

NEZELJENA DEJSTVA SALICILATA (ACK), KORTIKOSTEROIDA I IMUNOMODULATORA NA SLUZNICU GASTRODUODENUMA - LEKOVIMA ORDINIRANIH U TERAPIJI REUMATOIDNOG ARTRITISA

AUTORI

Popović M.¹, Dani R.², Stalević Lj.³

¹ Interna klinika, Medicinski fakultet Pristina, Kosovska Mitrovica

² Specijalistička ordinacija Gornje Ljubinje

³ Kliničko-bolnički centar Priština, Gračanica

KORRESPONDENT

MIROSLAV POPOVIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u
Prištini, Kosovska Mitrovica

cukicapop@yahoo.com

SAŽETAK

Cilj rada je da utvrdi patološke ulcero-erozivne promene na sluznici gastroduodenuma (erozije, ulceracije, ulkusi, komplikacije ulkusa, subepitelna krvarenja i dr) nastalih kao posledica stetnog dejstva salicilata /ACK/ kortikosteroida, imunomodulatora koji su ordinirani u terapiji Reumatoidnog artritisa (RA). Ispitivanje je vršeno na 50 bolesnika sa dijagnostikovanim RA koji su bili na kontinuiranoj dvogodisnjoj terapiji. Kod ispitanika je radjena gastroskopija a patološke makromorfoloske promene nastale na sluznici gastroduodenuma kao posledica nezelenog dejstva ordiniranih lekova verifikovane. Posle dvogodisnje kontrolisane terapije preparatima ACK, kortikosteroida, imunomodulatora na sluznici gastroduodenuma erozije su nadjene u 81.5% ispitanika, ulkus zeluca u 33%, duodenalni ulkus kod 18.5% bolesnika a krvarenje u 44,4%.

Ključne reci: Reumatoidni arthritus ACK-a, salicilati, kortikosteroidi imunomodulatori, patološke promene na sluznici gastroduodenuma.

UVOD

Reumatske bolesti su najcesce, hronicne bolesti u razvijenim zemljama a medju njima je na 1-vom mestu RA. Najveci je uzrok invalidnosti bolesnika. Lecenje RA je kompleksno a sastoji se iz kombinacije heterogenih grupa lekova a medju njima se pored NSAR u terapiji održavanja ordinirani i salicilati Andol, Acetisal, Aspirin, Paracetamol, kortikosteroidi i unomodulatori i dr. Zbog stalne i dugotrajne terapije, relativno bezbedni lekovi daju ceste komplikacije (stetna nezelenja dejstva) na sluznici gastroduodenuma (eritematozne lezije, subepitelna krvarenja erozije, ulceracije, ulkuse).

Od svih grupa lekova koji se koriste u terapiji RA, NSAIL daju najcesce komplikacije koje su izdvojene kao posebni patoloski entitet "NSAIL gastroduodenopatija". U fazi održanja terapije ili loseg terapijskog efekta sa NSAR daju se i lekovi "druge linije": Salicilati, kortikosteroidi, Antimalarijski lekovi, Imunomodulatori u razlicitim kombinacijama.

Daju se svim bolesnicima od pocetka bolesti kontinuirano, cesto i do kraja zivota. Terapija ovim lekovima je simptomatska-nespecificna zato sto ne utice na evoluciju bolesti tj. ne zaustavlja hronicni sinovitis vec ublazuju samo simptome bolesti (bol i otok zglobova.)

U terapiji RA pored NSAR najcesce ordinirani lekovi su:

1. Derivati salicilne kiseline ACK-a (Aspirin i Diflunisal, Sulfasalasin)
2. Biomodulatori (Metotreksat, Sulfasalasin Hlorokin) - BML
3. Glikokortikoidi.
4. Acetaminofen (Paracetamol) i dr.

Salicilati se koriste vise od 100 god. u terapiji RA i drugih bolesti nazvani su Aspirinu slicni lekovi "Aspirin like" drugs.

