

PÔVODNÁ PRÁCA

KOMPLIKÁCIE VYVOLANÉ LIEČBOU NESTEROIDOVÝMI ANTIFLOGISTIKAMI V HORNEJ ČASTI TRÁVIACEHO TRAKTU VO VZŤAHU K VEKU

I. RYBÁR, M. ORLOVSKÁ, M. KOVALANČÍK, J. ROVENSKÝ

THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT AND NSAIDs: AGE-RELATED MUCOSAL PATHOLOGY

Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany
Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

Súhrn

Cieľ: Vek vyšší ako 60 rokov sa pokladá za jeden z dôležitých rizikových faktorov pre gastrointestinálne komplikácie spojené s užívaním nesteroidových antiflogistik (NSA). V našej práci sa hodnotil podiel vekového faktora na vzniku sliznicových abnormalít v jednotlivých častiach horného tráviaceho traktu.

Metóda: Prospektívna endoskopická štúdia hospitalizovaných 100 chorých s reumatickými chorobami liečenými NSA.

Výsledky: V hornej časti gastrointestinálneho traktu sa potvrdili sliznicové abnormality u 62 % vyšetrených, podsliznicové abnormality u 2 % a normálny endoskopický nález sa potvrdil u 36 % vyšetrených. Chorí mladší ako 60 rokov mali preukazne častejší výskyt ezofagitídy ($p < 0,05$), pričom ich priemerné hodnoty endoskopického skóre v aborálnej časti pažeráka boli preukazne vyššie ako u starších pacientov ($0,54 \pm 0,90$ versus $0,1 \pm 0,45$, $p < 0,05$). Pacienti starší ako 60 rokov mali preukazne vyššie hodnoty priemerného endoskopického skóre v porovnaní s mladšími pacientmi ($1,75 \pm 1,77$ versus $0,78 \pm 1,35$, $p < 0,05$). Rozdiel v hodnotách priemerného dvanástnikového skóre vo vzťahu k veku sa nezistil.

Záver: Výsledky naznačujú, že vyšší vek predstavuje rizikový faktor pre gastropatiu vyvolanú NSA, nie však pre ezofagitídu alebo duodenopatiu, pri ktorých treba uvažovať o pôsobení ďalších patogenetických faktorov.

Kľúčové slová: nežiaduce účinky, vek, nesteroidové antiflogistiká, gastropatia, gastroduodenálny vred, ezofagitída.

Summary

Objective: Advanced age is considered to be one of the most important risk factors for gastropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). The aim was to examine the topography of mucosal abnormalities in rheumatic patients on NSAIDs in relation to their age.

Methods: Open clinical, endoscopically controlled, 100 consecutive rheumatic in-patients.

Results: NSAID-induced mucosal abnormalities were confirmed in 62 %. In the group of patients under 60 years old or more frequent occurrence of esophagitis was observed ($p = 0.0224$) and the mean endoscopic score in the distal part of esophagus was significantly worse 0.54 ± 0.90 versus 0.1 ± 0.45 , $p = 0.014$. In patients aged over 60 years a significantly higher mean endoscopic score was found in the stomach mucosa (1.75 ± 1.77 versus 0.78 ± 1.35 , $p = 0.015$). There were no differences between duodenal mucosal scores in both groups.

Conclusion: The results confirmed that higher age is risk factor for NSAID-gastropathy, but not for NSAID-duodenopathy or NSAID-esophagitis. This would suggest that a different pathogenic factors have to be considered.

Key words: adverse event, age, non-steroidal anti-inflammatory drug, gastropathy, peptic ulcer, esophagitis.

ÚVOD

Vyšší vek sa považuje za jeden z najrizikovejších faktorov gastrointestinálnych komplikácií vyvolaných nesteroidovými antiflogistikami (NSA) (1). Endoskopické štúdie u pacientov starších ako 60 rokov, ktorí sú liečení NSA, ukázali vyšší výskyt gastrointestinálnych komplikácií, gastroduodenálnych vredov a ich komplikácií predovšetkým

perforácie a krvácania (2). Žalúdokový a dvanástnikový vred sa pokladajú za nozologické jednotky charakterizované určitou heterogenitou, v patogenéze ktorých sa uplatňujú viaceré patogenetické mechanizmy, napríklad mikroorganizmus *Helicobacter pylori*, NSA, aj hypersekrečné stavy ako Zollinger—Ellisonov syndróm a ďalšie. Cieľom našej štúdie bolo vyšetriť vzťah medzi sliznicovými abnormalitami v jednotlivých úsekoch hornej časti tráviaceho traktu a ve-

kom u pacientov s reumatickými chorobami užívajúcimi NSA.

