

Polékové poškození horní části trávicího traktu a jeho prevence

Nežádoucí účinky farmakoterapie na horní část trávicího traktu mohou být zapříčiněny jak místním působením, tak převážně systémovým působením po distribuci krevním oběhem.

V případě jícnu dochází k převážně lokálnímu poškození. Mechanismem poškození bývá přímý toxický vliv určitého léku při zpomaleném průchodu či přímo uvíznutí v jícnu. Ke vzniku slizničních lezí v jícnu disponuje několik faktorů: a) snížení tvorby slin (věk, vliv medikace), b) požití léků vleže a zapití malým množstvím tekutiny, c) anatomické změny, především predisponující relativní stenózy, divertikly, d) narušení motility jícnu, e) forma léku (velikost a tvar tablet, „lepivost“ kapsle, pomalé uvolňování).

Důležitý je i samotný obsah medikamentu s možným lokálně iritujícím účinkem nebo systémovým efektem ovlivňujícím motilitu. Poškození může být v různém rozsahu od mírné iritace s nevýraznými symptomy až po těžkou polékovou ezofagitidu s dysfagií a krvácením. Těžké poškození sliznice jícnu může vyústit i do tvorby striktur. Rozhodujícím faktorem pro tíži poškození sliznice je doba kontaktu s iritující látkou. K poškození jícnu disponují zejména určité léky: nesteroidní analgetika/antiflogistika, bisfosfonáty, antibiotika (tetracyklin, doxycyklin), tablety chloridu draselného, chinidin, preparáty železa i vitaminové přípravky.

Základem v prevenci a léčbě jícnového poškození je informovanost o možném nežádoucím působení léků a edukace pacientů. Diagnóza potíží se váže hlavně na anamnestické údaje. Výskyt páliového a nepříjemného pocitu za sternem, pyróa či odynofagie patří k typickým příznakům. Potíže jsou obvykle vázány v hodinách až dnech od požití rizikové medikace. Endoskopický nález může někdy ukázat výrazné lokální změny imitující až nádorovou infiltraci.

Léčba spočívá především ve vysazení iritujícího léku. Symptomatická léčba zahrnuje podávání antacid a sukralfátu. Při distálním poškození, zvláště v kombinaci s preexistujícím gastroezofageálním refluxem mají důležitou úlohu antisekreční léky-inhibitory protonové pumpy či H₂ blokátory. Někdy jsou nutná i topická či systémová analgetika. Prolongované působení iritující medikace může způsobit hluboké ulcerace stěny jícnu. Hojení bývá zdlouhavé a může být provázeno tvorbou striktur. V takovém případě je nutná dilatace pod endoskopickou či rentgenovou kontrolou.

Polékové poškození žaludku

Mezi obranné mechanismy žaludeční sliznice patří sekrece hlenu na povrch sliznice, obnova epitelálních buněk, dobrá mikrocirkulace a dostatečná motilita zajišťující vyprázdnění žaludku směrem do duodena. Fyziologické agresivní faktory (HCI) mohou být potencovány zevními vlivy. K narušení rovnováhy a poškození sliznice dochází klasicky při infekci *Helicobacter pylori*.

V posledních letech narůstá význam žaludečního poškození vlivem užívané medikace. Nejvýznamnější roli mají nesteroidní analgetika/antiflogistika (NSA) včetně kyseliny acetylsalicylové. Hojně jsou podávány u řady bolestivých onemocnění, převážně při degenerativních změnách pohybového aparátu, u zánětlivých revmatických chorob a bolestí hlavy i vnitřních orgánů. Kyselina acetylsalicylová (ASA) v malé dávce je podávána pro antiagregační efekt. Toxicita pro trávicí trakt je nejzávažnější pro riziko vzniku slizničního poškození s následnými komplikacemi jako krvácení a perforace. Nežádoucí působení NSA na žaludeční sliznici se označuje termínem gastropatie z nesteroidních antiflogistik. Klinicky zjevné potíže se vyskytnou u 3–5 % nemocných užívajících NSA, závažné komplikace postihnou až 1%. Při endoskopickém vyšetření uživatelů NSA byly eroze na sliznici zjištěny až u 40 %!

Kromě žaludeční sliznice může být poškozena i sliznice tenkého a tlustého střeva. Zřídka mohou být poškozena i játra. Po dlouhodobém užívání NSA může dojít k zhoršení ledvinových funkcí, zvýšení krevního tlaku. Mechanismus účinku všech NSA spočívá v inhibici enzymu cyklooxygenázy (COX), čímž dochází k zásahu do tvorby prostaglandinů. Syntéza prostaglandinů je zajištěna dvěma izoenzymy cyklooxygenázy. COX-1 (konstituční) hraje roli při syntéze prostaglandinů, které plní fyziologické funkce, a COX-2 (indukovatelná) hraje roli při rozvoji lokální zánětlivé reakce a mediování bolesti. Riziko vyvolání poškození žaludeční sliznice je závislé na typu NSA. Z hlediska poměru inhibice COX 1 a 2 rozlišujeme: 1) neselektivní inhibitory – klasická nesteroidní analgetika/antiflogistika (např. kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, diclofenac, piroxicam), 2) COX-2 preferenční (meloxicam,