Preparati Acetil salicilne kiseline (ACK) vrse ireverzibilnu inhibiciju (preko Acetilacije serina 530 u Cox1) u trombocitima i na taj nacin blokira sintezu proagregatnog tromboksana A2 i koristi se u profilaksi kardiovaskularnih bolesti (KVB). Povoljni kardioprotektivni učinak Acetil salicilne kiseline, preko inhibicije agregacije trombocita, je u drugim okolnostima nezeleno tj. kada dodje do krvarenja iz GIT-a i hirurskih intervencija o cemu treba voditi racuna. Produzeno vreme krvarenja moze imati veoma ozbiljne posledice, narocito kod starijih osoba gde je vreme krvarenja ionako kompromitovano aterosklerozom krvnih sudova [9].

Poznata je cinjenica da se maksimalna inhibicija mukoznih prostaglandina i tromboksana javlja vec sa

malim dozama aspirina 30-80mg/24h. Medjutim, klinicka iskustva sugerisu da su komplikacije ulkus manje udružene sa niskim dozama Aspirina i da komplikacije rastu sa povećanjem doza leka [11].

Uvodjene Aspirina u klinicku praksu kao i komplikacije do kojih dovodi svojim stetnim dejstvom na sluznicu gastroduodenuma bilo je poznato jos davnih godina XIX veka kada se krvarenje (melenasta stolica) javilo u 28% bolesnika od 142 koji su koristili Aspirin u terapiji.

Sulfasalasin daje cesce promene na sluznici gastroduodenuma u prvih tri meseci od upotrebe. Najcesca nezelenja dejstva (erozije, ulceracije, ulkuse) daje Sulfapiridin sastojak Sulfasalasina.

Kortikosteroidi ne izazivaju ostecenja sluznice ako se sami koriste [5]. Istovremena upotreba Kortikosteroida i NSAR povećava rizik od komplikacija za 4.4X a sa antikoagulansima 12.7X [10].

Na osnovu dosadasnjih saznanja ostecenja koja nastaju na sluznici gastroduodenuma su multifaktorijalna i ukljucuju dva osnovna mehanizma.

1. Direktno lokalno dejstvo.

2. Sistemski efekti preko inhibicije biosinteze prostagladina (PG) (ACK).

Faktori rizika kod upotrebe ACK su: starije zivotno doba, hereditet za ulkus gastroduodenuma, vise razlicitih vrsta antireumatika ukljucujuci i acetil salicilnu kiselinu. (ACK) u antiagregacionim dozama, istovremena primena kortikosteroida i antikoagulanasa, pusenje i konzumacija alkohola, Helikobacter pylori infekcija i dr.

CILJ RADA

Cilj istrazivanja je bio da se utvrde patoloske promene na sluznici gastroduodenuma koje su nastale kao posledica stetnog delovanja salicilata, imunomodulatora kortikosteroida kao Helikobakter pylori infekcije.

Za ostvarivanje cilja postavljenni su bili zadaci:

- Utvrditi najcescu vrstu salicilata, kortikosteroida,

imunomodulatora kao i njihovo toksicno delovanja na sluznici gastroduodenuma.

- Ispitati zavisnost patoloskih promena na sluznici gastroduodenuma od duzine terapije.

- Utvrditi doznu zavisnost patoloskih promena na sluznici gastroduodenuma.

MATERIJAL I METODE

Istrazivanje predstavlja kontrolisanu klinicku studiju na pacijentima sa dijagnostikovanim reumatoidnim artritismom. To je prospektivna studija uradjena pri Medicinskom fakultetu Pristina u Kosovskoj Mitrovici. I kabinetu za endoskopije u L. selu gde su radjene gastroskopije. Pacijenti su anketirani u samostalnoj specijalistickoj ordinaciji u G.Ljubinju gde su lezeni, pracen tok bolesti njena zavisnost od terapije kao i nezeleni - nus efekti Salicilata, kortikosteroida, BML da bi se posle dvogodisnje kontinuirane terapije verifikovale patoloske promene gastroskopijom.

U istrazivanju su koriscene standardne metode statistickog ispitivanja (Studentov T test, Wilcoxon-ov test ekvivalentnih parova, X2-kvadrat test, Fisherov test i dr.).

REZULTATI

Starost bolesnika je bila izmedju 24 i 81 god. Najveci broj je bio izmedju 40i 59 god (44%) a najmanji broj je bio u dobnoj grupi iznad 80god. Prosecna starost svih ispitanika je bila 55god.