PACIENTI A METÓDY

Skupinu našich pacientov tvorili hospitalizovaní, po sebe nasledujúci pacienti Výskumného ústavu reumatických chorôb v Piešťanoch, ktorí boli endoskopicky vyšetrení medzi 1.7.1996 a 30.6.1997.

Všetci pacienti užívali NSA dlhšie ako 3 mesiace pred vyšetrením a súhlasili s endoskopiou hornej časti tráviaceho traktu. U všetkých pacientov sa vyšetrenie indikovalo pre gastrointestinálne ťažkosti.

Endoskopické nálezy v pažeráku sa hodnotili 5-bodovou stupnicou podľa Savaryho a Millera (3) a nálezy v žalúdku a dvanástniku 5-bodovou stupnicou podľa Lanzu a spol. (4). Za ulceráciu sa považoval trojrozmerný defekt s priemerom väčším ako 3 mm.

Pri štatistickom spracovaní sa použil chí-kvadrátový test, Wilcoxonov test a Spearmanov koeficient korelácie.

VÝSLEDKY

Uvedené kritériá splnilo celkovo 100 pacientov (71 žien a 29 mužov). Ich priemerný vek bol $48,75 \pm 14,48$ roka s mediánom 49 rokov a vekovým rozpätím 19–83 rokov.

Skupinu tvorilo 51 chorých s reumatoidnou artritídou, 2 chorí s juvenilnou chronickou artritídou, 20 pacientov so systémovou chorobou spojiva (8 so systémovým lupusom, 3 so sklerodermiou, 4 so zmiešanou chorobou spojiva, 3 so Sjögrenovým syndrómom, 1 s Churgovou–Strausovou vaskulitídou a 1 s panikulitídou). 10 pacientov sa liečilo pre séronegatívnu spondartropatiu (4 pre ankylozujúcu spondylitídu, 5 psoriatickú artropatiu a 1 pre nediferencovanú sakroileitídu), 9 chorých sa liečilo pre osteoartrózu, 4 pre reaktívnu artritídu, 1 pre ankylozujúcu hyperostózu, 1 pre syndróm fibrititis, 1 pre ochronotickú artropatiu a 1 pre humeroskapulárnu periartropatiu.

Chorí užívali nasledujúce NSA: diklofenak sodný 51 pacientov, ibuprofen 19 pacientov, flubiprofen 16 pacientov, kyselinu tiaprofenovú 4 pacienti, nabumeton 2 pacienti, piroxikam 1 pacient, naproxen 4 pacienti, diflunisal 1 pacient a indometacín 2 pacienti.

Gastrointestinálne sliznicové abnormality sa potvrdili u 62 pacientov (62 %), podsliznicové abnormality u 2 pacientov (2 %) a len u 36 pacientov (36 %) sa zistil normálny endoskopický nálež v horných častiach tráviaceho traktu.

Ulcerácie sa vyskytli u 18 pacientov, z toho žalúdočný vred u 12 pacientov, dvanástnikový vred u 4 pacientov a žalúdočný vred súčasne s dvanástnikovým u 2 pacientov. Podrobnejší prehľad sliznicových nálezov u vyšetrených je

v tabuľkách 1, 2 a 3. Tabuľka 4 ukazuje vzťah medzi endoskopickými nálezmi u vyšetrených mladších a starších ako 60 rokov. Rozdiel vo výskyte žalúdočných a dvanástnikových vredov medzi porovnávanými skupinami nebol štatisticky významný. U pacientov mladších ako 60 rokov sa však zistil častejší výskyt ezofagitídy (endoskopické skóre >1) ($p < 0,05$).

Priemerné endoskopické skóre v pažeráku bolo $0,45 \pm 0,84$ (0–3), v žalúdočnej sliznici $0,97 \pm 1,49$ (0–4) a v dvanástniku $0,39 \pm 1,03$ (0–4). Priemerné endoskopické skóre v dolnej časti pažeráka bolo preukazne vyššie u mladších pacientov v porovnaní s pacientmi staršími ako 60 rokov ($0,54 \pm 0,90$ versus $0,10 \pm 0,45$, $p < 0,05$). Naopak starší pacienti mali preukazne vyššie hodnoty žalúdočného endoskopického skóre ($1,75 \pm 1,77$ versus $0,78 \pm 1,35$, $p < 0,05$). Priemerné endoskopické skóre v dvanástnikovej sliznici bolo vyššie v skupine pacientov starších ako 60 rokov, no rozdiel nebol štatisticky významný ($0,50 \pm 1,28$ versus $0,36 \pm 0,97$, $p = 0,92$).

