NEZELJENA DEJSTVA NSAR NA SLUZNICI GASTRODUODENUMA 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

KORESPONDENT

MIROSLAV POPOVIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u
Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ cukicapop@yahoo.com

SAŽETAK

Cilj rada je da utvrdi patološke promene na sluznici gastroduodenuma (erozije, ulceracije, ulkusi, komplikacije ulkusa, subepitelna krvarenja i dr) nastale kao posledica stetnog dejstva NSAIL (Nesteroidnih antireumatika) lekova koji su ordinirani u terapiji Reumatoidnog artritis (RA). Ispitivanje je vršeno na 100 bolesnika sa dijagnostikovanim RA koji su bili na kontinuiranoj terapiji NSAIL. Kod polovine bolesnika uradjena je gastroskopija da bi se verifikovale patološke makromorfološke promene pre kontrolisanog uzimanja NSAIL. Posle 2 godine uzimanja kontinuirane terapije NSAIL uradjena je kontrolna gastroskopija a patološke makromorfološke-endoskopske promene verifikovale. Posle dvogodišnje kontrolisane terapije NSAIL na sluznici gastroduodenuma erozije su opisane u 66% bolesnika, ulkus zeluca u 18%, duodenalni ulkus kod 14% bolesnika, krvarenja u 25% bolesnika.

Ključne reci: Reumatoidni artritis, NSAIL, patološke promene na sluznici gastroduodenuma

UVOD

Reumatska oboljenja 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 su i NSAIL zbog kontinuirane i dugotrajne terapije relativno bezbedni lekovi daju ceste komplikacije (nezeljena dejstva) na sluznici gastroduodenuma (eritematozne lezije, subepitelna krvarenja erozije, ulceracije, ulkusi i komplikacije ulkusa).

Od svih grupa lekova koji se koriste u terapiji RA, NSAIL daju najcesce komplikacije koje su izdvojene kao posebni patoloski entitet "NSAIL gastroduodenopatija".

NSAIL cine osnovnu grupu lekova ili "prvu liniju" u terapiji RA. Daju se svim bolesnicima od pocetka bolesti kontinuirano, često i do kraja zivota. Terapija ovim lekovima je simptomatska-nespecificna zato sto utice na smanjenje simptoma bolesti (bola i otoka zglobova) ali ne zaustavlja hronicni sinovitis [1] glavni, uzrok u etiopatogenezi RA.

Klasifikacija NSAIL vrsi se prema hemijskoj strukturi:

I Derivati karboksilne kiseline

1. Derivati salicilne kiseline (Aspirin i Diflunisal)

2. Derivati sircetne kiseline

a) Derivati fenil sircetne kiseline (Diklofenak, Fenklofenak).

b) Derivati indol-sircetne kiseline (Indometacin, Sulendak, Acemetacin i dr.).

3. Derivati propionske kiseline (Ibuprofen, Naproksen, Flurbiprofen, Ketoprofen i dr.)

4. Derivati fenaminske kiseline.

II Derivati enolne kiseline

1. Pirozoloni (Fenilbutazon, Oksifenilbutazon).

2. Oksikami (Piroksikam, Tenoksikam, Nimesulid i dr).

III Koksibi (Celekoksib, etorikoksib).

IV Nekiselinska jedinjenja (Nabueton)

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).

1. Direktno lokalno dejstvo koje ostenjem mukozne barijere zato sto su svi molekuli NSAILsa acidnim osobinama. Ovi lekovi postaju jonizovani manje rastvorljivi u lipidima i bez mogucnosti da napuste celije i zato se nagomilavaju u visokim koncentracijama u celijama gastricne mukoze. Ovaj fenomen poznat kao "zarobljavanje jona" direktno ostecuje celije gastricne sluznice dovodeci do promena u permeabilnosti celijske membrane za jon H⁺ i jon Na⁺ i nastanak disrupcije epitela. Ovim mehanizmom se mogu objasniti nastanak superficijalnih lezija na sluznici gastroduodenuma [7,12].

