VRIJEDOVI JEDNJAKA PROUZROČENI DOKSICIKLINOM: PRIKAZ DVAJU BOLESNIKA I PREGLED LITERATURE

DOXYCYCLINE INDUCED ESOPHAGEAL ULCERS: REPORT OF TWO CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE

IVICA GRGUREVIĆ, SREĆKO MARUŠIĆ, MARKO BANIĆ, † MLADEN BULJEVAC, MARIJA CRNČEVIĆ-UREK, ŽELJKO ČABRIJAN, DUŠKO KARDUM, MILAN KUJUNDŽIĆ, IVAN LEŠNJAKOVIĆ, MARIO TADIĆ, BOŽO LONČAR*

Deskriptori: Ezofagusne bolesti – kemijski izazvane; Ulkus – kemijski izazvan; Doksiciklin – štetno djelovanje; Antibakterijska sredstva – štetno djelovanje

Sažetak. Vrijedovi jednjaka prouzročeni doksiciklinom (VJPD) rijetko se viđaju u endoskopskim jedinicama. S druge strane, od oko 1000 do sada prikazanih slučajeva vrijedova jednjaka prouzročenih lijekovima doksiciklin je odgovoran za njih četvrtinu. U ovom radu prikazujemo dvoje bolesnika s tipičnom kliničkom i endoskopskom slikom vrijedova jednjaka nastalih zbog uzimanja doksiciklina. Bolesnici su liječeni izostavljanjem doksiciklina iz daljnje terapije te sukralfatom i inhibitorom protonske pumpe, što je dovelo do prestanka tegoba unutar tjedan dana. Nakon 14 dana liječenja kod oboje bolesnika došlo je do potpunog zarastanja defekata sluznice. Zaključno, u slučaju pojave boli u prsima i bolnog gutanja kod osobe koja uzima doksiciklin, treba diferencijalno-dijagnostički pomisliti i na VJPD te bolesnika uputiti na hitan endoskopski pregled jednjaka koji će u visokom postotku potvrditi kliničku sumnju i time omogućiti ispravan terapijski pristup.

Descriptors: Esophageal diseases – chemically induced; Ulcer – chemically induced; Doxycycline – adverse effects; Anti-bacterial agents – adverse effects

Summary. Doxycycline-induced esophageal ulcers (DIEU) are rarely observed in endoscopy units. On the other hand doxycycline itself has been claimed as an offending drug in ¼ out of about 1000 cases of drug induced esophageal ulcers reported in the literature so far. In this article we present two patients with typical history and endoscopic features of esophageal ulcers as an consequence of doxycycline therapy. The therapy consisted of doxycycline withdrawal along with treatment with proton pump inhibitors and sucralfate which had led to disappearance of chest discomfort within one week period. Fourteen days of the tratment beginning complete recovery of the mucosal defects has occurred in both patients. In conclusion, in case of chest pain and painful swallowing occurring in a person who takes doxycycline, DIEU has to be considered followed by the esophagoscopy which would confirm clinical suspicious with high specificity leading to correct diagnosis and treatment of this condition.

Liječ Vjesn 2005;127:285–287

Oštećenje jednjaka prouzročeno lijekovima (OJPL) obuhvaća niz patomorfoloških promjena (defekata) sluznice i/ili dubljih slojeva jednjaka nastalih direktnim korozivnim učinkom primijenjenog lijeka. Do sada je s ovim stanjem povezano oko 100 lijekova. Antibiotici su odgovorni za polovicu, a sam doksiciklin za ¼ svih do sada prijavljenih slučajeva ove nuspojave.[1–4] Incidencija OJPL-a procijenjena je na oko 4/100 000, međutim vjeruje se da je ona značajno viša[1–3] budući da su simptomi kod većine bolesnika blagi i brzo prestaju nakon isključivanja uzročnog lijeka, pa se na pregled ne javljaju svi bolesnici. Općenito, vrijedovi jednjaka koji nastaju navedenim slijedom događanja vrlo se rijetko bilježe u endoskopskim laboratorijima pa u nekim endoskopskim centrima čine gotovo zaboravljenu patologiju. U ovom radu prikazujemo dvoje bolesnika s vrijedovima jednjaka prouzročenim uzimanjem doksiciklina i donosimo pregled literature o ovoj temi.

