

Dr n. med. Maria Janiak

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. n. med. Krystian Adrych, prof. nadzw.

Pantoprazol w zapobieganiu owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy w trakcie leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi

Niesteroidowe leki przeciwzapalne posiadają takie właściwości jak działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwapagacyjne. Nie są one jednak wolne od powikłań uszkadzających m.in. przewód pokarmowy. W zapobieganiu powstawania owrzodzeń żołądka i dwunastnicy u pacjentów leczonych niselektynnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) można zastosować pantoprazol – inhibitor pompy protonowej (IPP). Terapię inhibitorem pompy protonowej należy jednak ograniczyć do pacjentów, u których konieczne jest kontynuowanie leczenia NLPZ i występuje u nich zwiększone ryzyko powstania działań niepożądanych w postaci choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) dzięki swym właściwościom, takim jak działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwapagacyjne, zdominowały rynek farmaceutyczny i są przewlekłe stosowane przez ponad 5% populacji, a po 65 roku życia przez ok. 20% społeczeństwa. Już starożytni Egipcjanie w XV w. p.n.e. docenili właściwości przeciwbólowe i przeciwzapalne płynu zawartego w korze wierzby będącego protoplastą kwasu salicylowego. Synteza aspiryny, która nastąpiła w XIX wieku, uważana jest za symboliczny początek przemysłu farmaceutycznego. Za odkrycie mechanizmu jej działania i związku z prostaglandynami w 1982 r. brytyjski farmakolog John Vane otrzymał Nagrodę Nobla. Mimo swoich dobroczynnych skutków działania, NLPZ mają również uszkadzający wpływ na przewód pokarmowy, m.in. poprzez ograniczenie korzystnego działania prostaglandyn fizjologicznych.

Ze względu na skład chemiczny NLPZ wyróżniamy kwasy karboksylowe, enolowe, pochodne naftyloketonów i koksby:

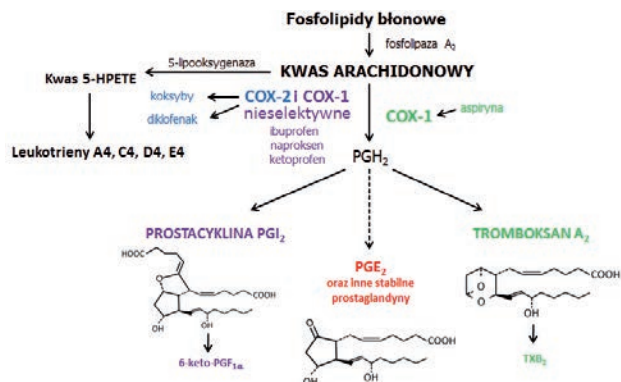
salicylany	kwas acetylosalicylowy
pochodne kwasu indolooctowego	indometacyna
pochodne kwasu fenylooctowego	diklofenak
pochodne kwasu fenylopropionowego	ibuprofen
pochodne kwasu fenamowego	kwas mefenamowy
pochodne kwasów enolowych	piroksykam

Toksyczne działanie NLPZ spowodowane jest hamowaniem aktywności cyklooksygenazy I (COX-1), enzymu odpowiedzialnego za syntezę czynników protekcyjnych: prostaglandyny E2 i prostacykliny. Selektynne inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX-2) powodują mniej efektów ubocznych ze strony przewodu pokarmowego niż klasyczne leki niselektynne, które wykazują działanie hamujące zarówno w stosunku do COX-1, jak i COX-2^[1,2].

Powikłania ze strony przewodu pokarmowego

Powikłania ze strony przewodu pokarmowego występują u co trzeciej osoby przyjmującej NLPZ. Największe

Ryc. 1. Działanie niektórych NLPZ na kaskadę kwasu arachidonowego^[14]



ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego istnieje podczas pierwszego miesiąca stosowania leku. W USA ponad 100 tys. hospitalizacji rocznie jest spowodowanych przez powikłania gastroenterologiczne, do których dochodzi w wyniku stosowania NLPZ. Są one przyczyną ponad 20 tys. zgonów rocznie^[5].

Uszkodzenia ze strony przewodu pokarmowego mogą objawiać się w różnoraki sposób. Mogą to być objawy dyspeptyczne w postaci nudności, wymiotów, bólów czy wzdęć brzucha lub zaburzenia w rytmie wypróżnień. Bardziej niepokojącymi uszkodzeniami są zmiany anatomiczne błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego w postaci nadżerek, zapalenia, owrzodzenia, czy groźne powikłania, takie jak krwotok czy perforacja.

Powikłania w zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego powstałe w wyniku terapii NLPZ nie wykazują wyraźnej korelacji z objawami klinicznymi. U chorych z dolegliwościami dyspeptycznymi nie stwierdza się istotnych zmian endoskopowych.