Rizik a příznaků je u gastropatií z NSA celá řada

nimesulid) snížení nežádoucích účinků na sliznici o cca 15–20 % a 3) COX-2 selektivní – koxiby (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib apod). Zde byla gastrointestinální toxicita snížena až o 50 %. Nepříjemným zjištěním byl vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů, kteří je užívali. Na základě těchto dat byly některé staženy z distribuce v roce 2005. U zbývajících je nutné zvážit individuální riziko a přínos pro každého pacienta. Jsou kontraindikovány u nemocných po infarktu myokardu a s cerebrovaskulárním onemocněním. Zvláštní opatrnost je doporučována u pacientů s rizikovými faktory ICHS. Koxiby by měly být podávány co nejkratší dobu v co nejnižší dávce. Přehodnocuje se i kardiovaskulární bezpečnost celé skupiny NSA.

Systémový účinek

Účinek NSA na sliznici trávicího traktu je především systémový. Lokální iritace sliznice je typicky popisována jen u kyseliny acetylsalicylové a má limitovaný význam. Parenterální aplikace, rektální čípky i potahované a pufrované formy tablet jsou někdy mylně pokládány za bezpečné. Jejich přínos je jen v omezení přímého kontaktu léku se sliznicí žaludku.

Příznaky gastropatie z NSA mají pestrý obraz. Nežádoucí účinky mohou být až v 80 % asymptomatické a mohou se projevit až komplikacemi – krvácení, perforace, penetrace. Klasická symptomatologie peptického vředu není častá. V přítomnosti obtíží převažují nespecifické dyspeptické symptomy. Svou analgetickou účinností mohou NSA modifikovat vředovou bolest. U části uživatelů NSA může být i při přítomnosti potíží negativní endoskopický nález. Pro diagnózu je důležitá anamnéza s cíleným dotazem na rizikovou medikaci. K posouzení slizničního nálezu je rozhodující endoskopie. Riziko vývoje NSA gastropatie je dáno nejen užívaným lékem, ale hlavně aktuálním stavem pacienta. Lze identifikovat rizikové faktory: věk nad 65 let, anamnéza peptického vředu nebo krvácení z něj, současné užívání kyseliny acetylsalicylové, kortikosteroidů, antikoagulační léčby, vysoké dávky NSA, tíže kloubního zánětu, kouření a infekce *Helicobacter pylori*.

Prevence

Preventivní strategie zahrnují nepodání NSA, pokud to není nezbytné, užívání NSA v co nejmenší dávce po nejkratší nutnou dobu, vyhodnocení individuálního rizika NSA gastropatie, výběr preparátu NSA a podání profylaktické gastroprotektivní medikace. V prevenci poškození žaludku NSA lze podat antisekreční medikaci (inhibitory protonové pumpy – PPI), H₂ blokátory (ve zvýšené dávce) nebo teoreticky i misoprostol (syntetický analog prostaglandinu E, prakticky není dostupný).

Nejefektivnější jsou PPI; snižují riziko vředu i krvácení, omezují vznik dyspeptických potíží. Jsou lékem volby v sekundární prevenci i léčbě NSA gastropatie. Prokazatelně snižují i výskyt poškození žaludku při užívání kardioprotektivní dávky ASA. H₂



blokátory ve standardním dávkování nejsou dostatečně účinné k prevenci, mohou zkeslit a oslabit příznaky. Navíc dlouhodobější podávání vede k toleranci a snížení efektu. V preventivním podávání lze použít dvounásobnou dávku po limitované období. Jinou preventivní strategií je volba preparátu NSA využívající preferenčně selektivní a selektivní COX-2 inhibitory. Zde do rozhodování přistupuje i kardiovaskulární riziko (koxiby) a případné jiné nežádoucí účinky (nimesulid – hepatopatie). Tyto okolnosti omezují jejich podání na přechodnou dobu.

Při rozhodování o preventivní léčbě NSA gastropatie je tedy nutno zohlednit přítomnost rizikových faktorů a předpokládanou dobu podávání. V krátkodobé léčbě lze využít preferenční a selektivní inhibitory COX-2, při předpokladu dlouhodobější léčby NSA a současných rizicích je indikováno především podání inhibitorů protonové pumpy (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol). Při jasné anamnéze předchozího peptického vředu a krvácení je současné podání NSA (i preferenčního) společně s PPI pravidlem.

Při léčbě NSA gastropatie a při výskytu komplikací je snahou NSA vysadit, což je většinou možné. Problémem může být vysazení antiagregační medikace ASA pro nárůst rizika kardiovaskulární příhody. Zde je potřeba postupovat individuálně s přihlédnutím k aktuálnímu kardiovaskulárnímu riziku včetně rizika recidivy intervenčně léčeného akutního koronárního syndromu. Profylaktická eradikace *Helicobacter pylori* je vhodná při předpokládaném dlouhodobějším užívání NSA. ■ Literatura k dispozici u autora.

V ohrožení jsou jícen, žaludek, tenké a tlusté střevo, játra