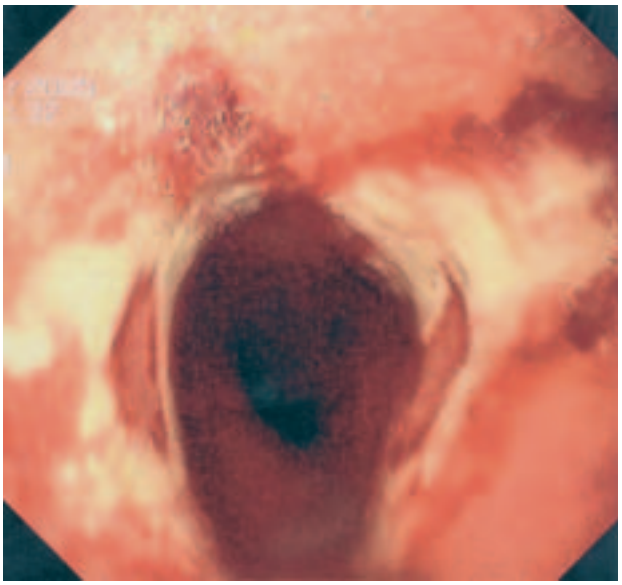
Prikaz slučaja

Slučaj 1. Muškarcu u dobi od 40 g. propisan je doksiciklin u obliku kapsula u dozi 2×100 mg zbog nespecifičnog uretritisa. Bolesnik ranije nije teže bolovao, bio je nepušač, nije konzumirao alkohol, niti uzimao acetilsalicilnu kiselinu, nesteroidne antireumatike ni bilo koje druge lijekove. Prvu kapsulu doksiciklina uzeo je ujutro s čašom vode nakon čega nije osjećao nikakve smetnje. Drugu kapsulu uzeo je navečer prije spavanja sa samo dva gutljaja vode te je odmah osjetio kako mu je zastala u jednjaku. Otišao je na spavanje, no nakon sat vremena počeo je osjećati žareču bol iza prsne kosti. Uslijedila je bolnost pri gutanju vode i sline, a krutu hranu praktički nije mogao nikako uzimati. Kako se tegobe

* **Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju, Klinička bolnica »Dubrava«, Zagreb** (Ivica Grgurević, dr. med.; Srećko Marušić, dr. med., doc. dr. sc. Marko Banić, dr. med.; † doc. dr. sc. Mladen Buljevac, dr. med.; mr. sc. Marija Crnčević-Urek, dr. med.; Željko Čabrijan, dr. med.; mr. sc. Duško Kardum, dr. med.; prof. dr. sc. Milan Kujundžić, dr. med.; Ivan Lešnjaković, dr. med.; Mario Tadić, dr. med.); **Klinika za kirurgiju, Odjel abdominalne kirurgije II, Klinička bolnica »Dubrava«, Zagreb** (mr. sc. Božo Lončar, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. I. Grgurević, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju, Klinička bolnica »Dubrava«, Av. Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb

Primljeno 17. ožujka 2005., prihvaćeno 19. srpnja 2005.



Slika 1. *Endoskopski izgled vrijedova jednjaka prouzročenih doksiciklinom. Vrijedovi su lokalizirani u srednjoj trećini jednjaka, plitki, konfluiraju zauzimajući cijelu cirkumferenciju jednjaka. Iza ulkusa vidi se distalni segment jednjaka u kojem nema patoloških promjena na sluznici (Olympus-Endobase)*

Figure 1. *Endoscopic view of doxycycline induced esophageal ulcers. Shallow confluencing ulcers occupying whole circumference of the middle part of esophagus are shown. Distal part of esophagus with no pathologic lesions can be seen behind exulcerated segment (Olympus-Endobase)*

nisu smirile tijekom sljedećeg dana, javlja se u Hitnu službu naše Klinike. Fizikalni status bio je neupadljiv. Kompletna krvna slika (KKS) i troponin I bili su uredni, kao i EKG i rendgenogram srca i pluća. Nakon toga učinjena je urgentna ezofagogastroduodenoskopija (EGD) te su uočena dva plića konfluirajuća vrijeda veličine do 1,5 cm u srednjem dijelu jednjaka na dubini oko 32 cm od inciziva. Uzete su biosije sa dna i ruba ulkusa čiji je naknadno prispjeli nalaz govorio u prilog samo upalnim promjenama bez prisutnosti malignih stanica ili gljiva. Nije bilo znakova refluksne bolesti jednjaka, a želudac i dvanaesnik izgledali su uredno. Na temelju takvog nalaza postavljena je dijagnoza vrijedova jednjaka prouzročenih doksiciklinom zbog čega je bolesniku preporučen prestanak uzimanja doksiciklina te ordiniran sukralfat u dozi od 4×1 g na dan i inhibitor protonske pumpe (IPP) u dozi 2×1 tbl na dan. Već drugog dana nakon početka uzimanja terapije bolesnik je počeo osjećati olakšanje tegoba koje su potpuno prestale nakon 7 dana. Navedenu terapiju uzimao je 14 dana do kontrolne EGD na kojoj je uočena potpuna regresija navedenih promjena.