2. Sistemski efekti ostecenja mukoze nastaju zbog inhibicije ciklooksigenaze (COX) sto dovodi do smanjene

sinteze endogenih prostaglandina koji fiziološki imaju protektivnu (zas- titnu) ulogu za sluznicu zeluca i duode- numu povecavajući prokrvljenost ,stimulisuci sintezu sluzi i bikarbonata,proliferaciju epitela ,njegovu regen- eraciju i restituciju [19].

Postoje tri COX izoenzima:

- COX-1 je konstitutivni izoenzim koji vrsi kon- verziju arahidonske kiseline u prostaglandine .Njegova koncentracija u organizmu je stabilna i učestvuje u održanju gastroduodenalne cito-

Citoprotekcije i bubrežne perfuzije i aktivnosti trombocita.

- COX-2 je induktivni enzim koji se normalno ne nalazi u celijama. Njegova sinteza je stimulirana in- flamacijom i tumorigenezom.

- COX-3 njegova uloga nije dovoljno proučena. Nje- gov pronalazak je značajan u objašnjenju dejstva acita- minofena.

Faktori rizika kod upotrebe NSAID su:starije zivotno doba ,hereditet za ulkus gastroduodenuma, više različitih vrsta NSAID uključujući i acetyl salicylic acid (ASA) u antiagregacionim dozama, istovremena primena kortikos- teroida i antikoagulanasa, pušenje i konzumacija alkohola, Helicobacter pylori infekcija i dr.

Prema stepenu inhibicije COX dele se:

- Neselektivne inhibitore u koje spadaju NSAID.
- Delimično ili pretežno selektivne COX2 u koje spadaju Nimesulid, Etodolak, i Meloksikam i
- Specifične ili selektivne COX-2 inhibitore ili kok- sibe u koje spadaju celekoksib i rofekoksib (povuceni sa trzista zbog izazivanja kardio vaskularnih komplikacija).

Najveći stepen inhibicije COX-1 pokazuju piroksi- kam, aspirin, indometacin i zato izazivaju najveća oste- cenzja svojim sistemskim štetnim delovanjem inhibicijom sinteze PG-a .

Svetska zdravstvena organizacija sprovedla je meta analizu glavnih studija i objavila konsenzus komplikacija NSAID na GIT-u u opadajućem redosledu: Indometacid 2,25, Naproxen 1,85, Diklofenak 1,73. Piroksikam 1,66, Tenoksikam 1,43, i Meloksikam 1.64.

CILJ RADA

Cilj istraživanja je bio da se utvrde patološke promene na sluznici gastroduodenuma koje su nastale kao posledica štetnog delovanja NSAID koji se koriste u lečenju RA.

Za ostvarivanje cilja postavljene su bili zadaci:

- Utvrditi najčešću vrstu NSAID korišćenih u terapiji i njihova toksična (nus) delovanja na sluznicu gastrodu- odenuma.

- Ispitati zavisnost patoloških promena na sluznici gastroduodenuma i dužine terapije.

- Utvrditi dozu zavisnost patoloških promena na sluznici gastroduodenuma i dr.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje predstavlja kontrolisanu klinicku studiju na pacijentima sa dijagnostikovanim reumatoidnim artritisom. To je prospektivna studija urađena pri Medicin- skom fakultetu Pristina u Kosovskoj Mitrovici. I kabinetu za endoskopije u Lapljem selu gde su rađene gas- troskopije. Pacijenti su anketirani u samostalnoj speci- jalistickoj ordinaciji u G. Ljubinju gde su lečeni , pracen

tok bolesti njena zavisnost od terapije kao i neželjeni - nus efekti NSAID na gastroduodenumu da bi se posle dvogodišnje kontinuirane terapije verifikovale patoloske promene kontrolnom gastroskopijom.

U istraživanju su korišćene standardne metode sta- tistickeg ispitivanja (Studentov T test, Wilcoxon-ov test ekvivalentnih parova, χ^2 -kvadrat test, Fisherov test i dr.)

