

## Gastrointestinalne komplikacije primjene NSAR i antikoagulantne terapije

### *Gastrointestinal Complications of NSAIDs and Anticoagulants*

Željko Krznarić<sup>1</sup>, Ana Kunović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

<sup>2</sup>Klinika za unutarnje bolesti

KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

**Sažetak** Kronična sistemska terapija neselektivnim anti-reumatskim (NSAR) lijekovima koja se rabi za liječenje različitih stanja, od boli, vrućice i upale pa sve do primarne i sekundarne prevencije kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, povezana je s različitim neželjenim učincima, od kojih je najčešća gastropatija. Pažljiva procjena rizičnih čimbenika od razvoja gastrointestinalnih komplikacija povezanih s uzimanjem NSAR (visoka dob, istodobno uzimanje antikoagulansa, kortikosteroida ili acetilsalicilne kiseline, prijašnja anamneza peptičkih ulcercija) nužna je prije započinjanja terapije NSAR-om. Za sada postoje dva pristupa u prevenciji gastrointestinalnih komplikacija povezanih s kroničnom upotrebom NSAR-a: primjena COX-2-selektivnih inhibitora ili terapija neselektivnim NSAR-om uz jedan od gastroprotektivnih lijekova (misoprostol, inhibitor protonске pumpe (IPP), visoke doze antagonista H<sub>2</sub>-receptora). Za cijeljenje ulkusa povezanih s upotrebom NSAR-a preporučuje se primjena IPP-a. Akutno gastrointestinalno krvarenje komplikacija je kod bolesnika koji dugotrajno uzimaju antikoagulantnu terapiju, a istodobna upotreba NSAR-a povećava rizik od krvarenja.

**Ključne riječi:** "acid related disorders", nesteroidni antireumatici, antikoagulantna terapija, ciklooksigenaza

**Summary** The use of chronic oral or systemic nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) to treat various conditions, from pain, fever and inflammation to primary and secondary prophylaxis of cardiovascular and cerebrovascular diseases, is associated with a wide range of symptomatic adverse events, the most frequent and serious of which is gastropathy. A careful assessment of patients' risk factors (high age, concomitant anticoagulants, steroids and aspirin therapy and previous history of peptic ulceration) for developing NSAID-related gastrointestinal complications should be undertaken prior to initiation of any NSAIDs. There are two main approaches to the prevention of gastrointestinal complications related to chronic NSAID use: COX-2 specific inhibitor therapy or nonselective NSAID therapy with one of the gastroprotective agents (misoprostol, proton-pump inhibitors (PPI), high doses of H<sub>2</sub> antagonist). A PPI should be used for healing of NSAID-associated ulcers. Acute gastrointestinal bleeding is a severe complication in patients receiving long-term oral anticoagulant therapy, and the concomitant use of NSAIDs increases the risk of bleeding.

**Key words:** acid related disorders, nonsteroidal anti-inflammatory drug, anticoagulant therapy, cyclooxygenase

### *"Acid related disorders" i nesteroidni antireumatici*

Pod pojmom "acid related disorders" razumijevamo poremećaje gornjeg dijela probavnog sustava, odnosno jednjaka, želuca i dvanaesnika, kao što su gastroezofagealna refluksna bolest (GERB), želučani i duodenalni ulkusi, Zollinger-Ellisonov sindrom, ijetrogeni ulkusi i gastrointestinalno krvarenje. Sam pojam rabi se kako bi se naglasio širok spektar stanja kod kojih želučana kiselina sudjeluje u patogenezi poremećaja (1). "Acid related disorders" najčešće

su inducirani upotrebom nesteroidnih protuupalnih (anti-reumatskih) lijekova (NSAR) koji u kombinaciji sa želučanom kiselinom mogu oštetiti sluznicu želuca i dvanaesnika te rezultirati dispeptičkim simptomima i peptičkim lezijama, kao što su ulceracije. Nesteroidni protuupalni lijekovi, uključujući i acetilsalicilnu kiselinu (ASK), rabe se u liječenju različitih stanja, prije svega boli, upale i vrućice, a niske doze acetilsalicilne kiseline rutinski se rabe u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti (2). Procjenjuje se da svakog dana više od 30 milijuna ljudi uzima NSAR (3).

## Mehanizam djelovanja nesteroidnih antireumatika

Protuupalni i antipiretički učinak NSAR-a rezultat je inhibicije ciklooksigenaze (COX) koja katalizira konverziju arahidonske kiseline u prostaglandine odgovorne za nastanak boli, vrućice i upale. ASK djeluje na ciklooksigenazu ireverzibilno, dok drugi nesteroidni antireumatiki djeluju reverzibilno. ASK i NSAR uzrokuju ozljedu želuca izazivajući topičku ozljedu sluznice, ali djeluju i sistemski tako što uzrokuju depleciju prostaglandina.

