

# Uszkodzenia błony śluzowej jelit wywołane przez niesteroidowe leki przeciwzapalne

## *Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal damage*

Robert Pieczyrak, Eugeniusz J. Kucharz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

**Słowa kluczowe:** niesteroidowe leki przeciwzapalne, jelito cienkie, jelito grube.

**Key words:** non-steroidal anti-inflammatory drugs, small intestine, colon.

### Streszczenie

Udokumentowany uszkadzający wpływ niesteroidowych leków przeciwzapalnych na błonę śluzową przewodu pokarmowego i ich powszechne stosowanie wiąże się z ryzykiem występowania na szeroką skalę powikłań wynikających z działań niepożądanych. Działanie omawianych leków na błonę śluzową żołądka i dwunastnicy jest stosunkowo dobrze znane. Przedmiotem pracy jest omówienie uszkodzenia błony śluzowej jelit wywołanego przez niesteroidowe leki przeciwzapalne.

### Wstęp

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, *non-steroidal anti-inflammatory drugs* – NSAID) należą do najczęściej stosowanych leków na świecie. Część z nich jest dostępna bez recepty, część jest zażywana z zalecenia lekarza. Są stosowane jako leki przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwgorączkowe. Kwas acetylosalicylowy (aspiryna) jest ponadto stosowany jako lek hamujący agregację płytek krwi u osób wymagających pierwotnej lub wtórnej profilaktyki choroby niedokrwiennej serca.

Uszkadzający wpływ NLPZ na błonę śluzową górnego odcinka przewodu pokarmowego jest dobrze znany. Leki te wywołują nadżerki i owrzodzenia, głównie w błonie śluzowej żołądka. W następstwie tego może dochodzić do krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Krwawienia te mogą występować również po stosowaniu małych „kardiologicznych” dawek kwasu acetylosalicylo-

### Summary

Well-known adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gastrointestinal mucosa and their common use are associated with an increased risk of toxicity. The influence of mentioned drugs on the mucosal membrane of the stomach and duodenum is relatively widely known. The paper reviews the intestinal side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

wego. Derry i Loke [1] ogłosili w 2000 r. metaanalizę 24 kontrolowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badań z randomizacją z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Prawie 75% badanych stanowili mężczyźni w średnim wieku, zażywający 75–150 mg aspiryny dziennie, średnio przez 28 miesięcy. Objawy wskazujące na krwawienie z przewodu pokarmowego (określone jako smoliste stolce i/lub wymioty z domieszką krwi) pojawiły się u 2,47% pacjentów leczonych aspiryną w porównaniu z 1,42% osób przyjmujących placebo. Jednocześnie przeanalizowano dane dotyczące ponad 49 000 pacjentów zażywających małe dawki aspiryny, 50–160 mg/dobę, wykazując, że krwawienie z przewodu pokarmowego występowało u 2,3%. W porównywalnej grupie osób niezażywających kwasu acetylosalicylowego krwawienia występowały u 1,45%. Nie można więc uznać, że mniejsze dawki aspiryny są bezpieczne z gastroenterologicznego punktu widzenia.

---

#### Adres do korespondencji:

dr med. Robert Pieczyrak, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice, e-mail: robertpieczyrak@gmail.com

Praca wpłynęła: 14.03.2012 r.

O ile krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, tak samo jak krwawienie z jelita grubego, zostały stosunkowo dobrze poznane dzięki powszechnemu wprowadzeniu badań endoskopowych, o tyle krwawienia z jelita cienkiego są mniej poznane, dopiero ostatnio bowiem wprowadzono metody pozwalające na badanie diagnostyczne tego odcinka przewodu pokarmowego.

## Epidemiologia

Krwawienia z przewodu pokarmowego są mimo rozwoju profilaktyki, diagnostyki i terapii istotnym problemem klinicznym. Częstość występowania ostrych krwawień z dolnego odcinka przewodu pokarmowego w Stanach Zjednoczonych szacuje się na 20–27/100 000 dorosłej populacji na rok [2]. Krwotoki z dolnego odcinka przewodu pokarmowego mogą być masywne i wiążą się wówczas z poważnym ryzykiem zgonu, śmiertelność sięga 10%, natomiast 10–15% pacjentów wymaga pilnego zabiegu chirurgicznego, przy czym śmiertelność okołoperacyjna wynosi 4–21% [3, 4]. W ocenie całościowego ryzyka istotne znaczenie mają miejsce krwawienia i masowość krwotoku. Statystyka krwawień z dolnego odcinka przewodu pokarmowego jako pierwszą przyczynę wskazuje krwawienie z uchyłków jelita grubego (20–55%), następnie angiodyspazje (3–37%), krwawienie ze zmian nowotworowych, w tym polipów jelita grubego (8–30%), zapalenia błony śluzowej jelita grubego (6–22%), krwawienia z odbytu (do 9%), inne krwawienia, w tym pozabiegowe (po polipektomii jelita grubego, krwawienia z chirurgicznych zespołów, z przetok naczyńniowych) (do 14%) oraz z nieznanego źródła (do 25%) [5].

