może być bezpieczną metodą interwencji, jeśli choroba jest w fazie remisji, co potwierdzono w wieloosrodkowym, randomizowanym badaniu kontrolnym, w którym celekoksyb (2×200 mg/24h) podawano przez 14 dni 222 chorym na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w fazie remisji. Do zaostrzenia choroby doszło u podobnego odsetka pacjentów w grupie przyjmującej celekoksyb (4/107; 3%) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo 93/110; 4%) ($p=0,719$), w obu grupach działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występowały u 11% chorych.⁶² Badanie, do którego włączono pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz chorych na wrzodziejące zapalenie jelita w okresie w remisji, wykazało, że u 20-30% chorych przyjmujących niewybiórcze NLPZ doszło do klinicznego nawrotu w ciągu tygodnia (paroksen 9/32 [28%]; diklofenak 5/29 [17%] i indometacyna 5/22 [24%]).⁶³

NLPZ a jelito grube

Dane z badań obserwacyjnych wykazują, że do uszkodzenia w postaci owrzodzenia, krwawienia z uchyłka, perforacji, zwężeń dochodzi także w jelicie grubym. Restrospektywne badania populacyjne dostarczają pośrednich dowodów na występowanie uszkodzeń dolnego odcinka przewodu pokarmowego, z odsetkami sięgającymi od 0,89 na 100 pacjentolat⁶⁴ do 0,7 na 1000 pacjentolat.⁴³ Strategie, mające na celu ochronę przewodu pokarmowego skuteczne w stosunku do górnego odcinka przewodu pokarmowego, nie wydają się skuteczne w stosunku do dolnego odcinka, a rola inhibitorów COX-2 jest niejasna.^{43,65} W randomizowanym badaniu kontrolnym, do którego włączono ponad 34 000 pacjentów, nie wykazano różnic w odsetkach klinicznie istotnych działań niepożądanych ze strony dolnego odcinka przewodu pokarmowego między etorykoksybem a diklofenakiem (odpowiednio: 0,32 v. 0,38 na 100 pacjentolat).⁶⁵ W badaniu tym wykazano też, że starszy wiek (≥ 65 lat) i wcześniejsze działania niepożądane ze strony dolnego odcinka przewodu pokarmowego stanowią istotne czynniki ryzyka wystąpienia powikłań związanych ze stosowaniem NLPZ, podobnie jak w przypadku ryzyka powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Rola chemoprewencji

Liczne dane z badań przedklinicznych, epidemiologicznych i klinicznych wskazują, że NLPZ skutecznie redukują częstość występowania gruczolaków i raka jelita grubego.⁶⁶⁻⁶⁸ Trzy badania, których wyniki opublikowano w 2003 r., dostarczyły dowodów wskazujących, że NLPZ mogą zapobiegać gruczolakom jelita grubego i odbytnicy.^{66,67,69} W randomizowanym badaniu kontrolnym z podwójnie ślepą próbą 635 chorych losowo podzielono na dwie grupy: jedna otrzymywała kwas acetylosalicylowy (325 mg/24h), druga placebo; mediana obserwacji wynosiła 12,8 miesiąca. Skorygowany wskaźnik ryzyka (RR) w grupie przyjmującej kwas acetylosalicylowy wyniósł 0,65 (95% CI, 0,46-0,91), ze znamiennej redukcją częstości nawrotów gruczolaków (częstość występowania gruczolaków w grupie przyjmującej kwas acetylosalicylowy w po-

równaniu z placebo – 17% v. 27%).⁶⁷ W kolejnym randomizowanym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą 1121 chorych z udokumentowanym występowaniem gruczolaka w wywiadzie przyjmowało kwas acetylosalicylowy (81 mg lub 325 mg) lub placebo; następnie chorych obserwowano przez 3 lata. Odsetki nawrotu gruczolaka wynosiły odpowiednio 38, 45 i 47%. Kwas acetylosalicylowy w małych dawkach miał najkorzystniejszy wpływ na rozwój gruczolaków (RR, 0,81; 95% CI, 0,69-0,96 dla wszystkich gruczolaków i RR, 0,59; 95% CI, 0,38-0,92 dla gruczolaków zaawansowanych).⁶⁶