Tkivni prostaglandini proizvode se preko dvaju putova: COX-1 i COX-2. NSAR su inhibitori obaju putova te ih nazivamo neselektivnim inhibitorima. Izoenzim COX-1 ima važnu ulogu u poticanju gastroduodenalne citoprotekcije, poboljšanju bubrežne perfuzije i aktivnosti trombocita. S druge strane, izoenzim COX-2 povezan je s upalom i tumorogenezom te medijatori puta COX-2 dovode, osim do upale, i do boli i vrućice. Inhibicija puta COX-1 dovodi do blokade proizvodnje prostaglandina koji mogu imati protektivnu ulogu u želucu tako što povećavaju prokrvljenost sluznice, stimuliraju sintezu i sekreciju sluzi i bikarbonata te potiču proliferaciju epitela. Prema tome, inhibicija tih prostaglandina oštećuje navedene protektivne faktore, rezultirajući želučanim okolišem koji je mnogo osjetljiviji na endogene faktore, kao što su kiselina, pepsin i žučne soli (4). Stoga su, ne bi li se izbjegao neželjeni inhibitorski učinak na put COX-1, u kliničku praksu uvedeni lijekovi koji selektivno inhibiraju izoenzim COX-2. U tu skupinu lijekova spadaju lumirakoksib, rofekoksib, valdekoksisib, etodolak i celekoksib. Međutim nekoliko većih istraživanja pokazalo je da uzimanje selektivnih inhibitora COX-2 povećava rizik od razvoja kardiovaskularnih i tromboembolijskih incidenata, što je rezultiralo povlačenjem nekih koksiba s tržišta (5-8). Kada su istraživanja pokazala da selektivna inhibicija puta COX-1 ili COX-2 ne dovodi do oštećenja sluznice želuca, dok inhibicija obiju izoforma COX može biti rizični čimbenik za razvoj ulceracija gastroduodenuma, u pitanje je dovedena teorija da samo put COX-1 ima zaštitnu ulogu u očuvanju integriteta želučane sluznice (9). Stoga moguće objašnjenje manje toksičnosti selektivnih inhibitora puta COX-2 može biti manjak dvojne COX-inhibicije, prije negoli učinak COX-1-pošteđe.

Kao što je spomenuto, osim sistemskog djelovanja preko ciklooksigenaza, NSAR, uključujući i ASK, djeluju i lokalno. Naime, NSAR i ASK derivati su karboksilne kiseline te se u želucu, koji ima nizak pH, ne oksidiraju. Neionizirani se lijek apsorbira kroz sluznicu želuca u pH-neutralni okoliš gdje se unutar epitelnih stanica ionizira te privremeno zadržava. Visoka unutarstanična koncentracija lijeka može inducirati oštećenje stanica te tako uzrokovati oštećenje želučane sluznice.

## NSAR i gastrointestinalne komplikacije

Komplikacije povezane s uzimanjem NSAR-a mogu biti različite, od dispepsije s normalnim endoskopskim nalazom,

do teških komplikacija ulkusne bolesti, kao što su perforacija ulkusa, opstrukcija i krvarenje. Endoskopska su istraživanja pokazala da se ulkusi nalaze u 20-30% bolesnika koji dugotrajno uzimaju NSAR. 15-35% komplikacija ulkusne bolesti povezano je s kroničnom upotrebom NSAR-a (10). Dok su klinički važne komplikacije kao što su perforacija, opstrukcija i krvarenje relativno rijetke (1-2% svih bolesnika koji uzimaju NSAR) (11), gastrointestinalni simptomi kao što su mučnina, žgaravica, dispepsija, nadutost, bol u trbuhu, vrlo su česti, odnosno javljaju se u 40% bolesnika koji dugotrajno uzimaju NSAR (12, 13). Bolesnici koji su već imali ulkusnu bolest, stariji bolesnici i bolesnici koji uzimaju visoke doze NSAR-a te bolesnici koji istodobno uzimaju i antikoagulanse ili kortikosteroide, imaju veći rizik od razvoja gastrointestinalnih komplikacija uzrokovanih upotrebom NSAR-a (14, 15). Tablica 1. prikazuje stratifikaciju bolesnika prema riziku od razvoja gastrointestinalnih komplikacija kao posljedice kronične terapije NSAR-om (16). Bolesnici koji uzimaju NSAR imaju 3-4 puta veći rizik od razvoja gastrointestinalnih komplikacija gornjeg dijela probavnog sustava, dok je taj rizik kod bolesnika koji uzimaju selektivne COX-2-inhibitore povećan 2-3 puta.