Interesująca dla poznania częstości występowania zmian śluzówkowych w jelicie cienkim w czasie terapii NLPZ była obserwacja 40 zdrowych ochotników zażywających diklofenak i poddanych endoskopii kapsułkowej przed leczeniem i po 2 tygodniach terapii. U 68% osób obserwowano zmiany endoskopowe niewidziane wyjściowo, z czego 38% miało zmiany mnogie. U 40% obserwowano ubytki błony śluzowej, u 5% ze stygmatami krwawienia, u 35% odnotowano rumień fałdów błony śluzowej, u 33% wybroczyny krwawe, a u 20% złuszczenie się błony śluzowej. Jedynie u 5% obserwowanych ochotników nie znaleziono żadnych zmian śluzówkowych, u 15% stwierdzono wyjściowo zmiany o typie angiodyspazji [6]. Podawanie naproksenu zdrowym ochotnikom przez 2 tygodnie powoduje u 55% z nich występowanie zmian błony śluzowej jelita cienkiego stwierdzone za pomocą endoskopii kapsułkowej [7]. Tak więc po wprowadzeniu endoskopii kapsułkowej interpretacja objawów toksycznych po NLPZ w odniesieniu do przewodu pokarmowego istotnie się zmieniła.

Doniesienia z początków ostatniej dekady dotyczące powikłań gastroenterologicznych u pacjentów z chorobami reumatycznymi, którzy byli leczeni NLPZ, wskazują na

występowanie mnogich nadżerek i owrzodzeń umiejscowionych częściej w końcowej części jelita krętego (86%) niż w jelicie czczym (14%) (diagnostyka endoskopowa oparta na dwubalonowej enteroskopii), chociaż statystyka ta może wynikać z ograniczeń natury technicznej spowodowanych niemożnością oceny całego jelita cienkiego oraz ze stosunkowo małych grup badanych pacjentów, ponieważ dominująca liczba krwawień dotyczy żołądka i dwunastnicy. Istotne jest, że ubytki błony śluzowej jelita cienkiego mogą występować nawet przy braku zmian w żołądku. Poza owrzodzeniami o różnym stopniu rozwoju – świeże krwawiące owrzodzenia, owrzodzenia gojące się, stwierdza się okrężne blizny, które mogą powodować zwężenia światła jelita [8].

Powszechne stosowanie NLPZ zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego. Ryzyko to zwiększa się, gdy leki te są stosowane razem z glikokortykosteroidami, antykoagulantami [9] lub z selektywnymi inhibitorami zwiększającymi wychwytywanie (*re-uptake*) serotoniny [10]. Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego związane z przewlekłym stosowaniem preparatów glikokortykosteroidowych i NLPZ jest 15-krotnie większe niż w populacji osób niezażywających żadnego z leków [9].

Epidemiologiczne dane wskazują, że glikokortykosteroidy i NLPZ są wypisywane razem 5 razy częściej w terapii ciągłej niż doraźnej, a niemal 3/4 pacjentów stosujących oba leki to przewlekle chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów. W tej samej pracy autorów fińskich jednoczesne zalecenia stosowania gastroprotekcji otrzymało jedynie 20% pacjentów [11].

## Patogeneza i obraz morfologiczny błony śluzowej przewodu pokarmowego

Gastrotoksyczne działanie NLPZ w istotnej części wiąże się z hamowaniem cyklooksygenazy i zmniejszeniem wydzielania prostaglandyn – substancji działających ochronnie na błonę śluzową żołądka. Działanie NLPZ na błonę śluzową jelita cienkiego jest, jak się przypuszcza, bardziej złożone. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne uszkadzają rąbek szczoteczki enterocytów, upośledzają czynność połączeń ścisłych między komórkami nabłonka jelitowego, w końcu wnikają między enterocyty i do ich wnętrza, upośledzając tam metabolizm mitochondrialny. Prowadzi to do zwiększenia przepuszczalności błony śluzowej jelita, która staje się przepuszczalna dla związków wielkocząsteczkowych, antygenów bakteryjnych, makrocząstek białkowych, kwasów żółciowych oraz enzymów trawienych [12]. Wykazano, że zwiększenie przepuszczalności błony śluzowej w wyniku bezpośredniego uszkodzenia ścisłych połączeń między enterocytami następuje zwłaszcza pod wpływem stosowania nioselektywnych NLPZ, takich jak naproksen [13] lub diklofenak [14].

Podobne działanie zwiększające przepuszczalność błony śluzowej jelit wykazuje również aspiryna, zwłaszcza klasyczny inhibitor cyklooksygenazy 1, a mianowicie indometacyna [15]. Opisane działanie jest prawdopodobnie zależne od hamowania cyklooksygenazy 1, ponieważ nie obserwowano go u pacjentów leczonych wybiórczymi inhibitorami cyklooksygenazy 2 [16]. Za rolę braku prostaglandyn w powstawaniu zwiększonej przepuszczalności błony śluzowej przewodu pokarmowego, zwłaszcza błony śluzowej jelita cienkiego, przemawiają wyniki badań doświadczalnych na zwierzętach. Wykazano, że NLPZ powodują zwiększenie przepuszczalności błony śluzowej jelita cienkiego już po kilkunastu godzinach stosowania, a po kilku dniach prowadzą do stanów zapalnych błony śluzowej jelit [17]. Indometacyna powoduje uszkodzenie połączeń ścisłych między enterocytami, umożliwiając „przeciekanie” błony śluzowej, co zostało potwierdzone z użyciem L-ramnozy i znakowanego  $^{51}\text{Cr}$  EDTA [18].