Grupa US Preventive Services Task Force dokonała przeglądu danych klinicznych, które ukazały się w 2007 r. Na ich podstawie wyciągnięto wnioski, że kwas acetylosalicylowy zmniejsza częstość występowania gruczolaków jelita grubego i odbyticy oraz raka, ale konieczne jest przedłużone leczenie oraz zastosowanie leku w dawkach przekraczających te zalecane w kardioprewencji. To z kolei wskazuje na konieczność przeprowadzenia analizy pod kątem ryzyka i korzyści, dawki optymalnej i czasu trwania leczenia.⁷⁰ W zakończonym niedawno badaniu United Kingdom Colorectal Adenoma Prevention chorym podawano kwas acetylosalicylowy (300 mg/24h) i kwas foliowy (0,5 mg/24h); następnie prowadzono obserwację przez 3 lata. Wykazano redukcję ryzyka o 21% (RR, 0,79; 95% CI, 0,63-0,99; p=0,043).⁷¹ Jak zauważono we wcześniejszych badaniach, obniżenie ryzyka było znaczniejsze w przypadku zmian zaawansowanych i wynosiło 37% (9,4% u chorych przyjmujących kwas acetylosalicylowy v. 15% w grupie placebo).⁷¹

Inhibitory COX-2

Steinbach i wsp.⁶⁸ przeprowadzili pierwsze randomizowane badanie kontrolne, którego uczestnikom podawano wybiórczy inhibitor COX-2 celekoksyb w celu oceny działania przeciwnowotworowego u chorych na rodzinną polipowatość gruczolakowatą. W grupie otrzymujących celekoksyb w większej dawce (2 × 400 mg/24h) przez 6 miesięcy obserwowano znamiennej redukcję (28%) liczby polipów w jelicie grubym.⁶⁸ W trzech randomizowanych badaniach kontrolowanych z podwójnie ślełą próbą, podobnie zaprojektowanych i o zbliżonym okresie trwania obserwacji, oceniano rolę inhibitorów COX-2 w regresji gruczolaka; wyniki opublikowano w 2006 r.⁷²⁻⁷⁴ Prevention of Sporadic Adenomatous Polyps (PreSA) było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo. Objęło ono chorych z gruczolakami jelita grubego: 1561 chorych przyjmujących celekoksyb codziennie i 679 stosujących placebo; wyniki tego badania wykazały, że w grupie przyjmującej celekoksyb do nawrotów gruczolaka dochodziło w 33% przypadków v. 49,3% w grupie placebo (skumulowany RR, 0,64 i 0,49 dla każdego gruczolaka lub gruczolaka zaawansowanego; p<0,0001).⁷⁴ Podobnie w badaniu Adenoma Prevention with Celecoxib (APC), którym objęto około 2000 chorych, codzienne przyjmowanie celekoksybu (2 × 200 lub 2 × 400 mg/24h) wiązało się ze znamieniem obniżeniem ryzyka wystąpienia gruczolaka w ciągu 3-letniej obserwacji.⁷² W badaniu tym liczba wykrywanych gruczolaków zmniejszyła się o 33% w grupie otrzymującej lek w dawce 200 mg (RR, 0,67; 95%

CI, 0-59-0,77) i o 45% w grupie otrzymującej lek w dawce 400 mg (RR, 0,55; 95% CI, 0,48-0,64).⁷² Oba badania poświęcone skuteczności celekoksybu wykazały zmniejszenie ryzyka zachorowania i większy wpływ w przypadku gruczolaków zaawansowanych.^{72,74} Wyniki trwającej 5 lat obserwacji 933 chorych początkowo uczestniczących w badaniu APC wykazały, że skumulowana częstość występowania gruczolaków wyniosła 60,1% (RR, 0,62; p<0,0001) dla celekoksybu w dużej dawce i 59% (RR, 0,71; p<0,0001) dla celekoksybu w małej dawce v. 68,4% w grupie placebo.⁷⁵ W badaniu Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) obserwowano podobne korzyści, stosując rofekoksyb; w grupie leczonej redukcja ryzyka wynosiła 25%.⁷³