Tablica 1. Stratifikacija bolesnika prema riziku od razvoja gastrointestinalnih komplikacija

<b>Visoki rizik</b>
1. prijašnja anamneza kompliciranog ulkusa
2. više NSAR-a (≥ 2)
<b>Srednji rizik</b>
1. dob > 65 godina
2. visoke doze NSAR-a
3. prijašnja anamneza nekomplikiranog ulkusa
4. istodobno uzimanje acetilsalicilne kiseline (uključujući i niske doze), kortikosteroida ili antikoagulansa
<b>Niski rizik</b>
1. bez rizičnih čimbenika

Istraživanja su pokazala da se stupanj gastrointestinalne toksičnosti razlikuje među pojedinim neselektivnim NSAR-ima. Prema najnovijoj metaanalizi relativni rizici od razvoja gastrointestinalnih komplikacija, među lijekovima odobrenim u RH, iznose redom: ibuprofen (RR 1,84; 95% CI 1,54; 2,20), diklofenak (RR 3,34; 95% CI 2,79; 3,99), meloksikam (RR 3,47; 95% CI 2,19; 5,50), nimesulid (RR 3,83; 95% CI 3,20; 4,60), ketoprofen (RR 3,92; 95% CI 2,70; 5,69), naproksen (RR 4,10; 95% CI 3,22; 5,23), indometacin (RR 4,14; 95% CI 2,91; 5,90) i piroksikam (RR 7,43; 95% CI 5,19; 10,63) (17). Gastrointestinalna toksičnost zabilježena je tek nakon nekoliko tjedana uzimanja NSAR-a, iako se u bolesnika koji uzimaju indometacin mogu već nakon 7 dana terapije razviti gastrointestinalne komplikacije. Osim toga, gastrointestinalna toksičnost ovisi i o dozi NSAR-a.

Citokrom P450-sustav velika je grupa hemoproteina koji kataliziraju prvu fazu metabolizma većine lijekova. Polimorfizmi CYP2C8 i CYP2C9 česti su u ljudskoj populaciji

te velik broj genskih mutacija CYP2C8 i CYP2C9 uzrokuje smanjenu enzimsku razgradnju NSAR-a. Poremećaj u bioraspoloživosti tih lijekova utječe na promjenu farmakokinetike, stoga osobe s određenim genskim varijantama mogu imati povećan rizik od razvoja akutnoga gastrointestinalnog krvarenja tijekom terapije NSAR-om. Međutim za sada ostaje nejasno jesu li produkti alternativnih metaboličkih putova ili sam lijek odgovorni za gastrointestinalno krvarenje (18).

## Gastroprotekcija

Kako bi se smanjio rizik od razvoja gastrointestinalnih komplikacija, razvijena je ASK u obliku želučanootporne tablete. Taj oblik smanjuje endoskopski vidljive želučano-duodenalne ozljede, ali ne smanjuje incidenciju gastrointestinalnog krvarenja, što ne iznenađuje s obzirom na to da ASK nema samo topički učinak, već i sistemskim djelovanjem može inducirati krvarenje (19, 20).

Danas postoje dvije glavne strategije za prevenciju razvoja oštećenja gastrointestinalne sluznice kod bolesnika koji uzimaju NSAR: zajednička terapija visokim dozama H<sub>2</sub>-antagonista, IPP-a ili sintetičkim analogom prostaglandina, misoprostolom; ili zamjena neselektivnog NSAR-a COX-2-inhibitorom s IPP-om ili bez njega. Do sada su provedena brojna istraživanja s ciljem utvrđivanja najboljeg pristupa u prevenciji gastrointestinalnih oštećenja u bolesnika kod kojih je potrebna primjena NSAR-a.

Sintetski analog prostaglandina, misoprostol pokazao se učinkovitim u smanjenju rizika od razvoja peptičkih ulkusa i gastrointestinalnih komplikacija, uključujući perforaciju, opstrukciju i krvarenje, ali s obzirom na neželjene učinke, od kojih je proljev najčešći, danas se rijetko rabi u kliničkoj praksi (21-23).

Antacidi i sukralfat mogu smanjiti dispeptičke simptome u bolesnika koji uzimaju NSAR i kod kojih su endoskopski dokazane lezije želuca, međutim ne i kod bolesnika s dokazanim ulceracijama (24-26).

Istraživanja su pokazala da antagonisti histamin-2-receptora u standardnim dozama nisu učinkoviti u prevenciji želučanih ulkusa, ali su se pokazali učinkovitim u smanjenju incidencije duodenalnih ulkusa (27, 28). Rezultati studije FAMOUS pokazali su da famotidin u dozi od 20 mg dva puta na dan može smanjiti razvoj ezofagitisa, želučanih i duodenalnih ulkusa za 80% u odnosu na placebo, u bolesnika koji uzimaju ASK i uz to nemaju povećan gastrointestinalni rizik (29). Međutim visoke doze famotidina (40 mg dva puta na dan) pokazale su se manje učinkovitim u odnosu na pantoprazol (20 mg na dan) u prevenciji gastroduodenalnih ulkusa u bolesnika koji imaju visok rizik od razvoja ulkusa povezanog s uzimanjem ASK-a. Ponavljani simptomatski ili krvareći ulkusi (20% prema 0%) i gastrointestinalno krvarenje (7,7% prema 0%) bili su učestaliji kod bolesnika koji su uzimali famotidin u odnosu na skupinu bolesnika koja je uzimala pantoprazol (30).