U našich pacientov liečených NSA sa však potvrdila pozitívna korelácia medzi vekom a priemernou hodnotou žalúdočného endoskopického skóre ($r = 0,339$, $p < 0,01$).

Tab. 1. Hodnotenie nálezov v pažerákovej sliznici.

Stupeň	Počet pacientov
0. normálna sliznica	72
I. erytém alebo 1 erózia	17
II. niekoľko erózií	5
III. erózie po celom obvode	6
IV. vred, metaplázia, stenóza	0

Tab. 2. Hodnotenie nálezov v žalúdočnej sliznici.

Stupeň	Počet pacientov
0. normálna sliznica	65
I. 1 erózia alebo hemorágia	5
II. 2 až 10 erózií alebo hemorágií	12
III. 11 až 25 erózií alebo hemorágií	4
IV. viac ako 25 erózií alebo hemorágií, vred	14

Tab. 3. Hodnotenie nálezov v dvanástnikovej sliznici.

Stupeň	Počet pacientov
0. normálna sliznica	85
I. 1 erózia alebo hemorágia	3
II. 2 až 10 erózií alebo hemorágií	5
III. 11 až 25 erózií alebo hemorágií	2
IV. viac ako 25 erózií alebo hemorágií, vred	5

DISKUSIA

Z hľadiska štruktúry aj topografie majú sliznicové abnormality vyvolané liečbou NSA v oblasti hornej časti tráviaceho traktu značne heterogénny charakter. Možno považovať typické kráterovité ulcerácie, ojedinelé alebo početné, niekedy aftózne erózie a fokálne alebo splývajúce, prípadne difúzne hemoragické lézie (5). Topograficky môžu byť postihnuté rôzne časti tráviaceho traktu. Najčastejšie bývajú sliznicové lézie lokalizované v žalúdku, o niečo zriedkavejšie v dvanástniku a pažeráku. Nežiaduce prejavy sa sporadicky nachádzajú aj v tenkom alebo hrubom čreve. Navyše NSA môžu zvyšovať permeabilitu sliznice tenkého čreva, alebo môžu vyvolávať asymptomatické zápalové zmeny, ktoré sa prejavujú skrytými stratami krvi a bielkovín.

Tab. 4. Endoskopické nálezy v hornej časti tráviaceho traktu vo vzťahu k veku.

	Pacienti		
	≥60	<60	
Počet pacientov	20	80	
Muži	4	25	
Ženy	16	55	
Ezofagitída	1	27*	p<0,05*
Žalúdočný vred	6	8	p=0,975
Dvanástnikový vred	2	3	p=0,903

Tab. 5. Priemerné endoskopické skóre v jednotlivých častiach tráviaceho traktu vo vzťahu k veku.

Priemerné skóre	Pacienti		
	≥60 n=20	<60 n=80	
ezofágové	0,10±0,45	0,54±0,90*	p<0,05*
žalúdočné	1,75±1,77*	0,78±1,35	p<0,05*
dvanástnikové	0,50±1,28	0,36±0,97	p=0,917 n.s.

Tab. 6. Zmeny endoskopického skóre v jednotlivých častiach tráviaceho traktu vo vzťahu k veku.

Vek (roky)	Počet pacientov	Priemerné ezofágové skóre	Priemerné žalúdočné skóre	Priemerné dvanástnikové skóre
0-9	0	–	–	–
10-19	1	0	0	0
20-29	5	0,80±1,31	0,20±0,45	0
30-39	14	0,50±0,86	0,36±0,75	0,14±0,53
40-49	24	0,71±1,04	0,63±1,31	0,59±1,28
50-59	23	0,56±0,84	1,30±1,72	0,04±0,21
60-69	10	0,20±0,63	1,39±1,64	0,30±1,66
70-79	9	0	2,11±1,76	0,22±0,67

Etiopatogenéza peptického vredu je multifaktoriálna a závisí od rovnováhy ofenzívnych faktorov (vodíkové ióny, pepsín, žlčové kyseliny, NSA) a obranných faktorov (hlienová a bikarbonátová bariéra, epitelový kryt, perfúzia sliznice, regenerácia epitelových buniek, prostaglandíny) (8). Vlastný peptický vred predstavuje heterogénnu entitu. V jeho patogenéze sa môžu uplatniť rôzne faktory – mikroorganizmus *Helicobacter pylori*, NSA aj hypersekrečné stavy (9). Aktivita ofenzívnych aj defenzívnych faktorov môže byť za rôznych podmienok vyznačená rozličným spôsobom. Patogenézu gastropatie vyvolanej NSA charakterizuje znížená odolnosť mechanizmov obranyschopnosti žalúdočnej sliznice, t.j. oslabenie obranných faktorov spôsobené depléciou sliznicových prostaglandínov v dôsledku blokády fyziologickej alebo konštitučnej izoformy cyklooxygenázy (COX-1).