REZULTATI

Starost bolesnika je bila izmedju 24 i 81 god.Najveći broj je bio izmedju 40i 59 god (44%) a najmanji broj je bio u dobnoj grupi iznad 80god. Prosečna starost svih ispitanika je bila 55god. Grafikon 1.

Grafikon 1. Starosna struktura

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

U ispitivanoj grupi bolesnika uglavnom su svi koris- tili NSAID. Najčešće ordinirani lekovi su bili neselektivni COX-2 57%, pretežno selektivni 41%, selektivni 2. Razlika u učestalosti primene različitih vrsti NSAID je sta- tistički značajna.

Tabela 1. Gastroskopija i gastrične erozije

Prva gastroskopija	Druga gastroskopija		Ukupno
	Pozitivna	Negativna	
Pozitivna	23	7	30 (60%)
Negativna	10	10	20 (40%)
Ukupno	33 (66%)	17 (34%)	50 (100%)

Učestalost gastričnih erozija pri 1-voj gastroskopiji bila je 60% a pri drugoj gastroskopiji 66%. Endoskopski nalaz pri 1-voj i 2-gojoj gastroskopiji se ne razlikuje statis- ticki značajno. (p =0,68).

Tabela 2. Gastroskopije i ulkus zeluca

Prva gastroskopija	Druga gastroskopija		Ukupno
	Pozitivna	Negativna	
Pozitivna	5	2	7 (14%)
Negativna	4	39	43 (86%)
Ukupno	9	41	50 (100%)

Učestalost ulkusa zeluca pri 1-voj gastroskopiji je bila 14% a pri 2-gojoj 18%.Prva i 2-ga gastroskopija se sta- tistički ne razlikuju značajno. (p= 0.68) tab.2

Tabela 3. Gastroskopija i duodenalne erozije

Prva gastroskopija	Druga gastroskopija		Ukupno
	Pozitivna	Negativna	
Pozitivna	27	2	29 (58%)
Negativna	5	16	21
Ukupno	32 (64%)	18 (36%)	50 (100%)

Učestalost duodenalnih erozija pri prvoj gastroskopiji je bila 58% a pri drugoj gastroskopiji 64%. Nema statistički značajne razlike u pojavi duodenalnih erozija. ($p=0.45$).

Tabela 4. Gastroskopija i duodenalni ulkus

Prva gastroskopija	Druga gastroskopija		Ukupno
	Pozitivna	Negativna	
Pozitivna	45	0	45 (90%)
Negativna	3	2	5 (10%)
Ukupno	48 (96%)	2 (4%)	50 (100%)

Duodenalni ulkus je pri 1-voj gastroskopiji bio prisutan u 6 bolesnika (12%) a pri drugoj gastroskopiji bio je prisutan u 7 bolesnika (14%). Nema statistički značajne razlike u pojavi duodenalnog ulkusa pri 1-voj i 2-goj gastroskopiji. ($p=1,00$).

Tabela 5. Gastroskopija i krvarenja

Prva gastroskopija	Druga gastroskopija		Ukupno
	Pozitivna	Negativna	
Pozitivna	4	6	10 (20%)
Negativna	10	30	40 (80%)
Ukupno	14 (28%)	36 (72%)	50 (100%)

Endoskopski vidjena aktivna krvarenja pri 1-voj gastroskopiji u 10 bolesnika (20%). Pri 2-goj gastroskopiji u 14 bolesnika (28%). Nema statistički značajne razlike u odnosu na aktivno krvarenje iz gastroduodenuma pri 1-voj i 2-goj gastroskopiji. ($p=0.45$).