Dane z badania APPROVe poświęconego rofekoksybowi oraz z badania APC oceniającego celekoksyb ujawniły nieoczekiwane wysoką częstość występowania działań niepożądanych dotyczących układu krążenia w grupach przyjmujących inhibitory COX-2, na tyle wysokie, że doprowadziły do przerwania badania. W badaniu APC wykazano 3,4% (HR 3,4) częstość występowania sercowo-naczyniowych powikłań składających się na parametr oceny końcowej (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub niewydolność serca) w grupie leczonej celekoksybem w dużej dawce (400 mg) v. 2,4% w grupie leczonej celekoksybem w małej dawce 200 mg i 1% w grupie otrzymującej placebo. Ze względu na działania niepożądane ze strony układu krążenia rofekoksyb został wycofany z rynku. W badaniu PreSAP wykazano, że stosowaniu celekoksybu towarzyszy nieznamiennie pod względem powikłań ze strony przewodu pokarmowego ryzyko owrzodzeń lub krwotoku (RR, 1,17; 95% CI, 0-88-1,56). Nie stwierdzono ponadto zwiększonego ryzyka w podgrupie chorych przyjmujących jednocześnie z celekoksybem kwas acetylosalicylowy w małych dawkach. Podobne wyniki przyniosło badanie APC, w którym zastosowano rofekoksyb. Czynnikiem utrudniającym interpretację wyników jest jednoczesne przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach w ramach kardioprotekcji, wydające się niwelować dodatkowe korzyści wynikające ze stosowania inhibitorów COX-2. US Food and Drug Administration zaaprobowала celekoksyb jako terapię wspomagającą w zapobieganiu wystąpienia raka oprócz standardowych strategii postępowania (zabieg chirurgiczny/badania przesiewowe) u chorych z rodzinną polipowatością gruczolakowatą. Nie jest jednak jasne, czy stosowanie inhibitorów COX-2 w ramach chemoprewencji u osób zdrowych lub o nieznacznym ryzyku jest uzasadnione, szczególnie w przypadku chorych z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu krążenia. Uważa się, że działania niepożądane ze strony układu krążenia, jakie obserwuje się po zastosowaniu inhibitorów COX-2, dotyczą wszystkich leków tej grupy. Chorzy, u których występuje ryzyko rozwoju raka jelita grubego, z obciążającym wywiadem rodzinnym lub stanami przednowotworowymi lub nowotworami jelit w wywiadzie, z małym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu krążenia mogą odnieść korzyści z takiego leczenia, szczególnie jeśli występuje u nich duże ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego.

Wnioski

Wykorzystanie NLPZ, skutecznych leków przeciwzapalnych i przeciwbólowych, będzie nadal rosło. Przepisując leki z tej grupy, przed podjęciem terapii lekarz powinien ocenić ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu krążenia oraz przewodu pokarmowego. Poza tym, że wpływają na górny odcinek przewodu pokarmowego, za znaczny odsetek chorobowości odpowiadają powikłania z powodu uszkodzeń w obrębie jelita cienkiego i grubego. Właściwe zastosowanie strategii ochronnych w stosunku do przewodu pokarmowego (np. IPP, inhibitorów COX-2 i mizoprostolu) może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Należy jednak zminimalizować dawkę i czas trwania leczenia, ponieważ nawet takie postępowanie ochronne nie pozwala na całkowitą eliminację ryzyka. Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego z NLPZ zwiększa ich szkodliwy wpływ na przewód pokarmowy, zdaje się także znosić gastroprotektoryjne korzyści z zastosowania inhibitorów COX-2. Zakażenie *H. pylori* stanowi niezależny, do-

datkowy czynnik ryzyka uszkodzenia przewodu pokarmowego przy stosowaniu NLPZ; przed podjęciem długotrwałej terapii tymi lekami u chorych należy przeprowadzić test w kierunku tego zakażenia.

Oświadczenie

Dr Eisen jest konsultantem i uczestniczy w badaniach prowadzonych przez Pfizer, AstraZeneca i Takeda. Nie zgłoszono innych możliwych konfliktów interesów w związku z niniejszą pracą.

Adres do korespondencji: Glenn M. Eisen, MD, MPH, Division of Gastroenterology, Digestive Health Center, Center for Health and Healing, 6th Floor, 3303 Southwest Bond Avenue, Oregon Health and Science University, Portland, OR 97239, USA, e-mail: eiseng@ohsu.edu

Copyright 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Medicine Group LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska.