Naša štúdia poukazuje na niektoré zaujímavé skutočnosti. Pacienti liečení dlhodobo NSA mladší ako 60 rokov mali preukazne vyšší výskyt ezofagitídy a preukazne vyššie hodnoty priemerného pažerákového endoskopického skóre v porovnaní so staršími pacientmi. Pri vysvetľovaní tohto pozorovania sa ukazuje potreba sústrediť sa na štúdium úlohy refluxu kyslého žalúdočného obsahu, ktorý môže pôsobiť súbežne s iritačným účinkom NSA. Na druhej strane u starších pacientov sa potvrdilo vyššie priemerné žalúdočné endoskopické skóre, pričom jeho hodnoty pozitívne korelovali s vekom (tab. 6).

Vek vyšší ako 60 rokov sa považuje za jeden z najdôležitejších rizikových faktorov gastrointestinálnych komplikácií vyvolaných NSA (1). Možno to vysvetliť zníženou gastrointestinálnou motilitou starších pacientov, čím sa zhoršuje evakuácia žalúdka (10), čo umožňuje iritáciám v žalúdočnom obsahu pôsobiť dlhý čas na priliehajúcu sliznicu. Súčasne u týchto pacientov treba prihliadnúť na zhoršujúcu sa perfúziu sliznice, ktorá môže tento proces podporovať a zároveň môže byť zvýraznená depléciou prostaglandínov vyvolanou NSA.

Záverom treba zdôrazniť, že pri gastrointestinálnych komplikáciách vyvolaných NSA môže závisieť výber terapeutických a preventívnych prostriedkov farmakoterapie od postihnutej lokality. Naše výsledky ukazujú, že vek vyšší ako 60 rokov je rizikovým faktorom pre gastropatiu vyvolanú NSA, nie však pre ezofagitídu alebo duodenopatiu vyvolanú NSA, pri ktorých treba uvažovať aj o pôsobení ďalších patogenetických faktorov.

LITERATÚRA

1. Fries, J.F., Miller, S.R., Spitz, P.W., Williams, C.A., Hubert, H.B., Bloch, D.A.: Identification of patients at risk for gastropathy associated with NSAID use. *J Rheum*, 17, 1990, Suppl. 20, s. 12–19.
2. Beardon, P.H.G., Brown, S.V., McDevitt, D.G.: Gastrointestinal events in patients prescribed non-steroidal anti-inflammatory drugs: a controlled study using record linkage in Tayside. *Q J Med*, New Series, 71, 1989, č. 266, s. 497–505.

3. Savary, M., Miller, G.: Der Oesophagus, Gassman, Solothurn, 1977.
4. Lanza, F.L., Aspinall, R.L., Swabb, E.A., Davis, R.E., Rubin, A.: Double-blind, placebo-controlled endoscopic comparison of the mucosal injury to the stomach and duodenum. *Gastroenterology*, 95, 1988, s. 289–294.
5. Delmotte, J.S.: Hidden damage revealed. *Scand J Rheum*, 21, 1992, Suppl. 92, s. 9–11.
6. Bjarnason, I., So, A., Levi, A.J., Peters, T.J., Williams, P., Zanelli, G.D., Gumpel, J.M., Ansell, B.: Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis: effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 1984, s. 1171–1174.
7. Bjarnason, I., Prouse, P., Smith, T., Gumpel, M.J., Zanelli, G., Smet-hurst, P., Levi, S., Levi, A.J.: Blood and protein loss via small-intestinal inflammation induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 1987, s. 711–714.
8. Soll, A.H.: Peptic ulcer disease. Perspective on pathophysiology and therapy. *J Clin Gastroenterol*, 11, 1989, Suppl. 1, s. S1–S5.
9. Graham, D.Y.: NSAID-induced ulcers: a distinct disease. *Excerpta Med. Princeton, Inc Elsevier Comp* 1991, s. 1–11.
10. Buchanan, W.W.: Implications of nsaid therapy in elderly patients. *J Rheum*, 17, 1990, Suppl. 20, s. 29–32.