Obecność owrzodzeń śluzówki żołądka czy dwunastnicy o przebiegu bezobjawowym stwierdza się w gastrokopii aż u 40% osób długotrwale leczonych NLPZ. Poważne powikłania zagrażające życiu występujące po roku leczenia NLPZ występują u 1,5% pacjentów. Niestety nie są one poprzedzone żadnymi dolegliwościami^[5-9].

Ryzyko wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego w trakcie leczenia NLPZ jest 3-5-krotnie większe niż w grupie kontrolnej^[9,10]. Stosowany równocześnie u osób leczonych długotrwale NLPZ kwas acetylosalicylowy (ASA, acetylosalicylic acid) nawet w małych dawkach (<325 mg/d) zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Ryzyko krwawienia z wrzodu wzrasta czterokrotnie w trakcie stosowania 300 mg ASA na dobę, a u chorych leczonych równocześnie ASA i NLPZ jest dwukrotnie większe niż w przypadku leczenia każdym z tych leków osobno^[3,4].

NLPZ poprzez zahamowanie produkcji prostaglandyn uszkodzają naturalną barierę ochronną oraz upośledzają podśluzówkowy przepływ krwi, powodując powstanie nadżerek i owrzodzeń w błonie śluzowej żołądka i dwunastnicy. Proces ten jest nasilany przez zmniejszone wydzielanie śluzu i wodorowęglanów. Niesterydowe leki przeciwzapalne są słabymi kwasami i mogą bezpośrednio uszkadzać błonę śluzową żołądka. NLPZ w kwaśnym pH żołądka jako substancje niezdisocjowane penetrują do komórek przez błony komórkowe. W komórkach przy wartości pH ok. 7,4 NLPZ ulegają dysocjacji, co uniemożliwia im opuszczenie komórki, w której zaburzają procesy energetyczne i czynią ją

bardziej podatną na uszkodzenie. Tak więc działają w dwójaki sposób: bezpośrednio niszczą śródbłonek błony śluzowej żołądka, zmniejszając produkcję dwuwęglanów, oraz pośrednio, przez redukcję produkcji prostaglandyn, osłabiając procesy naprawcze. NLPZ zmniejszają ilość wydzielanego kwasu w żołądku poprzez zmniejszenie stężenia jonów wodorowych, w wyniku czego treść żołądkowa ma większą aktywność erozyjną^[12].

W zakresie jelita cienkiego uszkodzenia wynikające ze stosowania NLPZ to owrzodzenia, krwawienia, a nawet perforacje. Stosowanie leków z tej grupy może też być przyczyną włóknienia podśluzówkowego i zwężenia jelita cienkiego, a poprzez wzrost przepuszczalności błony śluzowej powodować zwiększoną utratę krwi i białek do światła jelita.

O wiele groźniejsze wydają się działania niepożądane wynikające z przyjmowania NLPZ w zakresie jelita grubego. Ich stosowanie może być przyczyną mikroskopowych zapaleń jelita, zwłaszcza kolagenowego, a także zaostrenia nieswoistych chorób zapalnych jelita czy powikłań choroby uchyłkowej.

Uznany niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia enteropatii jest dysbioza, czyli zaburzenia ilości, składu i czynności mikroflory jelitowej. Zaburzenia flory jelitowej nasilają toksyczne działanie NLPZ. U zdrowej, dorosłej osoby kolonizacja bakteryjna rozpoczyna się w obrębie jelita czczego 10^{0-4} bakterii/ml i zwiększa się stopniowo wzdłuż jelita krętego 10^{1-5} bakterii/ml w odcinku proksymalnym i 10^{5-8} bakterii/ml w odcinku dystalnym, osiągając stałe maksymalne stężenie w kątnicy i dalszych odcinkach jelita grubego 10^{10-12} bakterii/ml^[13]. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na zmianę składu mikrobioty jelitowej jest stosowanie (w celu zmniejszenia skutków terapii NLPZ) inhibitorów pompy protonowej zmieniających pH w świetle żołądka i konsekwentnie zwiększonej kolonizacji jelita cienkiego bakteriami Gram-ujemnymi. Bakterie Gram-ujemne uwalniają z powierzchni błon komórkowych liczne lipopolisacharydy (endotoksyny).

Niesterydowe leki przeciwzapalne, a szczególnie ibuprofen, diklofenak i sulindak, pośród swoich wielu działań niepożądanych mogą również działać hepatotoksycznie. Najczęstsze z nich to żółtaczka cholestatyczna czy zapalenie wątroby. Ryzyko rozwinięcia hepatotoksyczności jest większe u kobiet po 50 roku życia ze współwystępującymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym oraz przyjmujących inne leki działające toksycznie na wątrobę. Początek powikłań występuje po ok. 6-12 tygodniach i po odstawieniu NLPZ całkowicie ustępuje.