Piśmiennictwo:

- Abraham NS, Castillo DL, Hartman C. National mortality following upper gastrointestinal or cardiovascular events in older veterans with recent nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:97-106.
- Bidaut-Russell M, Gabriel SE. Adverse gastrointestinal effects of NSAIDs: consequences and costs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:739-753.
- Pounder R. Silent peptic ulceration: deadly silence or golden silence? *Gastroenterology* 1989;96:626-631.
- Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology* 2001;120:594-606.
- Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol Suppl* 1999;56:18-24.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, 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;284:1247-1255.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-1528.
- Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:241-249.
- Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115:787-796.
- Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991;114:257-263.
- Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991;114:735-740.
- Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993;153:1665-1670.
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-738.
- Richy F, Bruyere O, Ethgen O, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis* 2004;63:759-766.
- McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006;119:624-638.
- Sorensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2218-2224.
- Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.
- Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, et al. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1411-1418.
- Papathodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ. Effects of *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:130-142.
- Chan FK, To KF, Wu JC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomized trial. *Lancet* 2002;359:9-13.
- Leontiadis GI, Sreedharan A, Dordick S, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess* 2007;11:III-IV,1-164.
- El-Serag HB, Graham DY, Richardson P, et al. Prevention of complicated ulcer disease among chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the use of a nomogram in cost-effectiveness analysis. *Arch Intern Med* 2002;162:2105-2110.
- Chan FK, Chung SC, Suen BY, 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;344:967-973.
- Arents NL, Thijs JC, van Zwet AA, et al. Approach to treatment of dyspepsia in primary care: a randomized trial comparing "test-and-treat" with prompt endoscopy. *Arch Intern Med* 2003;163:1606-1612.
- Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P, et al. *Helicobacter pylori* test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomized trial. *Lancet* 2000;356:455-460.
- Manes G, Menchise A, de Nucci C, et al. Empirical prescribing for dyspepsia: randomized controlled trial of test and treat versus omeprazole treatment. *BMJ* 2003;326:1118.
- Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:727-734.
- Simon LS, Hatoum HT, Bittman RM, et al. Risk factors for serious nonsteroidal-induced gastrointestinal complications: regression analysis of the MUCOSA trial. *Family Medicine* 1996;28:204-210.
- Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002;162:169-175.
- Emery P, Zeidler H, Kvien TK, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999;354:2106-2111.
- Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1921-1928.
- Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:665-674.
- Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Longterm (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2007;369:465-473.

34. Rostom A, Muir K, Dube C, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:818-828.
35. Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-2110.
36. Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007;369:1621-1626.
37. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group*. *N Engl J Med* 1998;338:719-726.
38. Masso Gonzalez EL, Garcia Rodriguez LA. Proton pump inhibitors reduce the long-term risk of recurrent upper gastrointestinal bleeding: an observational study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:629-637.
39. Ehsanullah RS, Page MC, Tildesley G, et al. Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *BMJ* 1988;297:1017-1021.
40. Robinson MG, Griffin JW Jr, Bowers J, et al. Effect of ranitidine on gastroduodenal mucosal damage induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Dig Dis Sci* 1989;34:424-428.
41. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996;334:1435-1439.
42. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368:1771-1781.
43. Rahme E, Barkun A, Nedjar H, et al. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol* 2008;103:872-882.
44. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987;93:480-489.
45. Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009;44(Suppl 19):23-29.
46. Matsumoto T, Kudo T, Esaki M, et al. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:490-496.
47. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, et al. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:55-59.
48. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:133-141.
49. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut* 1999;45:362-366.
50. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, et al. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule endoscopy. *Gastroenterology* 2005;128:1172-1178.
51. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1211-1222.
52. Smecuol E, Pinto Sanchez MI, Suarez A, et al. Low-dose aspirin affects the small bowel mucosa: results of a pilot study with a multidimensional assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:524-529.
53. Montalto M, Curigliano V, Santoro L, et al. Prophylactic aspirin therapy does not increase faecal calprotectin concentrations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:965-967.
54. Lengeling RW, Mitros FA, Brennan JA, et al. Ulcerative ileitis encountered at ileo-colonoscopy: likely role of nonsteroidal agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:160-169.
55. Morris AJ, Wasson LA, MacKenzie JF. Small bowel enteroscopy in undiagnosed gastrointestinal blood loss. *Gut* 1992;33:887-889.
56. Kessler WF, Shires GT 3rd, Fahey TJ 3rd. Surgical complications of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small bowel ulceration. *J Am Coll Surg* 1997;185:250-254.
57. Smale S, Tibble J, Sigthorsson G, et al. Epidemiology and differential diagnosis of NSAID-induced injury to the mucosa of the small intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:723-738.
58. Evans JM, McMahon AD, Murray FE, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:619-622.
59. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1949-1954.
60. Biancone L, Tosti C, Geremia A, et al. Rofecoxib and early relapse of inflammatory bowel disease: an open-label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:755-764.
61. Matuk R, Crawford J, Abreu MT, et al. The spectrum of gastrointestinal toxicity and effect on disease activity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:352-356.
62. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:203-211.
63. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:196-202.
64. Laine L, Connors LG, Reicin A, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288-292.
65. Laine L, Curtis SP, Langman M, et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology* 2008;135:1517-1525.
66. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003;348:891-899.
67. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:883-890.
68. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946-1952.
69. Benamouzig R, Deyra J, Martin A, et al. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology* 2003;125:328-336.
70. Dube C, Rostom A, Lewin G, et al. The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007;146:365-375.
71. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, et al. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2008;134:29-38.
72. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zaubler AG, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006;355:873-884.
73. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2006;131:1674-1682.
74. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006;355:885-895.
75. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zaubler AG, et al. Five-year efficacy and safety analysis of the Adenoma Prevention with Celecoxib Trial. *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 2009;2:310-321.