Slučaj 2. Bolesnica u dobi od 23 g. kojoj je zbog adneksitisa propisan doksiciklin u dozi 2×100 mg u obliku kapsula počela je sedmog dana od početka terapije (preporučeno ukupno 10 dana terapije) osjećati pečenje i bol iza prsne kosti te izrazito bolno gutanje hrane, vode i sline. Zbog navedenih tegoba dolazi u Hitnu kiruršku službu. Fizikalni status bio je uredan, kao i KKS, EKG i rendgenogram srca i pluća. Učinjena je urgentna EGD te su nađeni konfluirajući plitki ulkusi jednjaka u cijeloj njegovoj cirkumferenciji na dubini oko 28 cm od inciziva (slika 1). U distalnom segmentu jednjaka te želucu i dvanaesniku nije bilo patoloških promjena. Bolesnici je savjetovan prestanak uzimanja doksiciklina te ordiniran sukralfat i IPP kao u prethodnom slučaju. Tegobe su počele jenjavati 4–5. dana od početka uzimanja ove terapije, da bi postupno potpuno prestale nakon desetak dana. Na kontrolnoj EGD koja je učinjena nakon 14 dana nalaz je također bio potpuno uredan, tj. uslijedila je potpuna reepitelizacija defekata sluznice i uspostavljena je normalna funkcija jednjaka.

Rasprava

U ovom radu prikazali smo dvoje bolesnika s vrijedovima jednjaka prouzročenim doksiciklinom (VJPD). U bolesničkoj populaciji koja dolazi na pretragu u našu endoskopsku jedinicu OJPL se registrira vrlo rijetko: ovo su jedina dva slučaja zabilježena tijekom zadnjih godinu dana. S druge strane, postoji jasan trend općeg povećanja potrošnje lijekova te valja očekivati da se i ova patologija učestalije susreće (prepoznaje) u endoskopskom laboratoriju. Uočivši stanovitu opreznost koja proizlazi iz prethodna dva opažanja, pregledali smo relevantne radove u svezi s VJPD objavljene tijekom prethodnih 20 godina te iznosimo klinička i farmakološka saznanja o ovoj temi.

Nema preciznih podataka o incidenciji OJPL. U literaturi je do sada ukupno objavljeno oko 1000 slučajeva ove nuspojave, od čega se oko 25% odnosi na doksiciklin.[1–4] Prema podacima Baze nuspojava Svjetske zdravstvene organizacije koja obuhvaća 60 zemalja, u razdoblju od 1967. do 2003. godine prijavljena su 352 slučaja sumnje na ozljede jednjaka uzrokovane doksiciklinom.[4] Za procijenjenu ukupnu incidenciju ove nuspojave od 4/100 000 kojom su obuhvaćeni svi inkriminirani lijekovi većina autora smatra da podcjenjuje stvarno stanje.[2,3,6] Potrošnja lijekova je u stalnom porastu, a svi slučajevi OJPL-a ne bivaju prepoznati niti se prijavljuju. Kod dijela bolesnika simptomi su blagi ili se pripisuju pridruženoj bolesti, primjerice gastroezofagealnoj refluksnoj bolesti (GERB-u) i stoga ovaj entitet često ostaje neprepoznat. Ne postoje jasni podaci ni o incidenciji ove patologije u endoskopskim laboratorijima, a prema malobrojnim studijama, kod bolesnika kod kojih se posumnja na ovu nuspojavu endoskopska pretraga u visokom postotku potvrđuje kliničku sumnju.[7] Međutim, nije posve jasno u kolikom broju slučajeva patologija koja je uočena u jednjaku bude stvarno prepoznata kao OJPL, a koliko često se pripisuje nekoj drugoj bolesti odnosno stanju (primjerice GERB-u). Prema objavljenim podacima u malobrojnim studijama može se pretpostaviti da postoje i razlike u kliničkoj i endoskopskoj incidenciji OJPL-a između različitih geografskih regija. Primjerice, u studiji Al-Mofarreha i Al Molfeha iz Saudijske Arabije tijekom 9-godišnjeg razdoblja u endoskopskoj jedinici njihove privatne poliklinike zabilježeno je ukupno 36 slučajeva OJPL-a, u prosjeku 4 bolesnika na godinu.[3] U navedenoj studiji nisu navedeni podaci o ukupnom broju EGD-a učinjenih tijekom promatranoga devetogodišnjeg razdoblja. S druge strane, u endoskopskoj jedinici Zavoda za gastroenterologiju Kliničke bolnice »Dubrava« kojoj gravitira populacija od oko 250 000 ljudi, godišnje se učini do 7500 EGD i dvoje prikazanih bolesnika jedina su dva slučaja vrijedova jednjaka prouzročenih lijekovima tijekom zadnjih godinu dana. Iz svega navedenoga valja pretpostaviti da u različitim populacijama i područjima postoje razlike u općoj incidenciji OJPL-a, kao i razlike u svezi s upućivanjem bolesnika na endoskopsku pretragu. Bez egzaktnih podataka i istraživanja teško je ponuditi objašnjenja za razlike koje se naslućuju, no moguće je da su one uvjetovane razlikama u učestalosti i individualnom načinu primjene inkriminiranog lijeka.