W jaki sposób możemy zapobiec powikłaniom po NLPZ w zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego?

Przed rozpoczęciem terapii NLPZ należy rozważyć zasadność stosowania leków z tej grupy, dokonać wyboru pomiędzy klasycznym NLPZ a inhibitorem COX-2, określić czas trwania leczenia i zminimalizować dawkę do najmniejszej działającej. Następnie powinno się ocenić ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.

W etiopatogenezie powstawania choroby wrzodowej dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami cytoprotekcji i agresji.

NLPZ niezależnie od rodzaju drogi podania (doustnie, dożylnie, doodbytniczo) zmniejszają ilość wydzielanego kwasu w żołądku. Zmniejszenie objętości kwasu bez zmniejszenia stężenia jonów wodorowych powoduje, że treść żołądkowa ma większą aktywność erozyjną.

Należy więc namawiać pacjentów do przyjmowania większej ilości płynów drogą doustną^[12]. Według Arora G i wsp. zagrożenie wystąpieniem powikłań maleje po zastosowaniu tzw. leków osłonowych^[5,11]. W zapobieganiu uszkodzeniom śluzówki żołądka ważną rolę odgrywa kwa-

sowość treści żołądkowej w trakcie leczenia wrzodów po NLPZ. Błona śluzowa zaczyna się regenerować w warunkach pH wyższego niż 4. To potwierdza skuteczność inhibitorów pompy protonowej (IPP) w leczeniu wrzodów spowodowanych NLPZ i ich stosowanie profilaktyczne. IPP są efektywne w leczeniu i profilaktyce uszkodzeń związanych z NLPZ. Jednym z zalecanych inhibitorów pompy protonowej jest pantoprazol (obecnie w Polsce dostępny w 25 produktach). Oryginalny pantoprazol istnieje na rynku farmaceutycznym już od 1998 r., a jego efektywne działanie osłonowe podczas terapii NLPZ jest udokumentowane w 15-letnich badaniach^[15,16].

Nie należy jednak przepisywać wszystkim chorym leków z grupy inhibitorów pompy protonowej jako tzw. osłony przewodu pokarmowego przed działaniem NLPZ. U młodych osób, u których nie stwierdza się obecności czynników ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego, w terapii można stosować jedynie nieselektywny NLPZ lub koksylb (inhibitor COX-2). Inhibitor pompy protonowej jest zalecany wówczas w przypadku wystąpienia objawów dyspeptycznych u osób z czynnikami ryzyka uszkodzenia przewodu pokarmowego^[11]. Równocześnie zaleca się wybieranie NLPZ o niewielkim ryzyku uszkodzenia przewodu pokarmowego, takich jak wybiórcze lub preferencyjne inhibitory COX-2, izomery klasycznych NLPZ (tj. deksketoprofen lub deksibuprofen).

Podczas stosowania leków z grupy NLPZ i IPP osiąga się cytoprotekcję błony śluzowej przewodu pokarmowego, jednak z uwagi na wynikające z działania leku osłonowego zwiększenie wartości pH można spodziewać się zmniejszenia wchłaniania NLPZ. W wyniku takiego zjawiska może nastąpić słabszy efekt przeciwbólowy czy przeciwzapalny. Ryzyko powikłań po stosowaniu NLPZ jest większe u starszych osób, po 65 roku życia, zwłaszcza u tych, którzy wcześniej chorowali na chorobę wrzodową. Częściej niepożądane skutki działania objawiają się u pacjentów leczonych dodatkowo kortykosteroidami, antykoagulantami i zależą od dawki niesterydowego leku przeciwzapalnego.

Innym niezwykle ważnym problemem w zapobieganiu powstawania owrzodzeń błony śluzowej żołądka i dwunastnicy u stosujących NLPZ jest współwystępowanie kolonizacji *Helicobacter pylori*. Bytowanie tej bakterii w żołądku stanowi niezależny czynnik ryzyka wystąpienia powikłania w postaci uszkodzenia przewodu pokarmowego. U pacjentów przyjmujących równocześnie NLPZ ryzyko wrzodu zwiększone jest dziesięciokrotnie.