Komentarz:

**Prof. dr hab. med.
Andrzej Dąbrowski**
Klinika Gastroenterologii
i Chorób Wewnętrznych UM,
Białystok

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są obecnie stosowane na ogromną skalę i wszystko wskazuje na to, że ich użycie może nadal się zwiększać. Lek ten są przyjmowane w przeważającej mierze przez osoby starsze, ze zmianami zwyrodnieniowymi w układzie kostno-stawowym. Bardzo szybko zwiększa się również zużycie kwasu acetylosalicylowego – przeważnie jako leku stosowanego w profilaktyce ostrych zespołów sercowo-naczyniowych. Wśród działań niepożądanych NLPZ na pierwszy plan wysuwają się te związane z przewodem pokarmowym i właśnie temu zagadnieniu poświęcony jest interesujący artykuł Gupty i wsp.

Praca jest godna polecenia, gdyż szeroko opisuje zagadnienia związane ze szkodliwym działaniem NLPZ nie tylko na żo-

żadek, lecz także na jelita. Jeśli chodzi o jelito grube, podjęto również temat chemoprewencji nowotworów, która jest przykładem korzystnego działania NLPZ na przewód pokarmowy.

Chciałbym zwrócić uwagę na kilka zagadnień, które zostały pominięte lub omówione bardzo skrótowo.

Powszechnie wiadomo, że uszkodzenia błony śluzowej żołądka powstają najczęściej w ciągu pierwszego miesiąca stosowania NLPZ lub kwasu acetylosalicylowego. Wykazano, że podobnie jak dyspepsja po NLPZ również płytkie uszkodzenia błony śluzowej, które są widoczne w endoskopii u 2/3 chorych przyjmujących leki tej grupy, nie prognozują powstania owrzodzeń.¹ Podawanie kwasu acetylosalicylowego w postaci tabletek powlekanych, które nie rozpuszczają się w żołądku, skutkuje mniejszą liczbą tych uszkodzeń, lecz nie zmniejsza ryzyka poważnego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Paracetamol, w odróżnieniu od kwasu acetylosalicylowego oraz klasycznych NLPZ i koksycybów, nie hamuje syntezy prostaglandyn działających gastroprotekcynie w błonie śluzowej żołądka, dzięki czemu nie działa gastrotoksycznie. Niedawno dokonano jednak zaskakującego odkrycia, które może zmienić podejście do tego leku. Okazało się bowiem, że u osób starszych, wymagających leczenia przeciwbólowego i przeciwzapalnego, łączne stosowanie klasycznych NLPZ i paracetamolu może zwiększyć ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Ryzyko to jest większe niż przy stosowaniu tych leków osobno.²