Hamowanie przemian katalizowanych przez cyklooksygenazy prowadzi do zaburzeń stosunku prostaglandyn do leukotrienów, zaburzeń mikrokrążenia, ponadto NLPZ powodują osłabienie potencjału energetycznego (zmniejszone wytwarzanie ATP) enterocyty poprzez upośledzenie wydajności procesów glikolizy i cyklu Krebsa. Powstałe w wyniku uszkodzenia ognisko zapalne ulega nacieczeniu przez recyrkulujące granulocyty obojętnochłonne, a duże miejscowe stężenie cytokin prozapalnych i chemokin istotnie wpływa na chemotaksję granulocytów obojętnochłonnych z udziałem białek adhezyjnych z grupy integryny CD11/CD18 [19]. Z granulocytów obojętnochłonnych tworzących nacieki zapalne w błonie śluzowej jelita uwalnia się kalprotektyna – białko cytozolowe, odporne na degradację bakteryjną, które może być wskaźnikiem zapalenia. Stężenie kalprotektyny znacznie zwiększa się w stolcu pod wpływem stosowania NLPZ, np. diklofenaku czy naproksenu [20].

Ciekawym zagadnieniem jest wpływ flory jelitowej na powstawanie uszkodzeń błony śluzowej przewodu pokarmowego pod wpływem NLPZ, w modelach zwierzęcych u szczurów neutropenicznych lub leczonych antybiotykami nie rozwijają się bowiem owrzodzenia jelitowej błony śluzowej [21]. Warto dodać, że w modelu zwierzęcym – szczury hodowane od urodzenia w warunkach *germ free*, a więc w warunkach sterylnych (w pracy opublikowanej przeszło 30 lat temu), nie rozwija się uszkodzenie błony śluzowej jelita cienkiego wywołane indometacyną. Można się doszukać w tym pewnej analogii do modelu zwierzęcego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w przypadku którego u zwierząt hodowanych w warunkach *germ free* nie obserwuje się ubytków błony śluzowej, byłoby więc interesujące rozważyć wpływ lipopolisacharydów czy ekspresji receptorów Toll-podobnych (*Toll like receptors* – TLR) oraz nadmiernej reakcji na antygeny bakteryjne w odpowiednich warunkach [22].

Lipopolisacharyd, potężny stymulator odpowiedzi immunologicznej, aktywujący monocyty/makrofagi do syntezy TNF- $\alpha$ , odgrywa istotną rolę w powstawaniu uszkodzeń śluzówkowych w jelicie pod wpływem NLPZ. Lipopolisacharyd jest ligandem dla TLR4, receptora na powierzchni makrofagów przenoszącego sygnał w głąb komórki poprzez układ białek MyD88, co aktywuje czynnik NF $\kappa$ B, wpływając na ekspresję genów cytokin prozapalnych (TNF- $\alpha$ , interleukina 1 $\beta$ ), biorących udział w procesie zapalnym i uszkodzeniu błony śluzowej [23].

W niezwykle interesującej pracy Kawai i wsp. [24] wykazali, że stymulowane indometacyną owrzodzenia błony śluzowej jelit u szczurów były zależne od lipopolisacharydu i pobudzenia receptorów monocytów TLR4. Co ciekawe, brak białka sygnałowego MyD88 wiązał się z opornością zwierząt na indukowane indometacyną uszkodzenie błony śluzowej jelit, ale TLR4 może przekazywać sygnał również drogą niezależną od białka MyD88 [25] i wówczas prowadzi to do syntezy czynników regulatorowych interferonów, co hamuje pobudzenia NF $\kappa$ B [24]. W cytowanej pracy Kawai i wsp. [24] wcześniejsze podanie zwierzętom lipopolisacharydu, przed podaniem indometacyny, miało działanie ochronne w powstawaniu owrzodzeń błony śluzowej jelita. Takie swego rodzaju „kondycjonowanie” za pomocą lipopolisacharydu prowadzi do swoistej tolerancji na endotoksynę, niejasnego zjawiska, które jest regulowane m.in. nieefektywnym sygnałem TLR4-MyD88, co powoduje słabszą aktywacją NF $\kappa$ B i słabszą ekspresją TLR4 na powierzchni monocytów/makrofagów [26]. Może to być przesłanką do myślenia o hamowaniu indukowanych NLPZ uszkodzeń błony śluzowej jelit probiotykami, jakkolwiek wiele obiecujących doniesień dotyczących probiotyków nie wytrzymało próby czasu.

Wpływ flory bakteryjnej na toksyczność jelitową NLPZ wiąże się również z metabolizmem kwasów żółciowych. Niesteroidowe leki przeciwzapalne i ich metabolity występujące w żółci ulegają sprzęganiu z kwasami żółciowymi, dekonjugacja tych połączeń pod wpływem flory bakteryjnej wiąże się z miejscowym zwiększeniem stężenia NLPZ w końcowych odcinkach jelita krętego i w okrężnicy, co może prowadzić do powstawania zmian śluzówkowych [27].

W badaniach doświadczalnych wykazano, że podwiązanie przewodu żółciowego wspólnego u szczurów zmniejsza prawdopodobieństwo występowania zmian w jelitach wywołanych aspiryną, a ponowne dodanie żółci łączy się z uszkodzeniem błony śluzowej jelita cienkiego. Połączenie aspiryny z fosfatydylocholiną istotnie zmniejsza toksyczność NLPZ [28].

Niedokrwistość u pacjentów długotrwale zażywających NLPZ może mieć różne podłoże, poczynając od niedokrwistości w wyniku utraty krwi z górnego odcinka przewodu pokarmowego z owrzodzeń czy krwotocznych nadżerek żołądka lub dwunastnicy, poprzez możliwą nefropatię

analgetyczną z rozwojem niewydolności nerek i towarzyszącą jej niedokrwistością, w końcu możliwy efekt miętoksyczny terapii NLPZ. Należy pamiętać też o możliwości powstawania krwawiących ubytków błony śluzowej jelita cienkiego bądź grubego. Utrata krwi drogą przewodu pokarmowego może się wiązać z dodatnim wynikiem badania na występowanie krwi utajonej w stolcu.

