



Reduserer nitrater risikoen for medikamentelt betinget blødning i øvre gastrointestinaltractus?

En prospektiv pasient-kontroll-undersøkelse har indikert at nitratbehandling (glyseryltrinitrat (nitroglyserin), isosorbidmononitrat, isosorbiddinitrat) kan redusere risikoen for blødning fra et magesår hos individer som bruker acetylsalisylsyre og/eller ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID-preparater). I dyreeksperimentelle studier er det påvist at preparater som frigjør nitrogenmonoksid (NO), som glyseryltrinitrat, isosorbidmononitrat og isosorbiddinitrat, beskytter ventrikkelmucosa og reduserer risikoen for blødning. NSAID-preparater og acetylsalisylsyre kan modifiseres ved å inkorporere nitroksybutyl i molekylet. Modifiserte NSAID-preparater (NO-NSAID-preparater) og modifisert acetylsalisylsyre (NO-acetylsalisylsyre), som begge frigjør NO, forårsaker liten eller ingen skade av ventrikkelmucosa i dyreforsøk.

Nitratbehandling (glyseryltrinitrat (nitroglyserin), isosorbidmononitrat og isosorbiddinitrat) kan redusere risikoen for blødning fra øvre gastrointestinaltractus hos individer som bruker acetylsalisylsyre og/eller ikke-steroide inflammatoriske midler (NSAID-preparater). Det viser en prospektiv pasient-kontroll-undersøkelse (1). 1122 pasienter innlagt i sykehus med blødning fra et magesår ble inkludert i undersøkelsen, som kontrollpersoner fungerte 1109 pasienter som var hospitalisert av andre årsaker samt 1122 polikliniske pasienter fra det samme geografiske området. Kontrollpersonene ble inkludert i undersøkelsen hvis de hadde en primærdiagnose som ikke krevde behandling med acetylsalisylsyre eller NSAID-preparater, og de skulle ikke ha en kjent komplikasjon relatert til bruk av disse preparatene. Av den grunn ble potensielle kontrollpersoner ekskludert hvis hoveddiagnosen var smertefull muskel- og skjelettsykdom, akutt hjerteinfarkt, akutt magesår, gastrointestinal blødning eller perforasjon. Bruk av NSAID-preparater og acetylsalisylsyre hos pasienter og kontrollpersoner fremgår av tabell 1. For pasienter med øvre gastrointestinalblødning

Knud Landmark

Institutt for farmakoterapi
Postboks 1065 Blindern
0316 Oslo

Hovedbudskap

- NSAID-preparater og acetylsalisylsyre kan skade ventrikkelmucosa og øke risikoen for blødning fra et magesår
- Nitrater (glyseryltrinitrat, isosorbidmononitrat, isosorbiddinitrat), som alle frigjør NO, synes å kunne beskytte ventrikkelmucosa og redusere risikoen for blødning i samme omfang som syrehemmende medikamenter. Kliniske undersøkelser er imidlertid nødvendige før dette kan fastslås med sikkerhet
- Disse funnene kan være klinisk viktige fordi både acetylsalisylsyre og nitrater er indisert i behandlingen av koronar hjertesykdom

hadde 60 (5,3%) brukt et nitratpreparat og 135 (12,0%) et syrehemmende medikament (en histamin H₂-reseptorantagonist (ranitidin, famotidin) eller en protonpumpehemmer (omeprazol)). De tilsvarende tall for kontrollpersonene var 137 (6,1%) og 206 (9,2%).

Etter justering for alder, kjønn og flere kliniske risikofaktorer var inntak av NSAID-preparater pluss høydose acetylsalisylsyre før innleggelsen ledsaget av en betydelig økt risiko for blødning fra et magesår (oddsratio 7,4), mens risikoen for blødning var noe lavere hos dem som hadde vært behandlet med lavdose acetylsalisylsyre (oddsratio 2,4) (tab 1). Bruk av nitrater og syrehemmende medikamenter reduserte signifikant den justerte oddsratio for øvre gastrointestinalblødning (tab 2).

Disse funnene indikerer at preparater som frigjør nitrogenmonoksid (NO) kan redusere risikoen for blødning (2, 3). Mekanismen kan være at NO, som er identisk med endo-

telderivert relakserende faktor (4), modulerer blodstrømmen i ventrikkelmucosa, påvirker slimproduksjonen og reparerer mucosaskade (5).

Dyreeksperimentelle studier

Dyreeksperimentelle studier synes å bekrefte at NO har mucosabeskyttende egenskaper. I en rottemodell forårsaket lokal infusjon av den karkonstrangerende substansen endotelin utbredte skader i ventrikkelmucosa (6). Disse skadene ble på en doseavhengig måte redusert av glyseryltrinitrat eller s-nitrose-acetyl-penicillamin, som begge frigjør NO. Også andre undersøkelser har dokumentert at glyseryltrinitrat kunne forhindre skader av ventrikkelmucosa. I én undersøkelse hos rotte beskyttet glyseryltrinitrat på en doseavhengig måte ventrikkelmucosa mot skader forårsaket av indometacin (7), og i en annen studie bedret et NO-frigjørende NSAID-preparat (nitrofenac) og glyseryltrinitrat sårtilhelingen i rotteventrikkel etter lokal applisering av eddiksyre (8).

Også andre NSAID-preparater (flurbiprofen, ketoprofen) kan modifiseres ved å inkorporere nitroksybutyl i molekylet (NO-NSAID-preparater). I et rotteforsøk fremkalte disse derivatene, i motsetning til «modersubstansene», liten skade av ventrikkelmucosa, samtidig som den antiinflammatoriske effekten ble beholdt (5, 9). Også et NO-frigjørende derivat av acetylsalisylsyre hadde en gunstig effekt, idet to ukers behandling ikke forårsaket skade av ventrikkelmucosa hos rotter (5).