Inhibitori protonske pumpe danas su najčešće upotrebljavani lijekovi u prevenciji ulkusa induciranih NSAR-om. Dvi-

je velike randomizirane kontrolirane studije provedene su na bolesnicima s osteoartritisom i reumatoidnim artritisom kod kojih su endoskopski dokazani peptički ulkusi promjera > 3 mm ili > 10 erozija. Studije su istraživale učinkovitost omeprazola u odnosu na placebo, misoprostol i ranitidin, u prevenciji želučanih i duodenalnih ulkusa. Bolesnici su liječeni jednim od lijekova 4-8 tjedana. Bolesnici kod kojih su ulkusi zacijelili randomizirani su tijekom šestomjesečne faze održavanja u skupinu bolesnika koji su liječeni omeprazolom 20 ili 40 mg na dan ili ranitidinom 150 mg dva puta na dan, u prvoj studiji; te omeprazolom 20 mg na dan, misoprostolom 200 mg dva puta na dan ili placebo, u drugoj studiji. Koterapija omeprazolom u odnosu na ranitidin rezultirala je značajno manjim brojem ulkusa izazvanih NSAR-om. U drugoj studiji omeprazol je bio učinkovitiji u prevenciji duodenalnih ulkusa i jednako učinkovit kao i misoprostol u smanjenju broja želučanih ulkusa. Oba lijeka bila su učinkovitija od placeba (31, 32).

Multicentrična randomizirana kontrolirana studija provedena u 196 centara u 32 zemlje uključila je 2.284 bolesnika s osteoartritisom i reumatoidnim artritisom, koji su tijekom 6 mjeseci uzimali celekoksib u dozi od 200 mg dva puta na dan ili diklofenak 75 mg dva puta na dan s omeprazolom 20 mg jedanput na dan. Bolesnici koji su uzimali diklofenak s omeprazolom imali su veću incidenciju gastrointestinalnog oštećenja (3,8 prema 0,9%). Također je u skupini bolesnika koji su uzimali IPP i diklofenak bilo više simptomatskih ulkusa nego u skupini bolesnika koji su uzimali celekoksib (11 prema 5%) (33). U novijoj dvostruko slijepoj studiji provedenoj na 880 bolesnika s osteoartritisom i reumatoidnim artritisom s minimalnim rizičnim čimbenicima incidencija želučanih ulkusa bila je značajno niža u bolesnika koji su uzimali celekoksib nego u onih koji su uzimali diklofenak (0,5 prema 3,6%) tri mjeseca (34). Rezultati istraživanja pokazali su da bolesnici koji uzimaju COX-2-inhibitore u kombinaciji s IPP-om imaju najnižu incidenciju gastrointestinalnih komplikacija, međutim zbog kardiovaskularnih rizika COX-2-inhibitora za sada ne postoji jedinstveno mišljenje o njihovoj primjeni (35).

## Uloga infekcije *Helicobacterom pylori*

Smatra se da su NSAR i infekcija *H. pylori* nezavisni i sinergistički rizični čimbenici za razvoj nekomplikirane i komplikirane ulkusne bolesti. Naime, rezultati istraživanja pokazali su da je rizik od razvoja nekomplikirane ulkusne bolesti značajno viši kod *H. pylori*-pozitivnih u usporedbi s *H. pylori*-negativnim bolesnicima koji uzimaju NSAR. Ulkusi su češći kod *H. pylori*-pozitivnih bolesnika u usporedbi s *H. pylori*-negativnim bolesnicima neovisno o upotrebi NSAR-a te su češći kod bolesnika koji uzimaju NSAR u odnosu na one koji ne uzimaju NSAR, neovisno o *H. pylori*-statusu. Bolesnici s anamnezom komplikirane ili nekomplikirane ulkusne bolesti trebali bi biti testirani na *H. pylori* prije započinjanja davanja NSAR-a ili niske doze ASK-a te ako se infekcija dokaže, liječeni, bez obzira na to jesu li NSAR bili glavni uzročni čimbenik ranije otkrivenog ulkusa

(36). Ako je bolesnik asimptomatski i u anamnezi nema ulkusnu bolest, a planira se uvođenje NSAR-a u terapiju, može se razmotriti i testiranje na *H. pylori*, jer ako se infekcija kod takvih bolesnika liječi prije započinjanja terapije, bolesnici će imati manji rizik od razvoja komplikacija ulkusa povezanih s NSAR-om.

