

Michał Lipiński

Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Zapalnych Chorób Jelit, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

Konsekwencje stosowania niewystarczających dawek inhibitorów pompy protonowej w gastroprotekcji – opis przypadku

Opis przypadku

Kobieta 67-letnia z wieloletnim wywiadem cukrzycy typu 2 leczonej lekami doustnymi oraz z przewlekłym zespołem wieńcowym i nadciśnieniem tętniczym, pozostająca pod opieką poradni kardiologicznej, stosująca się do zalecanej przez specjalistów terapii. Przyjmuje regularnie leki przeciwcukrzycowe, hipotensyjne i kwas acetylosalicylowy (*acetylsalicylic acid* – ASA) w dawce 75 mg. Pacjentka pozostaje pod stałą opieką poradni neurologicznej, neurochirurgicznej i ortopedycznej. Z powodu choroby zwyrodnieniowej stawów kręgosłupa od 3 miesięcy stosuje lek z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) – diklofenak w dawce 75 mg/dobę, nie ma wskazań do leczenia zabiegowego.

Zgłaszane dolegliwości bólowe wynikające z choroby zwyrodnieniowej stawów kręgosłupa miały charakter opasujący i promieniowały do jamy brzusznej. W celu wykluczenia innych przyczyn tych objawów w październiku 2020 r. wykonano gastroskopię (GFS). W badaniu nie stwierdzono zmian patologicznych w zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego, a przeprowadzony w czasie GFS test ureazowy nie potwierdził infekcji *Helicobacter pylori*. Dodatkowo USG jamy brzusznej wykonane we wrześniu 2020 r. nie ujawniło zmian patologicznych poza niewielką (10 mm) torbielą

w nerce prawej. Prawidłowy obraz GFS i USG jamy brzusznej, a także niebudzący obaw wynik kolonoskopii wykonanej w 2019 r. pozwoliły z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć zmiany organiczne w jamie brzusznej jako przyczynę zgłaszanych dolegliwości. Poza objawami identyfikowanymi jako manifestacja choroby zwyrodnieniowej stawów kręgosłupa pacjentka nie zgłaszała skarg. Objawy alarmowe negowała. Nie miała dolegliwości ze strony układu pokarmowego, nawet po rozpoczęciu terapii NLPZ.

We wrześniu 2020 r., po śmierci męża z powodu COVID-19, u kobiety rozwinął się zespół depresyjny, który wg opinii psychiatry od listopada 2020 r. wymagał leczenia farmakologicznego – zastosowano lek z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI).

Z uwagi na przyjmowanie NLPZ (diklofenak) i ASA pacjentce zlecono stosowanie inhibitora pompy protonowej (*proton pump inhibitor* – PPI) – pantoprazolu w dawce 20 mg. Kobieta wszystkie leki (również pantoprazol) przyjmowała po posiłku. Nadal nie zgłaszała dolegliwości ze strony układu pokarmowego.

W 11. tygodniu opisywanej terapii zauważyła smolisty stolec i ogólne osłabienie. Transportem medycz-

nym trafiła na SOR pobliskiego szpitala. Podjęto decyzję o hospitalizacji na oddziale gastroenterologicznym, gdzie z powodu stwierdzonej niedokrwistości (HGB 8,2 g/dl) przetoczono pacjentce 2 jednostki koncentratu krwinek czerwonych i w trybie pilnym wykonano gastroskopię. Stwierdzono dwa niewielkie owrzodzenia w części przedodźwiernikowej żołądka, w dniu owrzodzenia widoczna była hematyna (Forrest IIc). Po 4 dniach kobieta została wypisana do domu z zaleceniem leczenia aktywnej, powikłanej choroby wrzodowej, zmiany stosowanego leczenia przeciwbólowego oraz stosowania odpowiedniej gastroprotekcji w sytuacji konieczności stosowania inhibitorów COX 1 i/lub 2.