Niesterydowe leki przeciwzapalne indukują uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego, a także opóźniają

Tabela 1. Czynniki cytoprotekcji i agresji

Czynniki agresji:	Czynniki obronne:
Zakażenie <i>H. pylori</i>	Ślina, śluz
Terapia NLPZ	Wodorowęglany
Kwas solny	Prawidłowe ukrwienie śluzówki
Żółć	Prostaglandyny
Palenie tytoniu	Nabłonkowe czynniki wzrostowe
Zaburzenia motoryki	Peptydy żołądkowo-jelitowe

Tabela 2. Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań u chorych przyjmujących przewlekłe NLPZ^[18]

Ryzyko powikłań z GOPP po stosowaniu NLPZ	
duże ryzyko	<input type="checkbox"/> powikłana choroba wrzodowa w wywiadach <input type="checkbox"/> >2 czynniki ryzyka
umiarkowane ryzyko	<input type="checkbox"/> >65 r.ż. <input type="checkbox"/> (niepowikłana) choroba wrzodowa w wywiadach <input type="checkbox"/> jednoczesne stosowanie ASA, kortykosteroidów, antykoagulantów
<i>Helicobacter pylori</i> – niezależnym i addycyjnym czynnikiem ryzyka	

Tabela 3. Czynniki ryzyka wystąpienia wrzodu

czynniki		ryzyko wrzodu
Hp +	NLPZ -	6 ×
NLPZ +	Hp -	5 ×
Hp +	NLPZ +	10 ×

ich leczenie. Hamowanie wydzielania kwasu żołądkowego za pomocą inhibitorów pompy protonowej umożliwia kontynuowanie leczenia NLPZ i stanowi efektywną profilaktykę uszkodzeń żołądka i dwunastnicy spowodowanych terapią przeciwbólową.

Stosowanie pantoprazolu w dawce 20 mg w zapobieganiu powstawania owrzodzeń żołądka i dwunastnicy u chorych leczonych nieselektywnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi należy rozważyć u pacjentów, u których konieczne jest kontynuowanie leczenia NLPZ i występuje u nich zwiększone ryzyko powstania działań niepożądanych (>65 r.ż., z chorobą wrzodową lub krwawieniem z wrzodu w wywiadach, stosujących duże dawki lub więcej niż jeden NLPZ, równocześnie leczących steroidami kory nadnerczy, kłopidogrelem lub antykoagulantami, z poważnymi chorobami współistniejącymi). U młodych osób z małym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego w leczeniu można stosować jedynie nieselektywny NLPZ lub koksylb (inhibitor COX-2). Inhibitor pompy protonowej jest u nich zalecany dopiero w przypadku wystąpienia objawów dyspeptycznych.

Piśmiennictwo:

- Bombardier C., Laine L., Reicin A. i wsp. 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.
- Micklewright R., Lane S., Linley W. i wsp. Review article: NSAIDs, gastroprotection and cyclo-oxygenase-II-selective inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 17: 321-332.
- Weil J., Colin-Jones D., Langman M. i wsp. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310: 827-830.
- Reguła J., Wocial T., Kraszevska E, Butruk E. Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w Polsce – badanie ankietowe u 38 tysięcy chorych. *Gastroenterologia Kliniczna* 2011;3(2):72-78.
- Beaulieu P, Lussier D, Porecca F, et al. *Pharmacology of pain.* IASP PRESS, Seattle 2010.
- Henry D., Lim L.L., Garica Rodriguez L.A. i wsp. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563-1566.
- Langman M.J., Weil J., Wainwright P. i wsp. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-1078.
- Silverstein F.E., Graham D.Y., Senior J.R. i wsp. 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.
- Singh G., Ramey D.R., Morfeld D. i wsp. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 1530-1536.
- Hernandez-Diaz S., Rodriguez L.A. Association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2093-2099.
- Arora G., Singh G., Triadafilopoulos G. Special report. Proton pump inhibitors for gastroduodenal damage related to nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin: twelve important questions for clinical practice. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 725-735.
- Woroń J. U których pacjentów stosujących przewlekłe NLPZ należy stosować PPI? *Medycyna Praktyczna* 2015.
- Lee K.J., Tack J. Altered intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2010 May;22(5):493-8.
- Gryglewski R.-J., Prostacyclin Among Prostanoids, *Pharmaceutical Reports*, 2008, Vol. 60, 3-11.
- Brunner G., Athmann C., Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Jul;36(1):37-47.
- Fornai M., Natale G., Colucci R., Tuccori M., Carazzina G., Antonioli L., Baldi S., Lubrano V., Abramo A., Blandizzi C., Del Tacca M. Mechanisms of protection by pantoprazole against NSAID-induced gastric mucosal damage. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2005 Jul;372(1):79-87.
- Wisłowska M. Przewlekłe stosowanie NLPZ – zagrożenia, potencjalne powikłania. *Medycyna Rodzinna* 1/2004, s. 22-26.
- Frank L i wsp. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer. *The American Journal of Gastroenterology* Vol.104, pages 728-738 (2009).