Znany jest obraz kliniczny enteropatii w następstwie stosowania NLPZ. Wspomnieć tutaj należy nie tylko o tendencji do luźnych stolców, lecz także o pewnych cechach zespołu złego wchłaniania, który może się objawiać m.in. utratą białka przez przewód pokarmowy [29].

Ciekawe jest zjawisko zmian kosmków jelitowych podobnych do tych obserwowanych w celiakii, a opisywane u pacjentów w czasie terapii NLPZ – sulindakiem i pochodnymi kwasu mefenamowego. Charakterystyczne zmiany śluzówkowe w jelicie cienkim i grubym obserwowane w endoskopii u pacjentów leczonych NLPZ to obrzęk, rumień, zmiany o charakterze krwotocznym z widocznymi wybroczynami, ubytki błony śluzowej, tj. nadżerki i owrzodzenia. W ścianie jelita cienkiego oraz w okrężnicy mogą powstawać zmiany o charakterze bliznowatym, zwężenia spowodowane przez zmiany o typie pseudobłoton (*diaphragm disease*) [30, 31].

Zwężenia jelita cienkiego o charakterystycznym obrazie histologicznym po raz pierwszy zostały opisane w 1982 r. przez Fernando i McGovern [32] jako okrężne zwężenia jelita cienkiego z wykształceniem się obszarów zdeorganizowanej gładkiej błony mięśniowej, włókien mięśniowych, włókien i naczyń krwionośnych w błonie podśluzowej, zmiana została określona jako *neuromuscular and vascular hamartoma*, a w kilka lat później opisana u pacjentów leczonych NLPZ [33]. Etiopatogeneza zmiany nie jest do końca określona, postuluje się wpływ niedokrwienia, zapalenia i odczynów regeneracyjnych.

Stosowanie NLPZ może również prowadzić do ubytków błony śluzowej jelita, odczynu zapalnego, krwawień i perforacji. Perforacje ściany przewodu pokarmowego po leczeniu NLPZ po raz pierwszy opisano jako współistniejące przy terapii indometacyną noworodków z przetrwałym przewodem tętniczym [34]. Leczenie NLPZ wiąże się z ryzykiem zaostrzenia procesów nieswoistych zapaleń jelit, uczynnieniem choroby Leśniowskiego i Crohna czy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [35].

## Rozpoznanie zmian w jelicie cienkim

Diagnostyka pacjenta z objawami krwawienia z przewodu pokarmowego musi zawsze obejmować ocenę stanu ogólnego chorego, z oceną i ciągłym nadzorem czynności życiowych, a przed podjęciem decyzji o wykonaniu badań endoskopowych uważną kwalifikację, co bez wątpienia wpływa na prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań

zdarzających się przy endoskopii gastroenterologicznej. Postępowanie diagnostyczne musi obejmować ocenę górnego odcinka przewodu pokarmowego, z oceną części zstępującej dwunastnicy, a jeśli ciągle nie ma ustalonego źródła krwawienia – kolonoskopię z oceną kątnicy i najlepiej z intubacją dystalnego odcinka jelita krętego. Czasem krew wydobywająca się z zastawki krętniczo-kątnicznej czy zalegająca w świetle jelita krętego świadczy o miejscu krwawienia. Należy również wykluczyć krwawienie z dróg oddechowych, rodnych lub moczowych.

Jeśli przyczyna krwawienia nie zostanie wyjaśniona, należy użyć metod dodatkowych w celu oceny jelita czczego i krętego, które umożliwią ustalenie ostatecznego rozpoznania. Zawsze należy rozważyć powtórzenie badania endoskopowego górnego oraz dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Istotnym problemem diagnostycznym jest możliwy fałszywie ujemny wynik badania endoskopowego [36]. Badania endoskopowe u pacjentów krwawiących są trudne technicznie. Ważnym elementem jest metoda przygotowania do badania. Przy przygotowaniu do panendoskopii należy pamiętać, że zgłębnik (odpowiedniej grubości i jeśli to możliwe raczej z perforowaną końcówką umieszczaną w żołądku, aby pojedynczy otwór nie uległ zatkaniu skrzepami krwi) założony do żołądka w celu odessania zawartości i erytromycyna w szybkim wlewie dożylnym, podawana na 30 min przed endoskopią górnego odcinka przewodu pokarmowego, co przyspiesza motorykę, mogą przesądzić o powodzeniu badania.

Badanie dolnego odcinka przewodu pokarmowego wymaga właściwego przygotowania chorego, oczywiście zależnie od stanu klinicznego, z zastosowaniem środków przeczyszczających (przyjmowanych doustnie) i/lub wlewów czyszczących jelita (należy pamiętać o ograniczeniach i przeciwwskazaniach do stosowania leków przeczyszczających). Kwalifikując chorych z krwawieniem z przewodu pokarmowego do badań endoskopowych, trzeba mieć na uwadze całokształt przeciwwskazań do zabiegów endoskopowych oraz zwrócić baczną uwagę na wydolność czynności życiowych, na monitorowanie stanu chorego w czasie przygotowania do zabiegów, w ich trakcie i po ich wykonaniu. Doświadczenie endoskopisty ma znaczny wpływ na wiarygodność uzyskanych wyników.