## Prevenција gastrointestinalnih komplikacija

The American College of Gastroenterology objavio je smjernice za prevenciju ulkusa povezanih s uzimanjem NSAR-a u kojima ističe važnost rane identifikacije bolesnika koji imaju rizik od razvoja gastrointestinalnih komplikacija NSAR-a (16). Za bolesnike koji imaju visok rizik od razvoja gastrointestinalnih komplikacija, uključujući bolesnike koji u anamnezi imaju krvarenje iz ulkusa ili istodobno uzimaju antikoagulantnu terapiju, COX-2-inhibitor uz IPP ili misoprostol osigurava najsigurniju zaštitu želučane sluznice (37, 38). Bolesnici koji imaju srednji rizik mogu biti liječeni samo COX-2-inhibitorom ili NSAR-om u kombinaciji s IPP-om ili misoprostolom (32, 39-41). Kod bolesnika bez rizičnih čimbenika od razvoja gastrointestinalnih komplikacija nije potrebno poduzimati nikakve protektivne mjere (42). Bolesnicima koji imaju visok kardiovaskularni rizik, a nizak gastrointestinalni rizik, preporučuje se uzimanje naproksena s IPP-om/misoprostolom. Naime, istraživanja su pokazala da naproksen ima i kardioprotektivne učinke (5, 43). Kod bolesnika koji imaju visok kardiovaskularni i gastrointestinalni rizik potrebno je razmotriti druge modalitete terapije. Svi bolesnici, bez obzira na rizik, ako počinju uzimati dugotrajnu terapiju NSAR-om, trebali bi biti testirani na *H. pylori* i liječeni, ako se infekcija dokaže.

## Liječenje gastrointestinalnih simptoma i ulkusa

Velik broj bolesnika koji uzimaju NSAR ima gastrointestinalne simptome kao što su dispepsija, bol u trbuhu i žgaravica, a najčešće se radi o bolesnicima s urednim endoskopskim nalazom. Brojne su studije provedene s ciljem utvrđivanja utjecaja antisekretornih lijekova na smanjenje gastrointestinalnih simptoma kod takvih bolesnika. Terapija IPP-om dovodi do značajnog subjektivnog poboljšanja kod bolesnika koji uzimaju neselektivne NSAR, ali i selektivne COX-2-inhibitore (44).

Kada je god to moguće, primarno liječenje ulkusne bolesti izazvane NSAR-om uključuje isključivanje uzročnog čimbenika iz terapije. Međutim to u većini slučajeva nije moguće zbog rizika da će se kronična bolest pogoršati, posebice kada je riječ o vaskularnim bolestima, prije svega koronarnoj bolesti. Treba li bolesnik kod kojeg je endoskopski učinjena hemostaza krvarećeg ulkusa prekinuti uzimanje niske doze ASK kao prevenciju kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih bolesti, za sada ostaje nejasno. Unatoč tomu što ASK brzo nestaje iz cirkulacije nakon što se prestane uzimati, smatra se da bi ASK mogao imati protektiv-

ni kardiovaskularni učinak i nekoliko dana nakon prekida uzimanja (45). Međutim potrebne su daljnje studije kako bi se odredilo optimalno vrijeme za početak terapije nakon endoskopskih postizanja hemostaze (46). IPP su se pokazali učinkovitijima u cijeljenju sluznice i prevenciji ponovne pojave ulkusa u odnosu na antagoniste H<sub>2</sub>-receptora i misoprostol, stoga im se daje prednost u primarnom liječenju endoskopski dokazane ulkusne bolesti (32, 47, 48). Ako se dokaže infekcija *H. pylori*, potrebno je provesti eradikacijsku terapiju.

## Antikoagulantna terapija i NSAR

Upotreba antikoagulantne terapije za prevenciju i liječenje kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti danas je sve češća. Bolesnici koji uzimaju antikoagulantnu terapiju imaju povećan rizik od krvarenja, posebice iz probavnog trakta. Dob bolesnika (> 65 godina), anamneza ranijeg gastrointestinalnog krvarenja, komorbiditeta (akutni infarkt miokarda, bubrežna insuficijencija, teška anemija) i istodobna upotreba ASK-a rizični su čimbenici za krvarenje iz gornjeg dijela probavnog sustava (49, 50). Izvor krvarenja mogu biti različite lezije, ali najčešće se radi o krvarenju iz peptičkih ulkusa (duodenalnih i želučanih).