Konklusjon

Acetylsalisylsyre er indisert i behandlingen av koronar hjertesykdom (10). En pasient-kontroll-undersøkelse og flere dyreeksperimentelle studier har indikert at samtidig bruk av nitrater, som frigjør NO, kan beskytte mot skader i ventrikkelmucosa og mot blødning fra øvre gastrointestinaltractus forårsaket av NSAID-preparater og acetylsalisylsyre.

Observasjonelle studier er imidlertid beheftet med stor grad av usikkerhet. Selv om det i den refererte pasient-kontroll-studien ble justert for forskjeller i kliniske variabler (1), kan det fortsatt være «skjulte» konfundere man ikke får kontrollert for, bl.a. slike

Tabell 1 Medikamentforbruk hos pasienter og kontrollpersoner samt justert oddsratio og 95 % konfidensintervall (KI) for øvre gastrointestinalblødning fremkalt av NSAID-preparater + høydose acetylsalisylsyre og lavdose acetylsalisylsyre, logistisk regresjonsanalyse. Omarbeidet etter Lanås og medarbeidere (1)

Medikamenttype	Pasienter (%) (n = 1 122)	Kontroll- personer (%) (n = 2 321)	Justert oddsratio (95 % KI)	P-verdi
NSAID-preparater + høydose acetylsalisylsyre (> 350 mg/dag)	520 (46)	229 (10,3)	7,4 (4,5–12,0)	< 0,001
Lavdose acetylsalisylsyre (≤ 350 mg/dag)	120 (10,7)	206 (9,2)	2,4 (1,8–3,1)	< 0,001

Tabell 2 Effekten av nitrater og syrehemmende medikamenter på øvre gastrointestinalblødning fremkalt av NSAID-preparater, alle doser acetylsalisylsyre og lavdose acetylsalisylsyre. Justert oddsratio og 95 % konfidensintervall, logistisk regresjonsanalyse. Variabler inkludert i modellen er kardiovaskulær, cerebrovaskulær og iskemisk hjertesykdom, kjønn, alder og sykehus. Omarbeidet etter Lanås og medarbeidere (1)

	NSAID- preparater	Alle doser acetylsalisylsyre	Lavdose acetylsalisylsyre
Nitrater	0,3 (0,1–0,9)	0,5 (0,2–0,8)	0,5 (0,2–0,9)
Syrehemmende medikamenter	0,4 (0,2–0,7)	0,3 (0,2–0,6)	0,4 (0,2–0,9)

man ikke har målt. Kliniske undersøkelser er derfor nødvendige før man med sikkerhet kan slå fast at nitratbehandling har en beskyttende effekt på ventrikkelmucosa.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge



Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Litteratur

1. Lanås A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreno S, Guardia J et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000; 343: 834–9.
2. Kubes P, Wallace JL. Nitric oxide as a mediator of gastrointestinal injury? – Say it ain't so. *Mediators of Inflammation* 1995; 4: 397–405.
3. Whittle BJR. Neuronal and endothelium-derived mediators in the modulation of the gastric microcirculation: integrity in the balance. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 3–17.
4. Furchgott RF. The discovery of endothelium-derived relaxing factor and the importance in the identification of nitric oxide. *JAMA* 1996; 276: 1186–8.
5. Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology* 1997; 112: 1000–16.
6. Lopez-Belmonte J, Whittle BJR, Moncada S. The actions of nitric oxide donors in the prevention or induction of injury to the rat gastric mucosa. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 73–8.

Greit basisbok i endokrinologi



Johansen K

Endokrinologi

3. utg. 230 s, tab, ill. København: Munksgaard, 2001. Pris DKK 298
ISBN 87-628-0227-5

Boken gir, ifølge forfatteren, en basal innføring i endokrinologi, og er især beregnet på sykepleiestudenter, sykepleiere og yngre leger. Også andre som kommer i kontakt med pasienter med endokrinologiske pasienter vil, igjen ifølge forfatteren, kunne ha nytte av den. Boken fokuserer på de kliniske aspekter ved endokrinologien, og legger først og fremst vekt på hvordan man diagnostiserer og behandler pasienter med endokrinologiske problemer.

Boken er med i en serie av basisbøker. Jeg har ikke sett de andre, men hvis denne er typisk for standarden, vil serien også kunne være til nytte for norsk helsepersonell. Dens forgjenger, som var skrevet av Anders Frøland, ble meget brukt i Norge. Boken har et klassisk medisinsk-biologisk preg, med gode tabeller og illustrasjoner.

Det sies lite om opplæring av pasienter med kroniske endokrine sykdommer, noe som er av avgjørende betydning for forløpet ved f.eks. diabetes og Addisons sykdom. Addisonkriser beskrives godt, men betydningen av opplæring av pasienten og familien for å unngå det, er ikke fremhevet. Kanskje man i neste utgave kunne ta med et avsnitt ved hver sykdom som omtalte hva det er nødvendig at pasienten må kunne for å klare seg best mulig. Dette er særlig aktuelt i Norge, hvor den nye loven om spesialisthelsetjenesten gir sykehusene en ny oppgave: opplæring av pasienter og deres organisasjoner. En liste med adressene til de forskjellige interesseorganisasjonene burde også vært med.

Enkelte steder skiller anbefalingene seg fra de norske. Vi bruker for eksempel som regel insulin intravenøst ved behandling av diabetisk ketoacidotisk koma, i Danmark gis det øyensynlig intramuskulært.

Boken anbefales til dem som har behov for en kortfattet og greit medisinsk-biologisk orientering i endokrinologi, men den har altså sine begrensninger.

Jak Jervell

Bygdø allé 25 A
Oslo