Omówienie

Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego pozostaje jednym z głównych problemów współczesnej medycyny. Wiąże się ze względnie dużą śmiertelnością, która zmieniła się tylko nieznacznie w ciągu ostatnich 50 lat [1–4]. Szacowana na 5–12% 30-dniowa śmiertelność uwzględnia już nowe metody profilaktyki i leczenia tego nieprzewidywalnego powikłania [1]. W ostatnich 20 latach na całym świecie obserwuje się natomiast spadek skorygowanego względem wieku wskaźnika występowania krwawienia z wrzodu trawiennego. Przyczyn tego zjawiska upatruje się głównie w zmniejszającej się częstości występowania infekcji *Helicobacter pylori* [5, 6]. Niewątpliwie zjawisko to może być tłumaczone także coraz częstszym stosowaniem leków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku [7].

Warto zauważyć, że na te wskaźniki wpływa również częstość stosowania NLPZ, terapii przeciwplatekcyjnej [8] i przeciwzakrzepowej [9]. Co więcej, bezwzględna liczba pacjentów z krwawieniem z wrzodu trawiennego nie spada w prognozowanym tempie, a powodem jest większa średnia długość życia w populacji ogólnej i w związku z tym większa liczba chorób współistniejących, które stanowią główny czynnik ryzyka zarówno krwawienia z wrzodu trawiennego, jak i śmiertelności [10].

Z uwagi na powyższe fakty, szczególnie rosnącą liczbę pacjentów wymagających terapii przeciwplatekcyjnej i przeciwzakrzepowej [1, 11], a także powszechność dostępu do NLPZ [12] **nasze działania powinny być ukierunkowane na profilaktykę szeroko rozumianych objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Wśród podstawowych metod zapobiegania powikłaniom choroby wrzodowej należy wymienić badania w kierunku infekcji *Helicobacter pylori* i leczenie**

eradykacyjne w razie wykrycia tego drobnoustroju. Preferowaną metodą diagnostyczną jest test ureazowy wykonany w czasie GFS lub test na obecność antygenu *Helicobacter pylori* w stolcu. **U pacjentów, u których planuje się przewlekłą terapię NLPZ, należy wcześniej przeprowadzić diagnostykę w kierunku infekcji *H. pylori*. W razie potwierdzenia zakażenia zalecane jest leczenie eradykacyjne wg aktualnych wytycznych** [13].

Opisywana pacjentka przed podjęciem przewlekłej terapii NLPZ miała wykonywaną GFS z testem ureazowym, który nie potwierdził infekcji *H. pylori*.

Po wykluczeniu infekcji *H. pylori* bądź po skutecznym leczeniu eradykacyjnym należy pamiętać o niezmiernie ważnych, kolejnych etapach gastroprotekcji. Dotyczy to szczególnie chorych wymagających długoterminowej terapii NLPZ mających czynniki ryzyka wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego. **Bardzo ważnym elementem gastroprotekcji jest stosowanie leków z grupy PPI** [1, 14, 15]. Warto podkreślić, że antagonisty receptora H_2 (*H₂ receptor antagonist* – H2RA) są mniej skuteczne niż PPI [1, 16]. **Dodatkowo działanie protekcyjne standardowych dawek H2RA może się ograniczać tylko do zmniejszania ryzyka wystąpienia wrzodów w dwunastnicy, ale nie w żołądku** [17]. Należy również podkreślić, że redukcja objawów przewlekłej choroby wrzodowej przez H2RA objawów przewlekłej choroby wrzodowej może istotnie odwrócić podjęcie odpowiednich czynności diagnostyczno-terapeutycznych. Powyższe fakty zdecydowanie przemawiają za wyborem leków z grupy PPI w przypadku konieczności stosowania gastroprotekcji u chorych przewlekłe stosujących NLPZ.