Niz čimbenika može povećati rizik od oštećenja sluznice jednjaka, od kojih su neki očiti u opisana dva slučaja. Oni se mogu podijeliti na čimbenike vezane uz svojstva lijeka, kao što su oblik i fizikalno-kemijske značajke lijeka te na čimbenike vezane uz bolesnika, kao što su način uzimanja lijeka i pridružena stanja ili bolesti koje olakšavaju nastanak oštećenja jednjaka.

Kapsule se lakše od tableta zadržavaju u lumenu jednjaka te je i rizik od oštećenja sluznice veći.[1–6,9,10] Klinička i eksperimentalna istraživanja pokazala su da se doksiciklin uzet u obliku kapsula tri puta duže zadržava u jednjaku u odnosu na isti lijek uzet u obliku tableta.[5] U oba opisana slučaja doksiciklin je uzet u obliku kapsula. Ovalne tablete gutaju se lakše od okruglih te je i rizik od nuspojava manji.[1–3,6] Doksiciklin otopljen u slini je kiseo (pH 1,6–3,2) i može prouzročiti izravno korozivno oštećenje sluznice jednjaka.[1] Stanja koja snizuju intraluminalni pH u jednjaku, primjerice GERB, smanjuju disocijaciju molekula doksiciklina i time pogoduju njegovoj povećanoj penetraciji u sluznicu jednjaka olakšavajući na taj način njegov korozivni učinak.[1,14]

Uzimanje lijeka bez tekućine pogoduje njegovu zadržavanju u jednjaku i razvoju oštećenja sluznice.[1,8–10,13] Sličan učinak ima i uzimanje lijeka neposredno prije spavanja jer se u ležećem položaju gubi djelovanje gravitacije i smanjuje se izlučivanje sline. Osim toga, za vrijeme spavanja smanjuje se učestalost gutanja čime se smanjuje i frekvencija peristaltičkih valova.[1,11] Suženja jednjaka uzrokovana strikturama, tumorima ili povećanim lijevim atrijem pogoduju zadržavanju lijeka u jednjaku. Sličan učinak imaju i poremećaji motorike kao što je ahalazija.[1,9,10,12,14] U starijoj životnoj dobi smanjuje se izlučivanje sline i slabi peristaltika jednjaka te je i rizik od nuspojava veći.[1,3,8,12–14] Međutim, u većini slučajeva ipak nema pridruženih stanja koja bi mogla pogodovati nastanku OJPL-a[8,17,18] iz čega proizlazi da je rizik od nastanka ove nuspojave ponajprije funkcija fizikalno-kemijskih značajki primijenjenog lijeka i načina njegova uzimanja.

Oštećenje sluznice jednjaka najčešće nastaje u razini aorte i iznad donjeg ezofagealnog sfinktera gdje je jednjak fiziološki sužen.[7,8] OJPL se najčešće očituje u obliku upalnih promjena ili plitkih ulkusa.[3,6–8] Međutim, ponekad mogu nastati duboki ulkusi s perforacijom jednjaka i medijastinitisom ili krvarenjem iz velikih krvnih žila. Stoga, klinička prezentacija bolesti ovisi o stupnju inicijalnog oštećenja i postojećim komplikacijama. Najčešće je prisutna odinofagija te retrosternalna bol[2,3,5–8,14–17] koja može stvarati diferencijalnodijagnostičke probleme prema ostalim uzrocima boli u prsnom košu. U potonjem slučaju EKG, rendgenogram srca i pluća te endoskopski pregled gornjeg segmenta probavne cijevi razrješavaju dvojbu. Rijetko se bilježi štucavica,[15] a ovisno o pridruženim komplikacijama postoje za njih karakteristični simptomi i znakovi. Disfagija se također rijetko javlja i obično je posljedica razvitka striktura jednjaka. Izostavljanjem inkriminiranog lijeka, u nekompliciranim slučajevima brzo dolazi do olakšanja simptoma sve do njihova potpunog nestanka, što se kod većine bolesnika događa unutar tjedan dana.[3] Međutim, opisani su i slučajevi protrahiranog tijeka bolesti s trajanjem simptoma do 6 tjedana.[16] Cijeljenjem ulkusa mogu nastati fibrozne strikture.[4]