Odnos prema polu u ispitivanoj grupi bila je 77% prema 23% u korist zenskog pola.

U ispitivanoj grupi bolesnika uglavnom su svi koristili salicilate u kombinaciji sa kortikosteroidima i imunomodulatorima.

Ucestalost gastricnih erozija bolesnika koji koriste ACK-a iznosi 81.5% a u bolesnika koji ne koriste 47.8%. Gastricne erozije sup o ucestalosti cesce kod bolesnika koji koriste ACK-a ($p < 0.05$) (Tabela 1.).

Tabela 1. Gastroskopija i gastricne erozije prema koriscenju ili ne ACK-a

| Upotreba ACK | Gastricne erozije | | Ukupno |
|--------------|-------------------|-----|--------|
| | Nema | Ima | |
| Koristi | 5 | 22 | 27 |
| Ne koristi | 12 | 11 | 23 |

Tabela 2. Gastroskopije i ulkus zeluca prema upotrebi ACK-a

| Upotreba ACK | Ulkus zeluca | | Ukupno |
|--------------|-----------------|------------------|--------|
| | Pozitivni (ima) | Negativni (nema) | |
| Koristi | 9 | 0 | 9 |
| Ne koristi | 0 | 0 | 0 |

Tabela 3. Gastroskopija i duodenalne erozije

| Upotreba ACK | Duodenalne erozije | | Ukupno |
|--------------|--------------------|-----------|--------|
| | Pozitivna | Negativna | |
| Koristi | 24 | 3 | 27 |
| Ne koristi | 5 | 18 | 23 |

Tabela 4. Gastroskopija i krvarenja

| Upotreba ACK | Krvarenje | | Ukupno |
|--------------|-----------|-----|--------|
| | Nema | Ima | |
| Koristi | 15 | 12 | 27 |
| Ne koristi | 21 | 2 | 23 |

Tabela 5. Gastroskopija i gastrične erozije u odnosu na primenu BML

| Primena BML | | Gastrične erozije | | Ukupno | Značajnost |
|--------------|----|-------------------|-----|--------|------------|
| | | Nema | Ima | | |
| Metotreksat | Da | 8 | 6 | 14 | p=0.123 |
| | Ne | 12 | 24 | 36 | |
| Sulfasalasin | Da | 9 | 11 | 20 | p=0.556 |
| | Ne | 11 | 19 | 30 | |
| Hlorokin | Da | 12 | 24 | 36 | p=0.123 |
| | Ne | 8 | 6 | 14 | |

Tabela 6. Gastroskopija: Upotreba BML-a i ulkus gastroduodenuma

| Primena BML | | Ulkus gastroduodenuma | | Ukupno | Značajnost |
|--------------|----|-----------------------|-----|--------|------------|
| | | Nema | Ima | | |
| Metotreksat | Da | 14 | 0 | 14 | p=0.75 |
| | Ne | 29 | 7 | 36 | |
| Sulfasalasin | Da | 18 | 2 | 20 | p=0.506 |
| | Ne | 25 | 5 | 30 | |
| Hlorokin | Da | 31 | 5 | 36 | p=0.971 |
| | Ne | 12 | 2 | 14 | |

Tabela 7. Gastroskopija Upotreba BML-a i ulkus gastroduodenuma

| Upotreba kortikoida | Gastroduodenalne erozije | | Ukupno |
|---------------------|--------------------------|-----|--------|
| | Nema | Ima | |
| Redovno | 2 | 18 | 20 |
| Povremeno | 1 | 9 | 10 |
| Ne uzima | 14 | 6 | 20 |

Učestalost ulkusa zeluca kod ispitanika koji su u terapiji koristili ACK-a bila je 33%. Ulkus zeluca je statisticki veoma cest kod ispitanika koji u terapiji koriste ACK-a ($p < 0.01$) (Tabela 2.).

Učestalost duodenalnih erozija kod ispitanika koji ma je ordinirana u terapija ACK-a bila je 81% a kod ispitanika koji ne koriste bila je 29%. Duodenalne erozije su znacajno cesce u ispitanika kojima je u terapiji ordinirana ACK-a ($p < 0.01$) (Tabela 3.).