Tabela 6. Zavisnost patoloških promena na sluznici gastroduodenuma u odnosu na uzete doze NSAID

Doze NSAID preparata	Gastrične erozije		Ukupno
	Nema	Ima	
Velike	5 (17.2%)	24 (82.8%)	29
Srednje	5 (38.5%)	8 (61.5%)	13
Male	7 (87.5%)	1 (12.5%)	8
Ukupno	17	33	50

Kod ispitanika koji su koristili visoke doze NSAID gastrične erozije su gastroskopijom nadjene u 82% ispitanika. U ispitanika sa srednjom dozom NSAID u terapiji gastroskopijom je nadjeno u 61.5% ispitanika. Kod ispitanika sa malim dozama NSAID u terapiji nadjeno je u 12.5%. U gradaciji patoloških erozija na sluznici gastroduodenuma i visine doze NSAID postoji statistički značajna razlika. Hi kvadrat = 6.95, DF=1, $p<0.01$

Tabela 7. Doze NSAID i ulkus zeluca

Doze NSAID preparata	Ulkus želuca		Ukupno
	Nema	Ima	
Velike	20 (69%)	9 (31%)	29
Srednje	13 (100%)	0 (0%)	13
Male	8 (100%)	0 (0%)	8
Ukupno	41	9	50

Ulkus zeluca je gastroskopijom nadjen u 18% bolesnika. Svi ispitanici sa ulkusom zeluca koristili su visoke doze NSAID. Ulkus zeluca je statistički cesci u bolesnika koji u terapiji koriste visoke doze NSAID. (Hi kvadrat test 5.98, DF=1, $p<0.05$)

DISKUSIJA

U lecenju RA koriste se više heterogenih grupa lekova koji dovode do patoloških promena na sluznici gastroduodenuma kao neželjeni (nus) efekat. Dominantnu ulogu u oštećenju sluznice imaju NSAID. Od najčešćih oštećenja su subepitelne hemoragije, eritematozne lezije u preko 80% bolesnika zatim erozije na gastroduodenumu preko 30% bolesnika. Ulkus zeluca je nadjen u 18% bolesnika. Sto ukazuju i drugi autori (15,19). Gastroduodenalne lezije (erozije ulceracije, subepitelna krvarenja) nastaju vrlo rano posle uzimanja NSAID [11,17]. Zbirna učestalost ulkusa na gastroduodenumu je oko 30%. Gastroskopijom utvrđena su aktivna krvarenja u 14 bolesnika (28%).

Slika 1. Erozije na sluznici duodenuma nastale dejstvom NSAID

Slika 2. Krvareći ulkus zeluca kod bolesnika na terapiji NSAID

ZAKLJUČAK

Postoji zavisnost izmedju visine doza i tezine patoloskih promena. Veće doze lekova izazivaju teže patološke promene na sluznici gastroduodenuma. Svi bolesnici koji su imali ulkuse (30%) koristili su visoke doze NSAIL.

U prevenciji neželjenog dejstva NSAIL na sluznici gastroduodenuma bio bi prestanak uzimanja NSAIL kao najbolja mera. Najcesce je to nemoguće zbog pogorsanja stanja osnovne bolesti. Zato nam preostaje kao resenje:

- Zamena NSAIL čistim analgeticima.
- Smanjiti dozu leka.
- Izbor manje toksicnog leka (COX-2 inhibitor)
- Upotreba citoprotektivnih lekova: Inhibitora protonске pumpe (Omeprazol, Controloc) Visoke doze blokatora H₂ receptora (Ranitidin, Famotidin) ili sintetskih analoga prostaglandina (Misoprostol).
- Eradikacija utvrđenog prisustva *Helicobacter pylori* infekcije.