Istotnymi czynnikami, które należy brać pod uwagę, prowadząc diagnostykę i leczenie, są wiek chorego, jego stan ogólny, wydolność narządowa, a zwłaszcza jego stabilność hemodynamiczna, co bezpośrednio wiąże się z intensywnością krwawienia, jak też z obciążeniami ze strony chorób współistniejących, oraz możliwości diagnostyczne wynikające nie tylko z dostępności procedur, lecz także z doświadczenia lekarza. To wszystko wpływa na efekt końcowy diagnostyki i powodzenie leczenia. Obowiązkiem jest stały kontakt z chirurgiem i anestezjologiem. Jeśli krwawienie jest obfite, pacjent powinien być prowadzony

przez zespół lekarzy w warunkach intensywnej opieki medycznej.

Spośród metod diagnostycznych w postępowaniu z pacjentem z krwawieniem z przewodu pokarmowego oprócz endoskopii stosuje się badania radioizotopowe i metody radiologiczne.

Diagnostyka radioizotopowa z użyciem erytrocytów pacjenta znakowanych izotopowo może dać odpowiedź co do lokalizacji miejsca krwawienia, jeśli objętość krwawienia w dniu badania jest wystarczająco obfita, doniesienia mówią o niezbędnej utracie krwi wynoszącej 0,1–0,5 ml/min [37]. Należy pamiętać, że procedura ma ograniczenia czasowe i wymaga czasu na przygotowanie znakowanych krwinek. Czulość scyntygrafii znakowanymi erytrocytami umożliwia wykrycie krwawienia 0,1–0,2 ml/min [38]. Co więcej, scyntygrafia określa jedynie przybliżone miejsce krwawienia, a do 22% przypadków lokalizacja podana w wyniku badania może być błędna [39]. Scyntygrafia stanowi dość czułą metodę w wykrywaniu uchyłku Meckela, potencjalnego źródła krwawienia. Czulość scyntygrafii technetowej w lokalizacji uchyłku Meckela osiąga 75%, jednak nie zawsze stanowi on źródło krwawienia [40].

Ocena angiograficzna selektywną angiografią wymaga nawet większej utraty krwi i aktywnego krwawienia w chwili badania, szacownego na od 0,5 ml/min do 1,0–1,5 ml/min, aby badanie wykazało miejsce utraty krwi [41]. Niektóre źródła podają objętość traconej krwi 3–5 ml/min, aby angiografia mogła być skuteczna diagnostycznie. Czulość angiografii oraz metod radioizotopowych jest ograniczona przez zmienność krwawienia w czasie.

Wśród metod radiologicznych należy wspomnieć o badaniu spiralnej tomografii komputerowej (z możliwością rozszerzenia o angio-TK), która jest przydatna w wykrywaniu zmian ekspansywnych potencjalnie krwawiących (np. GIST – *gastrointestinal stromal tumors*) w świetle jelita, i jeśli tradycyjna endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz kolonoskopia nie przyniosą odpowiedzi na pytanie o źródło krwawienia, przez niektórych autorów jest proponowana jako szybka, nieinwazyjna metoda do lokalizacji miejsca krwawienia, poprzedzająca badania scyntygraficzne czy angiograficzne.

Wśród pacjentów z krwawieniami z przewodu pokarmowego 1–5% stanowią chorzy z niejasnym punktem krwawienia, pomimo wykonania badania endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego i kolonoskopii [42]. Głównym miejscem krwawień w tej grupie pacjentów jest jelito cienkie. Zawsze należy pamiętać o możliwości przeoczenia zmian w pierwszych badaniach endoskopowych górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego.

Pewnym rozwiązaniem diagnostycznym były propozycje zastosowania kontrastowych badań radiologicznych przewodu pokarmowego, ale piśmiennictwo mówi o czulości

badania cieniującego rzędu 10–21% w diagnostyce krwawień z przewodu pokarmowego o niejasnym źródle [43], więc kontrastowe metody radiologiczne badania jelita cienkiego, takie jak enteroklyza, nie są wystarczająco czułe do wykrywania zmian o niewielkiej średnicy, np. małych polipów, granulacji, płytkich owrzodzeń lub nadżerek, zmian płaskich, jak rumieni zapalnych czy zmian naczyńowych.

Rewolucyjne w wizualizacji jelita cienkiego było wprowadzenie w ostatniej dekadzie XX w. endoskopii kapsułkowej do diagnostyki przewodu pokarmowego, zwłaszcza obszarów jelita cienkiego badanych do tej pory w sposób ograniczony, głównie metodą tzw. *push enteroscopy*.

Endoskopia kapsułkowa w lokalizacji krwawień z przewodu pokarmowego osiąga czulość 70%, podczas gdy tradycyjna endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego i kolonoskopia nie wykazały źródła krwawienia [44]. Metoda endoskopii kapsułkowej daje 30–80-procentową skuteczność w uwidacznianiu krwawiących zmian w przypadku krwawienia z przewodu pokarmowego o niejasnej etiologii [45].

Zwężenia światła przewodu pokarmowego, co może się zdarzyć w trakcie przewlekłej terapii NLPZ, stanowią jedno z ograniczeń zastosowania endoskopii kapsułkowej, zwiększając bowiem ryzyko niedrożności, jeśli więc istnieje takie podejrzenie, np. w wywiadzie nudności, wymioty, zaburzenia pasaży jelitowego czy objawy przemijającej niedrożności przewodu pokarmowego, kontrastowe badanie radiologiczne może być rozważane jako pierwsza z metod lokalizacji potencjalnego źródła krwawienia i może określić miejsca ewentualnych zwężeń [46].