Ciągle dyskutowane są czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia powikłań po zastosowaniu NLPZ. Należy przyznać, że szczególnie istotny jest wiek chorego. Jak wykazali Thorsen i wsp. [18], u pacjentów w wieku 60 lat i starszych rozpoznanie wrzodu trawiennego z perforacją żołądka lub dwunastnicy jest 10-krotnie częstsze, a śmiertelność ponad 50-krotnie większa w porównaniu z populacją poniżej 60. roku życia. W badaniu tym stwierdzono, że przyjęcia do szpitala z tego powodu były zdecydowanie częstsze (63%) w godzinach wieczornych i nocnych oraz w czasie weekendów. Sezonowe wahania hospitalizacji z tego powodu nie były istotne statystycznie.

Opisywana pacjentka miała 67 lat, więc kryterium wieku kwalifikującego do grupy zwiększonego ryzyka powikłań przewlekłej terapii NLPZ zostało spełnione.

Wieloletnie obserwacje pacjentów stosujących NLPZ dostarczyły danych, które pozwoliły na kategoryzację czynników ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Trzeba zaznaczyć, że różne publikacje często podają np. inną granicę wieku stanowiącą punkt odcięcia pozwalający kwalifikować pacjentów do danej grupy ryzyka. W kolejnych publikacjach widoczna jest zdecydowana tendencja do obniżania kryterium wieku [1, 19, 20]. Jest to przykład tego, że **czynniki ryzyka wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego u osób przyjmujących NLPZ są ciągle modyfikowane**, co więcej – kolejne doniesienia i publikacje przynoszą nowe dane pozwalające na rozpoznawanie nowych indykatorów zwiększonego ryzyka (tab. 1) [1].

Tabela 1. Ocena ryzyka powikłań gastroenterologicznych u pacjentów przewlekle stosujących niesteroidowe leki przeciwzapalne

Ryzyko powikłań gastroenterologicznych	Kryteria
wysokie	powikłana choroba wrzodowa w wywiadzie i/lub liczne czynniki ryzyka (> 2)
średnie	<ul style="list-style-type: none"> • występowanie co najmniej jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> – wiek > 60 lat – wysoka dawka NLPZ – niepowikłana choroba wrzodowa w wywiadzie – jednoczesne przyjmowanie ASA, steroidów lub antykoagulantów • oraz nowe czynniki ryzyka [1]: <ul style="list-style-type: none"> – aktywna choroba nowotworowa – choroby towarzyszące (choroba układu oddechowego, nerek, wątroby, choroba sercowo-naczyniowa, cukrzyca) – przyjmowanie SSRI – nikotynizm – palenie > 15 papierosów dziennie zwiększa ryzyko krwawienia z owrzodzenia 3,5 razy*

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, ASA – kwas acetylosalicylowy, SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny. *Andersen IB, Jorgensen T, Bonnevie O i wsp. Smoking and alcohol intake as risk factors for bleeding and perforated peptic ulcers: a population-based cohort study. *Epidemiology* 2000; 11(4): 434-439.

Opisany przypadek dotyczy osoby, która z powodów kardiologicznych przyjmuje ASA. Jest to dodatkowy czynnik, który należy uwzględnić w ocenie ryzyka wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego w trakcie przewlekłej terapii

NLPZ. Kolejnym elementem, który należy zauważyć w perspektywie opisanego przypadku, jest negatywny wpływ SSRI na bezpieczeństwo stosowania NLPZ. **Jak pokazują badania, stosowanie SSRI prawie 3-krotnie zwiększa ryzyko powikłań gastroenterologicznych u pacjentów przyjmujących przewlekle NLPZ** [1].

Gastroprotekcja z zastosowaniem PPI u chorych przyjmujących przewlekle NLPZ powinna być stosowana w przypadku kwalifikacji pacjenta do grupy wysokiego lub średniego ryzyka. Jak wspomniano, w gastroprotekcji powinny być stosowane PPI w pojedynczej dawce standardowej raz dziennie [21]. Leki z grupy PPI wykazywały zdecydowanie większą skuteczność w porównaniu z H2RA [1, 16, 22].