Do redakcie došlo 4.9.1998.

Adresa autora: Doc. MUDr. I. Rybár, CSc., Výskumný ústav reumatických chorôb, Nábřežie I. Krasku 4, 921 01 Piešťany, Slovensko.

SPRÁVA

SPRÁVA ZO ZJAZDU

V. DRLIČKOVÁ

IV. zjazd Spoločnosti myoskeletálnej medicíny s medzinárodnou účasťou ma tému *Problematika diagnostiky a liečby krčnej chrbtice* sa konal v dňoch 21. a 22. novembra 1998 v Piešťanoch. Z významných zahraničných hostí sa na zjazde zúčastnili profesor MUDr. Vladimír Janda, DrSc., ktorému slávnostne odovzdali ocenenie Slovenskej spoločnosti myoskeletálnej medicíny, profesor MUDr. Karel Lewit, DrSc., predseda Medzinárodnej federácie manuálnej medicíny – Fédération Internationale de Médecine Manuelle (FIMM) A. Hutson z anglického Nottinghamu, viceprezident FIMM R. Palmer z Austrálie a vedecký sekretár FIMM J. Patijn z Holandska. Z našich významných slovenských predstaviteľov spoločnosti sa na zjazde zúčastnili MUDr. J. Ďurianová, DrSc., MUDr. I. Buran, CSc., MUDr. L. Zbojan, CSc., MUDr. L. Šorfová a MUDr. J. Palmaj, ktorému tiež odovzdali slávnostne ocenenie Slovenskej spoločnosti myoskeletálnej medicíny.

Pretože ťažkosti chorých sú často polymorfné a nevýrazné, okrem bolestí hlavy, šije a závratí sa väčšina prednášok dotýkala patogenetickej analýzy príznakov a tieto prednášky tvorili ťažisko zjazdu. Príčiny sa väčšinou hľadajú v minimálnej traumatizácii krčnej chrbtice, najmä mechanizmom trhnutia „whiplash“ (Patijn), aj keď ich dôkaz röntgenologickými a ďalšími zobrazovacími metódami nie je ľahký. Funkčným vyšetrením sa zisťuje svalový spazmus, zmeny v kvalite a rýchlosti svalovej kontrakcie a kĺbová dysfunkcia (Janda). Závrat, ktorá sa vyskytuje veľmi často, sa pripisuje vestibulárnej, okulomotorickej, prípadne prop-

riosenzitívnej lézii. Vyšetrovacie testy však nevznievajú jednoznačne a doplňujú sa preto objektívnymi vyšetreniami, napr. stabilografiou (Buran) a EMG vyšetrením paravertebrálnych svalov na reflexnú trigemino-cervikálnu a vestibulo-cervikálnu odpoveď (Lisý). Myslí sa aj na ich neuropatické pozadie (Hutson). Môžu sa však uplatniť viscerogénne vplyvy najmä z gastrointestinálneho traktu (Zbojan), ochorenia temporomandibulárneho kĺbu (Štefanec), ale aj vývojové, vrodené chyby, ako je Arnold-Chiariho malformácia a platybázia, ktoré pôsobia na retroflexiu v krčnej chrbtici. Lokálne poruchy svalového napätia vo svaloch krčnej chrbtice môžu byť podmienené aj vplyvmi zo vzdialených reaktívnych zón, predovšetkým dolných končatín, pretože poloha tela je automaticky ovládaná centrálnym pohybovým programom (Kolář). Krčná chrbtica, ktorá je vedúcim článkom posturálnych mechanizmov, je zretazená s ostatnými kľúčovými areami chrbtice so vzájomným pôsobením. Najmä významnú úlohu má ligamentózny aparát krčnej chrbtice s mohutným ligamentum nuchae. Ligamenty zabezpečujú hranice rozsahu pohybu, aby nedošlo k poškodeniu chrbtice. Pri ich insuficiencii vzniká hypermobilita, pri ktorej dochádza k degeneratívnym zmenám až osifikáciám (Palmaj). Liečebná neinvazívna technika, najmä mäkké mobilizačné techniky (Ďurianová) a metodiky injekčných výkonov (Hutson) boli vhodným doplnením.

Spoločenský program zjazdu prispel k vzájomnému poznaniu, výmene skúseností a k nadviazaniu bližších kontaktov.