Jednym z czynników zwiększonego ryzyka szkodliwego działania NLPZ na przewód pokarmowy, oprócz dużych dawek tych leków, jest ich stosowanie łącznie z kwasem acetylosalicylowym. Należy pamiętać, że kwas acetylosalicylowy niweluje korzyści wynikające z zastosowania selektywnych inhibitorów COX-2 (koksycybów) pod względem wpływu na przewód pokarmowy. Z drugiej strony stosowanie kwasu acetylosalicylowego łącznie z koksycybami w dużych dawkach lub z ibuprofenem może znacznie osłabić jego działanie antyagregacyjne. Wśród klasycznych NLPZ najsilniejsze działanie antyagregacyjne ma naproksen, dzięki czemu jest lekiem preferowanym u chorych z dużym ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych.³

Omawiając interakcje NLPZ i kwasu acetylosalicylowego, warto przypomnieć o tym, że ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego znacznie wzrasta przy połączeniu tych leków z alkoholem. Jest największe wśród osób regularnie przyjmujących duże dawki zarówno alkoholu, jak i NLPZ lub kwasu acetylosalicylowego.⁴

Złotym standardem w farmakologicznej gastroprotekcji pozostają inhibitory pompy protonowej (IPP), które mają przewa-

gę zarówno nad antagonistami receptorów H₂, jak też nad mizoprostolem. Należy podkreślić, że w Polsce mizoprostol jest bardzo rzadko stosowany jako preparat działający gastroprotekcynie. Oprócz częstych i dokuczliwych działań niepożądanych, dodatkową wadą tego leku jest jego bardzo wysoka cena. Często pojawia się natomiast pytanie o dawki IPP polecane w gastroprotekcji. Niewiele jest opublikowanych wyników badań na ten temat. Na podstawie dostępnych opracowań można jednak stwierdzić, że maksymalny poziom zabezpieczenia przed szkodliwym działaniem tych leków, podobny do tego, jaki uzyskuje się, stosując koksycyby łącznie ze standardową dawką IPP w przypadku klasycznego NLPZ, daje połączenie tego leku z >1,5 dawki standardowej IPP dziennie.⁵ Dlatego też z pewną rezerwą podchodzę do pojawiających się ostatnio doniesień na temat skuteczności famotydyny w dawce 2 × 20 mg w prewencji owrzodzeń żołądka i dwunastnicy u chorych leczonych kwasem acetylosalicylowym w małych dawkach.⁶

Z drugiej strony, po serii artykułów na temat możliwych niebezpiecznych interakcji IPP i klopidogrelu, w ostatnim wydaniu czasopisma „Heart” opublikowano doniesienie o tym, że IPP zmniejszają biodostępność kwasu acetylosalicylowego, co skutkuje osłabieniem wpływu tego leku na płytki krwi.⁷ Łączne stosowanie IPP i kwasu acetylosalicylowego sprawia, że w płytkach krwi zwiększa się resztkowy potencjał agregacji i aktywacji, co ostatecznie może upośledzić kardioprotekcyjne właściwości kwasu acetylosalicylowego. Jeżeli obserwacje te się potwierdzą, będziemy zmuszeni do kolejnej rewizji wytycznych dotyczących gastroprotekcji u chorych leczonych kwasem acetylosalicylowym lub klopidogrelem.

Piśmiennictwo:

- Schlansky B, Hwang JH. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. *J Gastroenterol* 2009;44(supl.XIX):44-52.
- Rahme E, Barkun A, Nedjar H, et al. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol* 2008;103:872-882.
- Schiff M, Hochberg MC, Oldenhof J, et al. Platelet inhibitory effects of OTC doses of naproxen sodium compared with prescription dose naproxen sodium and low-dose aspirin. *Curr Med Res Opin* 2009;25(10):2471-2477.
- Kaufman DW, Kelly JP, Wiholm BE, et al. The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. *Am J Gastroenterol* 1999;94(11): 3189-3196.
- Targownik LE, Metge CJ, Leung S, et al. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 2008;134(4):937-944.
- Taha AS, McCloskey C, Prasad R, et al. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;11;374(9684):119-125.
- Würtz M, Grove EL, Kristensen SD, et al. The Antiplatelet Effect of Aspirin is Reduced by Proton Pump Inhibitors in Patients With Coronary Artery Disease. *Heart* 2009 Nov 11. [Epub ahead of print].