LITERATURA

1. Vujasinovic N. S u Reumatologija gl.urednik Pilipovic N. (2000), 282-322
2. Wallace JL, McKnight T W, Reuter BK, Vergnolle N. NSAID-Induced gastric damage in rats: requirement for inhibition for both cyclooxygenase 1 and 2 Gastroenterology. 2000 Sep. 119(3): 706-14.
3. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat New Biol 2001; 231:232-5.
4. Henri D, Lim LL, Garsia Rodrigues LA, Perez Gutthans S, Carson JL, Griffin M, et al Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non steroidal anti inflammatory drugs : results of collaborative meta analysis .BMJ 1996; 312: 1563-6. 41
5. Shas AA, Thjodleifson B, Murray FE, Kay E, Barry M, Sigthorsson G, Gudjonson H, Oddson E, Price AB, Fitzgerald DJ, et al (2001) selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen Gut 48: 339-346.
6. Macia MA, Carvajal A, del Pozo JG, Vera E, and del Pino A (2002) Hepatotoxicity associated with nimesulide: data from the Spanish Pharmacovigilance System, Clin Pharmacol Ther 72:596-59
7. Jones RA (2001) Endolac : Clinical profile of an established selective cyclooxygenase 2 Inhibitor Therapeutic Roles selective COX-2 Inhibitors (Vane JR and Botting RM eds) pp 482-523, William Harvey Press London .
8. Martin RM, Biswas P, and Mann RD (2000) The incidence of adverse events and risk factors of upper gastrointestinal disorders associated with meloxicam use amongst 19,087 patients in general practice in England : cohort study .Br. J Clin Pharmacol 50:35-42.
9. Maso Gonzales EL, Patrignani P, Taccomelli S, Garcia Rodriguez L: Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding Arthritis Rheum 2010 ;62:1592-1601.
10. Roth S. coming to terms with nonsteroidal anti inflammatory drug gastropathy. Drugs 2012, 873-879.
11. Bardou M, Barkun AN. Preventing the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti inflammatory drugs: From risk factor identification to risk factor intervention .Joint Bone Spine.2010;77(1):6-12.
12. Tomasato W, Tsutsumi S, Hoshino T, L Hwang H, Mio M. Role of direct cytotoxic effects of NSAIDs in the induction of gastric lesions Biochem Pharmacol 2004;67. 575-583.
13. Hernandez-Diaz, S, Rodriguez LA., (2000). Association between nonsteroidal antiinflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/ perforation : an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. Arch Intern Med, vol. 160, No. (jul) pp. 2093-9.
14. Schlanskiy B. and Joo Ha Hwang Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug induced gastropathy J gastroenterol 2009; suppl. XIX / : 44-45.
15. Wallace JL, Vong L. NSAID-induced gastrointestinal damage and the design of GI-sparing NSAIDs Curr Opin Investig Drugs 2008(11):1151-1156.
16. Hawkey CJ, Karrach JA, Szczepanski L et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole vs. Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group, N Engl. J Med 1998;338:727-34.

17. Ng Fh, Wong Sy, Lam Kf i sur. Famotidine is inferior to pantoprazol in preventing recurrence of aspirin -related peptic ulcers or erosions *Gastroenterology* 2010 Jan; 138(1): 82- 8. Epub 2009 Nov 11
18. Chan Fk, Lanas A, Scheiman J, Berger Mf, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus Omeprazol and Diklofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (Condor): a randomised trial *Lancet* 2010 Jul. 17; 376 (9736): 173-9. Epub 2010 Jun 16.
19. Damjanov D. Odnos nesteroidnih antiinflamatornih lekova i ulceroerozivnih lezija gornjih segmenata gastrointestinalnog trakta / disertacija/. Univerzitet u Novom Sadu, 2003.

ENGLISH

SIDE-EFFECTS OF THE NSAR DRUGS ON THE GASTRODUODENAL LINING IN PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

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 Klinikal center Priština, Gračanica

SUMMARY

The aim of the study is to determine the pathological changes in the gastroduodenal mucosa (erosions, ulcers, ulcer complications, subepithelial hemorrhage, etc.) incurred as a result of adverse effects of NSAIDs (NSAIDs) drugs that are administered in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). The test was performed on 100 patients diagnosed with RA who were on continuous treatment with NSAIDs. In half of the patients underwent gastroscopy to verify Macromorphological pathological changes before the controlled use of NSAIDs. After 2 years taking continuous NSAID therapy revealed a control gastroscopy and pathological changes Macromorphological-endoscopic verify. After a two-year controlled NSAID therapy in gastroduodenal mucosa erosion are described in 66% of patients, gastric ulcer in 18% of duodenal ulcers in 14% of patients, bleeding in 25% of patients.

Keywords: Rheumatoid arthritis, NSAIDs, pathological changes in the mucosa of the gastroduodenum.