Ostatnią grupą chorych, którą warto opisać z uwagi na panującą pandemię COVID-19, są pacjenci przyjęci na oddział intensywnej terapii. W tej populacji występuje szczególnie wysokie ryzyko wrzodu stresowego powikłanego krwawieniem [1, 23]. **Przeglądy systematyczne badań z randomizacją [24, 25] analizujące dane pochodzące z hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii ponad 2000 pacjentów wykazały, że stosowanie PPI zmniejsza ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego o 50%, bez wpływu na czas hospitalizacji, ryzyko zapalenia płuc czy śmiertelność.**

Historia opisanego przypadku pokazuje, jak wiele nieporozumień może wyniknąć z związku z profilaktyką powikłań gastroenterologicznych u pacjentów przewlekle stosujących NLPZ. Pacjentce zalecono PPI, jednak w dawce odpowiadającej połowie dawki standardowej. Istnieją dowody, że **optymalną ochronę uzyskuje się, stosując pojedynczą dawkę standardową na dobę** [21]. Kolejnym problemem jest odpowiednie przyjmowanie PPI, warunkujące ich skuteczne działanie. Jak pokazują badania, nawet 54% pacjentów, którym zalecono terapię PPI, stosuje te leki w sposób nieprawidłowy [26, 27]. Najczęstszym błędem jest przyjmowanie PPI po posiłku, co znacznie lub całkowicie ogranicza ich skuteczność kliniczną.

Podsumowanie

Opisany przypadek pokazuje kilka istotnych problemów związanych ze stosowaniem gastroprotekcji u pacjentów przyjmujących NLPZ.

Zasadność i sposób stosowania PPI powinny być bardzo szczegółowo omówione z chorym, który takiej terapii wymaga.

Najczęstszym błędem popełnianym przez chorych stosujących PPI posiadające wskazanie rejestracyjne

w gastroprotekcji jest przyjmowanie tych leków po posiłku. **Skuteczność kliniczną tej grupy leków można uzyskać tylko wtedy, gdy są zażywane 30–60 min przed posiłkiem.** PPI hamują zlokalizowane w komórkach okładzinowych pompy protonowe, ale tylko te, które są aktywne. Posiłek jest silnym fizjologicznym czynnikiem aktywującym pompy protonowe. Z tego powodu w celu uzyskania jak największej biodostępności leku z grupy PPI należy go przyjmować 30–60 min przed posiłkiem [28].

Optymalną dawką dzienną zapewniającą maksymalną gastroprotekcję w trakcie przewlekłej terapii NLPZ jest pojedyncza dawka standardowa PPI [29–31]. Połowa dawki standardowej PPI, szczególnie przyjmowana po posiłku, nie zapewnia odpowiedniego zabezpieczenia przed działaniami niepożądanymi w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego u chorych przewlekle stosujących NLPZ. Rekomendując połowę dawki standardowej PPI, nie redukujemy w sposób maksymalny ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, czasem bardzo poważnych.

U każdego pacjenta należy rozważyć konieczność leczenia i wybór pomiędzy NLPZ (tab. 2) a preferencyjnymi/selektywnymi inhibitorami COX-2.

Tabela 2. Ogólne zasady gastroprotekcji w przypadku stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych

nie stosować NLPZ, jeżeli nie są bezwzględnie wskazane
stosować najmniejsze skuteczne dawki NLPZ
wybierać najbezpieczniejszy NLPZ
dodać lek prewencyjny – PPI w dawce standardowej przez cały czas przyjmowania NLPZ, ewentualnie przez 4–8 tygodni po terapii NLPZ

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, PPI – inhibitory pompy protonowej.

Pomimo ograniczonej ilości dostępnych publikacji na ten temat stosowne wydaje się postępowanie polegające na zastosowaniu w ramach gastroprotekcji PPI w pojedynczej dawce standardowej u pacjentów z grupy dużego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego stosujących selektywne inhibitory COX-2 [20, 32].