NSAR i ASK inhibicijom COX-1-izoenzima utječu na agregaciju trombocita, stoga njihova istodobna primjena s peroralnim antikoagulantima dodatno povećava rizik od krvarenja. Osim toga NSAR utječu na farmakološko djelovanje varfarina tako što mogu dovesti do povišenja njegove serumske koncentracije, upletanjem u mehanizme citokroma P450 i vezanja za proteine (51-53). Ako uvođenje NSAR-a u terapiju dovede do porasta INR-a (*international normalized ratio*), potrebno je iz terapije izostaviti NSAR ili korigirati dozu varfarina (54).

## Zaključak

Iako za sada ne postoje hrvatske smjernice za prevenciju i liječenje gastrointestinalnih poremećaja kod bolesnika koji uzimaju NSAR, na temelju kliničke prakse i dostupne medicinske literature preporučuje se:

- Testiranje na *H. pylori* bolesnika koji imaju prijašnju anamnezu ulkusne bolesti te liječenje infekcije ako se ona dokaže;
- Liječenje inhibitorom protonske pumpe bolesnika koji u anamnezi imaju ulkusnu bolest s komplikacijama ili bez njih, krvarenje iz probavnog sustava te bolesnika koji uzimaju dvojnju antitrombotičnu terapiju ili konkomitantnu antikoagulantnu terapiju;
- Liječenje inhibitorom protonske pumpe bolesnika s drugim rizičnim čimbenicima od razvoja gastrointestinalnih komplikacija (dob viša od 60 g., kortikosteroidna terapija, dispepsija, simptomi GERB-a);
- Izbjegavanje NSAR-a, uključujući i COX-2-inhibitore kod bolesnika s visokim gastrointestinalnim i kardiovaskularnim rizikom;

- Primjena COX-2-inhibitora u kombinaciji s IPP-om kod bolesnika s visokim gastrointestinalnim rizikom i niskim kardiovaskularnim rizikom;
- Primjena COX-2-inhibitora ili konvencionalna terapija NSAR-om u kombinaciji s IPP-om kod bolesnika s umjerenim gastrointestinalnim i niskim kardiovaskularnim rizikom;
- Primjena naproksena i IPP-a kod bolesnika s umjerenim ili niskim gastrointestinalnim i visokim kardiovaskularnim rizikom;
- Primjena NSAR-a s najmanjim "ulcerogenim" djelovanjem u najnižoj učinkovitoj dozi u skupini bolesnika s niskim gastrointestinalnim i kardiovaskularnim rizikom;
- Primjena H2-antagonista ili IPP-a u bolesnika koji uzimaju NSAR i dobiju dispeptičke tegobe bez endoskopski dokazanih promjena. Kod takvih bolesnika može se razmotriti i zamjena NSAR-a drugim ili primjena COX-2-inhibitora;
- Kod endoskopski dokazane ulkusne bolesti preporučuje se liječenje IPP-om.

## Literatura

1. COLIN-JONES DG. Acid-related disorders: what are they? *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1988;155:8-11.
2. NAESDAL J, BROWN K. NSAID-associated adverse effects and acid control aids to prevent them: a review of current treatment options. *Drug Saf.* 2006;29(2):119-32.
3. American Gastroenterological Association. Patient Center. <http://www.gastro.org/wmspage.cfm?parm1=5815>(accessed Jan 23, 2010).
4. SCHEIMAN JM. NSAIDs, gastrointestinal injury, and cytoprotection. *Gastroenterol Clin North Am.* 1996 Jun;25(2):279-98.
5. KEARNEY PM, BAIGENT C, GODWIN J, HALLS H, EMBERSON JR, PATRONO C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006 Jun 3;332(7553):1302-8.
6. SOLOMON SD, McMURRAY JJ, PFEFFER MA i sur. Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005 Mar 17;352(11):1071-80. Epub 2005 Feb 15.
7. MUKHERJEE D, NISSEN SE, TOPOL EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA.* 2001 Aug 22-29;286(8):954-9.
8. FARKOUH ME, KIRSHNER H, HARRINGTON RA i sur. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 Aug 21-27;364(9435):675-84.
9. WALLACE JL, McKNIGHT W, REUTER BK, VERGNOLLE N. NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology.* 2000 Sep;119(3):706-14.
10. GRIFFIN MR. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med.* 1998 Mar 30;104(3A):23S-29S; discussion 41S-42S.
11. PAULUS HE. FDA Arthritis Advisory Committee meeting: serious gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs; drug-containing renal and biliary stones; diclofenac and carprofen approved. *Arthritis Rheum.* 1988;31:1450-1.
12. HIRSCHOWITZ BI. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Gastroenterologist.* 1994 Sep;2(3):207-23.
13. BOMBARDIER C, LAINE L, REICIN A i sur. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Nov 23;343(21):1520-8, 2 p following 1528.
14. CHEATUM DE, ARVANITAKIS C, GUMPEL M, STEAD H, GEIS GS. An endoscopic study of gastroduodenal lesions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Ther.* 1999 Jun;21(6):992-1003.
15. LAINE L, BOMBARDIER C, HAWKEY CJ i sur. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology.* 2002 Oct;123(4):1006-12.