W ostatniej dekadzie przełomowe stało się wprowadzenie przez Yamamoto do diagnostyki i terapii dwubalonowej enteroskopii, która *de facto* pozwoliła ostatecznie na endoskopową wizualizację dotąd „ślepego” obszaru, jakim było jelito cienkie [47]. Czulość dwubalonowej enteroskopii w lokalizacji krwawień z przewodu pokarmowego o niejasnym źródle jest oceniana na 76% [48]. Wprowadzenie dwubalonowej enteroskopii umożliwiło identyfikację zmian płaskich, które nie były praktycznie możliwe do uwidocznienia w badaniach radiologicznych kontrastowych, a które mogą być przyczyną krwawień, mowa tutaj o angiodysplazjach błony śluzowej jelita (występujących w ok. 26% przypadków krwawień o niejasnym źródle) i zmian o typie ubytków – owrzodzeń (stanowiących ok. 31% tych krwawień).

Piśmiennictwo podaje, że w wyborze drogi enteroskopii (tj. z dostępu przez jamę ustną lub przez odbyt) można kierować się kolorem stolca, zakładając, że domieszka świeżej krwi w stolcu wskazuje bardziej na krwawienie w obrębie jelita krętego. Część autorów uważa jednak, że uwzględniając tę przesłankę, i tak 1/3 pacjentów musi mieć wykonaną enteroskopię z obu dostępów. Wydaje się więc,

że zastosowanie endoskopii kapsułkowej może stanowić istotną wskazówkę w wyborze drogi dostępu, zwłaszcza jeśli traktuje się dwubalonową enteroskopię jako metodę dającą możliwość endoskopowego leczenia krwawień [49–51].

Niektórzy autorzy podają, że do 80% pacjentów, którzy przebyli niejasne krwawienie z przewodu pokarmowego, u których nie udało się zlokalizować miejsca krwawienia, może mieć nawroty krwawień. U pacjentów, u których źródłem krwawienia są angiodyspalaje, nawet usunięcie zmiany krwawiącej pozostawia ok. 20–30-procentowe ryzyko nawrotu krwawienia z uwagi na częste występowanie mnogich angiodyspalaj. Przyjmuje się, że 42–86% procedur dwubalonowej enteroskopii kończy się pełnym badaniem jelita cienkiego (i to zarówno z dostępu przez dwunastnicę, jak i przez zastawkę krętniczo-kątniczą) [48, 52].

## Zapobieganie i uwagi podsumowujące

Klinicznym problemem jest zmniejszenie częstości występowania zmian śluzówkowych w jelitach powstających pod wpływem leczenia NLPZ.

W zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego, gdzie u podłoża nadżerek czy owrzodzeń leży zaburzony stosunek między czynnikami uszkadzającymi błonę śluzową, głównie syntezą kwasu solnego przez komórki okładzinowe żołądka, a czynnikami protekcyjnymi, hamowanie syntezy kwasu solnego z użyciem inhibitorów pompy protonowej jest wysoce efektywne. Uszkodzenie błony śluzowej jelit ma jednak inny patomechanizm. Znane są potwierdzone prospektywnie obserwacje o roli mizoprostolu w profilaktyce uszkodzeń błony śluzowej przewodu pokarmowego pod wpływem NLPZ, jednak sama terapia daje również jelitowe objawy niepożądane wyrażające się skłonnością do luźnych stolców lub biegunek. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne są zażywane przewlekle, pytanie o przewlekłą tolerancję terapii mizoprostolem pozostaje otwarte [53].

W piśmiennictwie od ponad dekady poruszany jest wątek tlenu azotu, który mógłby odgrywać rolę protekcyjną w powstawaniu ubytków indukowanych NLPZ [54, 55]. Grupą leków od dziesięcioleci stosowaną w terapii krążeniowej są inhibitory fosfodiesteraz, które hamują cytokiny prozapalne, w tym TNF- $\alpha$  i interleukiny 1, zaangażowane w rozwój zapalenia i powstawanie nacieku komórkowego. Inhibitory fosfodiesteraz w modelu zwierzęcym hamują zwiększenie przepuszczalności błony śluzowej przewodu pokarmowego pod wpływem indometacyny, a więc potencjalnie mogłyby mieć wpływ ochronny na błonę śluzową przewodu pokarmowego [56].

Obserwacje dotyczące diety bogatej w kwasy tłuszczowe omega-3, które miałyby zmienić stosunek syntezy prostaglandyn do leukotrienów, nie doczekały się przekonujących dowodów efektywności.

Wracając do roli bakterii w powstawaniu śluzówkowych zmian jelitowych u pacjentów leczonych NLPZ, warto wspomnieć o antybiotykoterapii w zapobieganiu zmianom o charakterze enteropatycznym. W piśmiennictwie można znaleźć doniesienia o hamującym wpływie metronidazolu [57] na rozwój enteropatii po NLPZ, wynikający z ograniczania wzrostu bakteryjnej flory jelitowej, a co za tym idzie – lokalnego stężenia lipopolisacharydu, którego wpływ na powstawanie uszkodzeń śluzówkowych jest nie do przecenienia. Hamujący wpływ metronidazolu na adhezję leukocytów do śródbłonka naczyń odgrywa z pewnością istotną rolę w rozwoju ubytków śluzówkowych [58]. W piśmiennictwie pojawiły się rozważania dotyczące możliwości stosowania słabo wchłaniających się antybiotyków, np. ryfaksyminy, w terapii osób w wieku podeszłym, u których ryzyko wystąpienia poważnych powikłań jelitowych w czasie leczenia NLPZ jest duże, ale doniesienia te wymagają potwierdzenia i dalszych badań [59].