Učestalost endoskopskih utvrdjenih krvarenja kod ispitanika koji su u terapiji koristili ACK-a bila je kod 44.4% ispitanika a kod ispitanika koji nisu koristili u 8.7%. Krarenja su cesca kod ispitanika koji su u terapiji koristili ACK-a (Tabela 4.).

Endoskopski nije utvrdjena povecana učestalost gastroduodenalnih erozija u odnosu na primenu BML (Metotreksata, Sulfasalasina i Hlorokina) (Tabela 5.).

Posle uradjenih gastroskopija ispitanika koji su u terapiji RA koristili lekove iz grupe BML-a ne postoji povecana učestalost ulkusa gastroduodenuma (Tabela 6.).

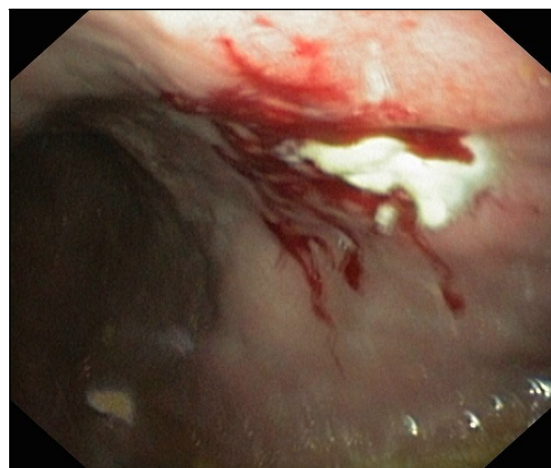
Povecana je učestalost gastroduodenalnih erozija kod ispitanika koji stalno ili povremeno koriste u terapiji kortikosteroida ($p < 0.01$) (Tabela 7.).

DISKISIJA

U lecenju RA koriste se vise heterogenih grupa lekova koji dovode do patoloskih promena na sluznici gastroduodenuma kao nezeljeni (nus) efekat. Dominantnu ulogu u oštećenju sluznice imaju NSAIL. Ali i lekovi tkzv. druge linije - preparati ACK-a. Imunomodulatori kao sto je metatreksat (daje se kao lek izbora) u teapiji RA kao i kortikosteroidi, paracet i dr.



Slika 1. Erozije na sluznici zeluca nastale dejstvom preparata ACK



Slika 2. Krvareci ulkus zeluca u bolesnika na terapiji kortikosteroidima

Najcesca ostecenja su subepitelne hemoragije, eritematozne lezije u preko 83% bolesnika zatim erozije na gastroduodenumu preko 30% bolesnika. Ulkus zeluca je nadjen u 33.4% bolesnika. Sto ukazuju i drugi autori [7,9].

Gastroduodenalne lezije (erozije ulceracije, subepitelna krvarenja) nastaju vrlo rano posle uzimanja preparata ACK [3,7]. Zbirna uceсталost ulkusa na gastroduodenumu je oko 33% Gastroskopijom utvrđjena su aktivna krvarenja u 44% bolesnika.

ZAKLJUČAK

Postoji zavisnost izmedju visine doza i tezine patoloskih promena. Veće doze lekova izazivaju teže patoloske promene na sluznici gastroduodenuma. Svi bolesnici koji su imali ulkuse (33%) koristili su visoke doze salicilata i kortikosteroida [4].

U prevenciji neželjenog dejstva preparata ACK, kortikosteroida, imunomodulatora na sluznici gastroduodenuma bio bi prestanak uzimanja ovih lekova kao najbolja mera. Najcesce je to nemoguće zbog pogorsanja stanja osnovne bolesti. Zato nam preostaje kao resenje:

- Zamena čistim analgeticima.
- Smanjiti dozu leka.
- Izbor manje toksičnog leka (COX-2 inhibitor)
- Upotreba citoprotektivnih lekova: Inhibitora protonске pumpe (Omepról, Controloc) Visoke doze blokatora H₂ receptora (Ranitidin, Famotidin) ili sintetskih analoga prostaglandina (Misoprostol).