16. LANZA FL, CHAN FK, QUIGLEY EM. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009 Mar;104(3):728-38. Epub 2009 Feb 24.
17. CASTELLSAGUE J, RIERA-GUARDIA N, CALINGAERT B i sur. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
18. AGÚNDEZ JA, GARCÍA-MARTÍN E, MARTÍNEZ C. Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009 Jun;5(6):607-20. doi: 10.1517/17425250902970998.
19. KELLY JP, KAUFMAN DW, JURGELON JM, SHEEHAN J, KOFF RS, SHAPIRO S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet.* 1996 Nov 23;348(9039):1413-6.
20. Van OIJEN MG, DIELEMAN JP, LAHEIJ RJ, STURKENBOOM MC, JANSEN JB, VERHEUGT FW. Peptic ulcerations are related to systemic rather than local effects of low-dose aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Mar;6(3):309-13. doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.018. Epub 2008 Jan 31.
21. JANSSEN M, DIJKMANS BA, VANDENBROUCKE JP, BIEMOND I, LAMERS CB. Achlorhydria does not protect against benign upper gastrointestinal ulcers during NSAID use. *Dig Dis Sci.* 1994 Feb; 39(2):362-5.
22. JIRANEK GC, KIMMEY MB, SAUNDERS DR, WILLSON RA, SHANAHAN W, SILVERSTEIN FE. Misoprostol reduces gastroduodenal injury from one week of aspirin: an endoscopic study. *Gastroenterology.* 1989 Feb; 96(2 Pt 2 Suppl):656-61.
23. SILVERSTEIN FE, GRAHAM DY, SENIOR JR i sur. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995 Aug 15; 123(4):241-9.
24. ROTH SH. Efficacy of antacid therapy for NSAID-induced symptomatic gastropathy. *Pract Gastroenterol* 1994;18:14-20.
25. CALDWELL JR, ROTH SH, WU WC i sur. Sucralfate treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal symptoms and mucosal damage. *Am J Med.* 1987 Sep 28; 83(3B):74-82.
26. GUDJONSSON H, ODDSSON E, THJODLEIFSSON B. Protective effect of sucralfate against naproxen induced damage to the human gastroduodenal mucosa (Abstract 12). *Scand J Gastroenterol* 1990;25(Suppl 76):24.
27. EHSANULLAH RS, PAGE MC, TILDESLEY G, WOOD JR. Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *BMJ.* 1988 Oct 22; 297(6655):1017-21.
28. ROBINSON MG, GRIFFIN JW JR, BOWERS J i sur. Effect of ranitidine on gastroduodenal mucosal damage induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Dig Dis Sci.* 1989 Mar; 34(3):424-8.
29. TAHA AS, McCLOSKEY C, PRASAD R, BEZLYAK V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009 Jul 11;374(9684):119-25. Epub 2009 Jul 3.
30. NG FH, WONG SY, LAM KF i sur. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology.* 2010 Jan;138(1):82-8. Epub 2009 Nov 11.
31. YEOMANS ND, TULASSAY Z, JUHASZ L i sur. A comparison of omeprazole with Ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs Acid Suppression Trial: Ranitidine vs. Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;338:719-26.
32. HAWKEY CJ, KARRASCH JA, SZCZEPANSKI L i sur. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole vs. Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management. (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
33. CHAN FK, LANAS A, SCHEIMAN J, BERGER MF, NGUYEN H, GOLDSTEIN JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet.* 2010 Jul 17;376(9736):173-9. Epub 2010 Jun 16.
34. CHEUNG R, CHENG TT, DONG Y i sur. Incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with celecoxib or diclofenac: pooled results from three 12-week trials in Chinese patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2010 May;13(2):151-7.
35. TARGOWNIK LE, METGE CJ, LEUNG S, CHATEAU DG. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology.* 2008 Apr;134(4):937-44. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.010. Epub 2008 Jan 11.
36. KILTZ U, ZOCHLING J, SCHMIDT WE, BRAUN J. Use of NSAIDs and infection with *Helicobacter pylori* - what does the rheumatologist need to know? *Rheumatology (Oxford).* 2008 Sep;47(9):1342-7. doi: 10.1093/rheumatology/ken123. Epub 2008 May 13.
37. CHAN FK, HUNG LC, SUEN BY i sur. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology.* 2004 Oct;127(4):1038-43.
38. CHAN FK, WONG VW, SUEN BY i sur. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet.* 2007 May 12;369(9573):1621-6.
39. GRAHAM DY, AGRAWAL NM, CAMPBELL DR i sur. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active-and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med.* 2002 Jan 28;162(2):169-75.
40. YEOMANS ND, TULASSAY Z, JUHASZ L i sur. 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 Mar 12;338(11):719-26.
41. SCHEIMAN JM, YEOMANS ND, TALLEY NJ i sur. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2006 Apr;101(4):701-10. Epub 2006 Feb 22.
42. LANZA FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1998 Nov;93(11):2037-46.