Sulfasalazyna stosowana szeroko w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit, ale i w terapii choroby uchyłkowej jelit czy reumatoidalnego zapalenia stawów, której immunomodulujące właściwości są znane od lat 60. XX w., hamuje również odczyn zapalny w błonie śluzowej jelita, zmniejszając utratę krwi przez przewód pokarmowy w czasie terapii NLPZ [60].

Problem powikłań w czasie terapii NLPZ dotyczących dolnego odcinka przewodu pokarmowego, zaburzeń wchłaniania, przepuszczalności, owrzodzeń, nadżerek, krwawień jelitowych, perforacji, zwężeń wymaga od lekarza leczącego pacjenta poddanego przewlekłej terapii przeciwzapalnej szerokiej wiedzy, wyobraźni przy przewidywaniu zdarzeń niepożądanych, doświadczenia w czasie prowadzenia diagnostyki i leczenia [61, 62]. Zmieniająca się często dynamika objawów gastroenterologicznych, współistnienie innych chorób, podeszły wiek pacjentów stanowią dodatkowe czynniki ryzyka. Dobra współpraca z doświadczonym chirurgiem często decyduje o pomyślnym rozwiązaniu problemu, ponieważ niektóre powikłania gastroenterologiczne, a zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego, jeśli nie mogą być zaopatrzone zachowawczo i nie poddają się terapii endoskopowej, są ciągle domeną leczenia chirurgicznego.

## Piśmiennictwo

1. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *Br Med J* 2000; 321: 1183-1187.
2. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 419-424.
3. Peura DA, Lanza FL, Goustout CJ. The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: preliminary findings. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 924-928.
4. Billingham RP. The conundrum of lower gastrointestinal bleeding. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 241-252.

5. Zuckerman GR, Prakash C. Acute lower intestinal bleeding. Part II. Etiology, therapy, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 228.
6. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, et al. A Quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005; 128: 1172-1178.
7. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 133-141.
8. Hayashi Y, Yamamoto H, Kita H, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel injuries identified by double-balloon endoscopy. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4861-4864.
9. Shorr R, Ray W, Daugherty J, Griffin M. Concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1665-1670.
10. de Abajo FJ, Rodriguez LA, van Walraven C, et al. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ* 2001; 323: 655-658.
11. Helin-Salmivaara A, Huupponen R, Virtanen A, et al. Frequent prescribing of drugs with potential gastrointestinal toxicity among continuous users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 425-431.
12. Somasundaram S, Sigthorsson G, Simpson RJ, et al. Uncoupling of intestinal mitochondrial oxidative phosphorylation and inhibition of cyclooxygenase are required for the development of NSAID enteropathy in the rat. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 639-650.
13. Smecuel E, Bai JC, Sugai E, et al. Acute gastrointestinal permeability responses to different non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2001; 49: 650-655.
14. Choi VM, Coates JE, Chooi J, et al. Small bowel permeability – a variable effect of NSAIDs. *Clin Invest Med* 1995; 18: 357-361.
15. Bjarnason I, Smethurst P, Macpherson A, et al. Glucose and citrate reduce the permeability changes caused by indomethacin in humans. *Gastroenterology* 1992; 102: 1546-1550.
16. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Bjarnason I. Comparison of the intestinal toxicity of celecoxib, a selective COX-2 inhibitor, and indomethacin in the experimental rat. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 802-807.
17. Bjarnason I, Williams P, So A, et al. Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis; effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1984; 2: 1171-1174.
18. Bjarnason I, Fehilly B, Smethurst P, et al. Importance of local versus systemic effects of increasing small intestinal permeability in man. *Gut* 1991; 32: 275-277.
19. Stadnyk AW, Dollard C, Issekutz TB, Issekutz AC. Neutrophil migration into indomethacin induced rat small intestinal injury is CD11a/CD18 and CD11b/CD18 co-dependent. *Gut* 2002; 50: 629-635.
20. Shah AA, Thjodleifsson B, Murray FE, et al. Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. *Gut* 2001; 48: 339-346.
21. Davies NM, Jamali F. Pharmacological protection of NSAID-induced intestinal permeability in the rat: effect of tempo and metronidazole as potential free radical scavengers. *Hum Exp Toxicol* 1997; 16: 345-349.
22. Robert A, Asano T. Resistance of germ-free rats to indomethacin-induced intestinal lesions. *Prostaglandins* 1977; 14: 333-341.
23. Fujiwara Y, Oshitani N, Asahara T, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent. *Gut* 2008; 57: 181-187.
24. Kawai T, Takeuchi O, Fujita T, et al. Lipopolysaccharide stimulates the MyD88-independent pathway and results in activation of IFN-regulatory factor 3 and the expression of a subset of lipopolysaccharide-inducible genes. *J Immunol* 2001; 167: 5887-5894.
25. Zughaier SM, Zimmer SM, Datta A, et al. Differential induction of the toll-like receptor 4-MyD88-dependent and -independent signaling pathways by endotoxins. *Infect Immun* 2005; 73: 2940-2950.
26. Nomura F, Akashi S, Sakao Y, et al. Cutting edge: endotoxin tolerance in mouse peritoneal macrophages correlates with down-regulation of surface toll-like receptor 4 expression. *J Immunol* 2000; 164: 3476-3479.
27. Reuter BK, Davies NM, Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic recirculation. *Gastroenterology* 1997; 112: 109-117.
28. Lichtenberger LM, Phan T, Okabe S. Aspirin's ability to induce intestinal injury in rats is dependent on bile and can be reversed if pre-associated with phosphatidylcholine. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 491-496.
29. Bjarnason I, Zanelli G, Prouse P, et al. Blood and protein loss via small-intestinal inflammation induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1987; 2: 711-714.
30. Hooker GD, Gregor JC, Ponich TP, McLarty TD. Diaphragm-like strictures of the right colon induced by indomethacin suppositories: evidence of a systemic effect. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 199-202.
31. Halter F, Weber B, Huber T, et al. Diaphragm disease of the ascending colon. Association with sustained-release diclofenac. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 74-80.
32. Fernando SS, McGovern VJ. Neuromuscular and vascular hamartoma of small bowel. *Gut* 1982; 23: 1008-1012.
33. Cortina G, Wren S, Armstrong B, et al. Clinical and pathologic overlap in nonsteroidal anti-inflammatory drug-related small bowel diaphragm disease and the neuromuscular and vascular hamartoma of the small bowel. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1414-1417.
34. Nagaraj HS, Sandhu AS, Cook LN, et al. Gastrointestinal perforation following indomethacin in very low birth weight infants. *J Paediat Surg* 1981; 16: 1003-1007.
35. Evans JM, McMahan AD, Murray FE, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40: 619-622.
36. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; 112: 24-28.
37. Rockey DC. Occult gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 1999; 341: 38-46.
38. Siddiqui AR, Schauwecker DS, Wellman HN, Mock BH. Comparison of technetium-99m sulfur solid and in vitro labeled technetium-99m RBCs in the detection of gastrointestinal bleeding. *Clin Nucl Med* 1985; 8: 546-549.