Piśmiennictwo

1. Kanno T, Moayyedi P. Who needs gastroprotection in 2020? *Curr Treat Options Gastroenterol* 2020; 1-17.
2. Laine L, Yang H, Chang SC, Datto C. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1190-1195.
3. van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA i wsp. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend

- analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1494-1499.
4. Wang YR, Richter JE, Dempsey DT. Trends and outcomes of hospitalizations for peptic ulcer disease in the United States, 1993 to 2006. *Ann Surg* 2010; 251: 51-58.
5. Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 938-946.
6. Lau JY, Sung J, Hill C i wsp. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion* 2011; 84: 102-113.
7. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC i wsp. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: Update 2018 [published correction appears in *Gastroenterology* 2019; 156: 1936]. *Gastroenterology* 2019; 156: 254-272.e11.
8. Karve S, Levine D, Seiber E i wsp. Trends in ambulatory prescribing of antiplatelet therapy among US ischemic stroke patients: 2000-2007. *Adv Pharmacol Sci* 2012; 2012: 846163.
9. Ho KH, van Hove M, Leng G. Trends in anticoagulant prescribing: a review of local policies in English primary care. *BMC Health Serv Res* 2020; 20: 279.
10. Åhsberg K, Höglund P, Staël von Holstein C. Mortality from peptic ulcer bleeding: the impact of comorbidity and the use of drugs that promote bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 801-810.
11. Vaduganathan M, Bhatt DL. Gastrointestinal bleeding with oral anticoagulation: understanding the scope of the problem. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 691-693.
12. Tesfamariam S, Anand IS, Kaleab G i wsp. Self-medication with over the counter drugs, prevalence of risky practice and its associated factors in pharmacy outlets of Asmara, Eritrea. *BMC Public Health* 2019; 19: 159.
13. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA i wsp. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30.
14. Shabani D, Murtezani A, Tahirbegolli B i wsp. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection in primary health care users. *Med Pharm Rep* 2020; 93: 246-252.
15. Joo MK, Park CH, Kim JS i wsp. Clinical guidelines for drug-related peptic ulcer, 2020 revised edition. *Gut Liver* 2020; 14: 707-726.
16. Mo C, Sun G, Wang Y-Z i wsp. PPI versus histamine H2 receptor antagonists for prevention of upper gastrointestinal injury associated with low-dose aspirin: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 10: e0131558.
17. Rostom A, Dube C, Wells G i wsp. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD002296.
18. Thorsen K, Sørdeide JA, Kvaløy JT i wsp. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 347-354.
19. Hastrup PF, Hansen JM, Søndergaard J i wsp. Proton pump inhibitor use among patients at risk of peptic ulcer bleeding: a nationwide register-based study. *Scand J Gastroenterol* 2020; 56: 6-12.
20. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G i wsp. Proton-pump inhibitors reduce the risk of uncomplicated peptic ulcer

- in elderly either acute or chronic users of aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1091-1097.
21. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R; Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 481-496.
 22. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L i wsp. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. N Engl J Med* 1998; 338: 719-726.
 23. Gu Q, Wang HF, Fang Y i wsp. Analysis of an improved workflow of endoscope reprocessing for bedside endoscopic diagnosis and treatment on COVID-19 patients. *J Zhejiang Univ Sci B* 2020; 21: 416-422.
 24. Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ i wsp. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 2013; 41: 693-705.
 25. Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D i wsp. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2016; 20: 120.
 26. Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J i wsp. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1473-1477.
 27. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: S9-S31.
 28. Boparai V, Rajagopalan J, Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. *Drugs* 2008; 68: 925-947.
 29. Targowik LE, Metge CJ, Leung S i wsp. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 2008; 134: 937-944.
 30. Gupta M, Eisen GM. NSAIDs and the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 345-353.
 31. Dąbrowski A. Komentarz: Niesteroïdowe leki przeciwwzapalne a przewód pokarmowy. *Medycyna po Dyplomie* 2010; 19: 135-136.
 32. Yuan JQ, Tsoi KK, Yang M i wsp. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1262-1275.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Michał Lipiński
 Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii
 z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych
 Zapalnych Chorób Jelit
 Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie
 e-mail: michal7lipinski@yahoo.com