43. McGETTIGAN P, HENRY D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006 Oct 4;296(13):1633-44. Epub 2006 Sep 12.
44. HAWKEY C, TALLEY NJ, YEOMANS ND i sur. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal antiinflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2005 May;100(5):1028-36.
45. PATRONO C, GARCÍA RODRÍGUEZ LA, LANDOLFI R, BAIGENT C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005 Dec 1;353(22):2373-83.
46. SUNG JJ, LAU JY, CHING JY i sur. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010 Jan 5;152(1):1-9. Epub 2009 Nov 30.
47. ŠTIMAC D, FRANJIĆ N, KRZNARIĆ Ž. Acid inhibition and peptic ulcer bleeding. *Dig Dis*. 2011;29(5):494-8. doi: 10.1159/000331518. Epub 2011 Nov 16.
48. KRZNARIĆ Ž, LJUBAS KELEČIĆ D, RUSTEMOVIĆ N i sur. Pharmaceutical principles of acid inhibitors: unmet needs. *Dig Dis*. 2011;29(5):469-75. doi: 10.1159/000331515. Epub 2011 Nov 16.
49. LANDEFELD CS, BEYTH RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med*. 1993 Sep;95(3):315-28.
50. VREEBURG EM, DE BRUIJNE HW, SNEL P, BARTELSMAN JW, RAUWS EA, TYTGAT GN. Previous use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anticoagulants: the influence on clinical outcome of bleeding gastroduodenal ulcers. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997 Jan;9(1):41-4.
51. Van DIJK KN, PLAT AW, Van DIJK AA i sur. Potential interaction between acenocoumarol and diclofenac, naproxen and ibuprofen and role of CYP2C9 genotype. *Thromb Haemost*. 2004 Jan;91(1):95-101.
52. BROUWERS JR, De SMET PA. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1994;27:462-485.
53. HARDER S, THURMANN P. Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30:416-444.
54. CHOI KH, KIM AJ, SON IJ i sur. Risk factors of drug interaction between warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in practical setting. *J Korean Med Sci*. 2010 Mar;25(3):337-41. Epub 2010 Feb 17.

**Adresa za dopisivanje/Corresponding Address:**

Prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.  
 Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju  
 Klinika za unutarnje bolesti  
 KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
 10000 Zagreb, Kišpatičeva 12  
 e-mail: zeljko.krznaric1@zg.t-com.hr


**Primljeno/Received:**

15. 12. 2012.  
 December 15, 2012







**Prihvaćeno/Accepted:**

8. 1. 2013.  
 January 8, 2013

## TROJNA TERAPIJA ZA LIJEČENJE INFEKCIJE S HELICOBACTER PYLORI

LIJEK	DOZA	
	UJUTRO	NAVEČER
<b>Zipantola</b> <sup>®</sup> 40 mg		
<b>Clarexid</b> <sup>®</sup> 500 mg		
amoksicilin 1000 mg		

### ILI

LIJEK	DOZA	
	UJUTRO	NAVEČER
<b>Zipantola</b> <sup>®</sup> 40 mg		
<b>Clarexid</b> <sup>®</sup> 500 mg		
metronidazol 250 mg		

Trajanje terapije je 7 dana. Nakon isteka preporučene trojne terapije može biti potrebno uzimati Zipantolu<sup>®</sup> još 1-3 tjedna.

**Napomena:** Upućujemo zdravstvene radnike na zadnji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku za Zipantola<sup>®</sup> želučanootporne tablete i Clarexid<sup>®</sup> tablete, a koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode ([www.almp.hr](http://www.almp.hr)) **Klasa i datum rješenja:** Zipantola<sup>®</sup> UP/I-530-09/09-02/451 od 19.07.2010.; Clarexid<sup>®</sup> UP/I-530-09/09-02/550 od 14.04.2010. **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE.** Pliva Hrvatska d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska; Tel: + 385 1 37 20 000, Fax: + 385 1 37 24 962; [www.pliva.hr](http://www.pliva.hr), [www.plivamed.net](http://www.plivamed.net) 03-13-ZIP-04-NO/43-13/03-14. Literatura: Sažetak opisa svojstava lijeka za Zipantola<sup>®</sup> tablete odobren 22.3.2011. Sažetak opisa svojstava lijeka za Clarexid<sup>®</sup> tablete odobren 14.4.2010.

**Zipantola**<sup>®</sup>

 **PLIVA**