LITERATURA

1. Vane JR. Inhibition of prostaglandine syntesis as a mechanism of action for aspirin -like drugs. *Nat New Biol* 2001; 10. Roth S. coming to terms with nonsteroidal anti inflammatory drug gasropaty. *Drugs* 2012, 873-879.
2. Hawkey CJ, Kararrach JA, Szczepinski L et al. Omeprazole compared whit misoprostol for ulcers associated with nesteroidal anti-inflammatory drugs . Omeprazol vs. Misoprostol for insaed -induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Grop , *N Engl. J Med* 1998; 338:727-34.
3. Ng Fh, Wong Sy, Lam Kf i sur. Famotidine is inferior to pantoprazol in preventig recurrence of aspirin -related peptic ulcers or erosions *Gastroentrrlogy* 2010 Jan; 138(1):82- 8. Epub 2009 Nov 11
4. Laine L, Maller ES, YUC et al. Ulcer formation with low-dose entric coated aspirin end the effect of COX-2 selective inhibition : a dublae -blind trial . *Gastroenterology* 2004, 127:395-402.
5. Berger , J.S., Brown, D.L. Becker , R.C., (2008) Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease : a meta analysis . *Am J ed* , vol. 121, No. 1 (Jan), pp. 43-9, ISBN 1555-7162.
6. Green , Ga (2000). "Understaning NSAID from aspirin to Cox -2". *clinical cornerstone* 3 (5): 50- 60. doi 10 1016/ S 1098-3597(01)90069-9 ISSN 1098-3597. PMID 11464731.
7. Gimbel JS, Brugger AZhaoW. Verburg KM, Geiss GS (2001) Efficacy and tolarebility of they celecoxibs versus hydrocodone /acetaminophen in the tretmen of pain after ambulatory orthopedic sugery in adults . *Clin ther* 23:228-241.
8. Chey WD , Scheiman JM. Peptic ulcers disease, In : Fredman LS , McQuaid , Grendel JH , editors , *Current diagnosis tretman in gastroenterology* . 2 nd ed New York : McGraw -Hill Medical . 2003. p. 323-54.
9. Garsia Rodriguez LA, Hernandez -Diaz . Relative risc of upper gastrointestinal comlicatins among users of acetaminophen and nonsteroidal anti inflammatory drugs . *Epidemiology* 2001; 12:570-6.
10. Douthwate AH Lintott SAM. Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the etomach. *Lan-cet* 1938: 2:1222+1225.
11. Huscher D, Thiele K, Gromnica -Ihle E, et al dose -related pattens of glukocorticoid -induced side effects . *An Rheum Diss* 2009: 68 :1119.
12. Vane JR. Inhibition of Prostaglandine syntesis as a mechanism of action for aspirin lice drugs . *Nat New Biol* 1971:231:232-5.
13. Huscher D, Thiele K, Gromnica -Ihle E, et al dose - related patterns of glicocorticoid -induced side effects . *Ann Reum Dis* 2009:68:1119.

ISIDE EFFECTS OF SALICYLATES (ACK), CORTICOSTEROIDS AND IMUNOMODULATORS ON THE GASTRODUODENAL MUCOSA - MEDICATION USED IN RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT

Popovic M.¹, Dani R.², Stalevic Lj.³

¹ Department of Internal Medicine, Medical faculty, Pristina, Kosovska Mitrovica

² Specialistic clinic Gornje Ljubinje

³ Klinical center Priština, Gračanica

SUMMARY

The aim is to determine pathological -ulcero-erosive changes in the gastroduodenal mucosa (erosions, ulcers, ulcers, ulcer complications, subepithelial hemorrhage, etc.) resulting from the adverse effects of salicylates /ACK/ corticosteroid, imunomodulatore which was prescribed in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). The test was performed on 50 patients diagnosed with RA who were on the two-year continuous therapy. When respondents were done gastroscopy and pathological macroscopic changes resulting from the gastroduodenal mucosa as a result of adverse effects of administered drugs verified. After two years of preparations ACK controlled therapy, corticosteroids, imunomodulatore on mucosa gastroduodenal erosions were found in 81.5% of patients, gastric ulcer in 33%, duodenal ulcer with 18.5% of patients and bleeding in 44.4%.

Key words: Rheumatoid arthritis ACK's, salicylates, corticosteroids, immunomodulators, pathological changes in the mucous membrane of gastro.