39. Hunter JM, Talmor M, Jennis R, et al. Accurate localization and surgical management of active lower gastrointestinal hemorrhage with technetium-labeled erythrocyte scintigraphy. *Ann Surg* 1996; 224: 29-36.
40. Brown CL, Olshaker JS. Meckel's diverticulum. *Am J Emerg Med* 1988; 6: 157-164.
41. Gutierrez C, Mariano M, Vander Laan T, et al. The use of technetium-labeled erythrocyte scintigraphy in the evaluation and treatment of lower gastrointestinal hemorrhage. *Am Surg* 1998; 64: 989-992.
42. Lau WY, Fan ST, Wong SH, et al. Preoperative and intraoperative localization of gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Gut* 1987; 28: 869-877.
43. Rex DK, Lappas JC, Maglinte DT, et al. Enteroclysis in the evaluation of suspected small intestinal bleeding. *Gastroenterology* 1989; 97: 58-60.
44. Mylonaki M, Fritscher-Ravens A, Swain P. Wireless capsule endoscopy: a comparison with push enteroscopy in patients with gastroscopy and colonoscopy negative gastrointestinal bleeding. *Gut* 2003; 52: 1122-1126.
45. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004; 126: 643-653.
46. Suzuki T, Matsushima M, Okita I, et al. Clinical utility of double-balloon enteroscopy for small intestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1914-1918.
47. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, et al. Total enteroscopy with a non-surgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 216-220.
48. Yamamoto H, Kita H, Sunada K, et al. Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1010-1016.
49. Cave DR. Obscure gastrointestinal bleeding: the role of the tagged red blood cell scan, enteroscopy, and capsule endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 959-963.
50. Iwamoto J, Saito Y, Honda A, et al. Clinical feature of a small intestinal mucosal injury in chronic NSAID users in Japan. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 108-111.
51. Hsu CM, Chiu CT, Su MY, et al. The outcome assessment of double-balloon enteroscopy for diagnosing and managing patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 2007; 62: 162-166.
52. Heine GD, Hadithi M, Groenen MJ, et al. Double-balloon enteroscopy: indications, diagnostic yield, and complications in a series of 275 patients with suspected small-bowel disease. *Endoscopy* 2006; 38: 42-48.
53. Satoh H, Takeuchi K. Management of NSAID/aspirin-induced small intestinal damage by GI-sparing NSAIDs, antiulcer drugs and food constituents. *Curr Med Chem* 2012; 19: 82-89.
54. Fiorucci S, Santucci L, Gresele P, et al. Gastrointestinal safety of NO-aspirin (NCX-4016) in healthy human volunteers: a proof of concept endoscopic study. *Gastroenterology* 2003; 124: 600-607.
55. Hawkey CJ, Jones JJ, Atherton CT, et al. Gastrointestinal safety of AZD3582, a cyclooxygenase inhibiting nitric oxide donor: proof of concept study in humans. *Gut* 2003; 52: 1537-1542.
56. Saud B, Nandi J, Ong G, et al. Inhibition of TNF-alpha improves indomethacin-induced enteropathy in rats by modulating iNOS expression. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1677-1683.
57. Davies NM, Jamali F. Pharmacological protection of NSAID-induced intestinal permeability in the rat: effect of tempo and metronidazole as potential free radical scavengers. *Hum Exp Toxicol* 1997; 16: 345-349.
58. Arndt H, Paltisch KD, Grisham MB, Granger DN. Metronidazole inhibits leukocyte endothelial cell adhesion in rat mesenteric venules. *Gastroenterology* 1994; 106: 1271-1276.
59. Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy* 2005; 51 (suppl 1): 36-66.
60. Hayllar J, Smith T, Macpherson A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal inflammation and blood loss. Effects of sulfasalazine and other disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1146-1150.
61. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomized trial. *Lancet* 2010; 376: 173-179.
62. Park SC, Chun HJ, Kang CD, Sul D. Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4647-4653.