Za sada nema definitivnog stava o načinu liječenja oštećenja sluznice jednjaka uzrokovanog lijekovima. Svi se autori slažu da bi prva mjera trebala biti prestanak uzimanja uzročnog lijeka. Nema međutim dokaza da je uzimanje antacida, H_2-blokatora i blokatora protonske crpke učinkovito u liječenju bolesnika bez GERB-a (koji inače može dovesti do pogoršanja OJPL-a).[3,6,8,12] Prema podacima iz literature jedino bi primjena sukralfata mogla biti učinkovita.[2,3] U slučaju perforacije jednjaka ili intenzivnijeg krvarenja potreban je hitan kirurški, odnosno endoskopski zahvat, a razvoj fibroznih striktura zahtijevat će dilataciju jednjaka.[6]

Poznavanje ovih nuspojava važno je jer se određenim mjerama one mogu učinkovito spriječiti. Da bi se spriječilo oštećenje sluznice jednjaka, lijek se mora uzeti s dovoljnom količinom tekućine (barem 100 ml) jer sama peristaltika može biti nedovoljna za njegov transport kroz jednjak.[1,9,10,13] Uzimanje lijeka treba izbjegavati najmanje 5–10 minuta prije lijeganja.[1,9,14] Alkohol ometa motoriku jednjaka pa se ne smije uzimati s lijekovima. U bolesnika s povećanim rizikom od oštećenja sluznice jednjaka potrebno je izbjegavati primjenu potencijalno opasnih lijekova u obliku kapsula, a kada je moguće, lijek treba primijeniti u obliku otopine.[1,10]

Zaključno, u slučaju pojave boli u prsima i bolnog gutanja kod osobe koja uzima doksiciklin, treba diferencijalnodijagnostički pomisliti i na OJPL te bolesnika uputiti na hitan endoskopski pregled jednjaka koji će u visokom postotku potvrditi kliničku sumnju i time omogućiti ispravan terapijski pristup.

LITERATURA

1. *O'Neill JL, Remington TL.* Drug-Induced Esophageal Injury and Dysphagia. Ann Pharmacother 2003;37:1675–83.
2. *Kikendall JW.* Pill esophagitis. J Clin Gastroenterol 1999;28:298–305.
3. *Al-Mofarreh MA, Al Molfeh AA.* Esophageal ulceration complicating doxycycline therapy. W J Gastroenterol 2003;9(3): 609–11.
4. Anonimno. Doxycycline and esophagitis. http://www.hsa.gov.sg/cda/safetyalerts, 15 Mar 2004.
5. *Carlborg B, Densert O, Lindquist C.* Tetracycline-induced esophageal ulcers. A clinical and experimental study. Laryngoscope 1983;93:184–7.
6. *Jaspersen D.* Drug-induced oesophageal disorders: pathogenesis, incidence, prevention and management. Drug Saf 2000;22(3):237–49.
7. *Kikendall JW, Friedman AC, Oyewole MA, Fleischer D, Johnson LF.* Pill-induced esophageal injury: case reports and review of the medical literature. Dig Dis Sci 1983;28:174–82.
8. *Boyce HW.* Drug-induced esophageal damage: diseases of medical progress. Gastroint Endosc 1998;47(6):547–50.
9. *Hey H, Jorgensen F, Sorensen K, Hasselbach H, Wamberg T.* Oesophageal transit of six commonly used tablets and capsules. Br Med J 1982; 285:1717–19.
10. *Bailey RT, Bonavina L, McChasney L, Spires KJ, Muilenburg MI, McGill JE, DeMeester TR.* Factors influencing the transport of a gelatin capsule in the esophagus. Drug Intell Clin Pharm 1987;21:282–5.
11. *Akbayir N, Alkim C, Erdem L, Sakiz D, Sokmen HM.* A case report of doxycycline induced esophageal and gastric ulcer. Turk J Gastroenterol 2002;13(4):232–5.
12. *Kikendall JW, Johnson LF.* Pill-Induced Esophageal Injury. U: Castell DO, ur. The Esophagus. New York: Little, Brown and Company; 1995, str. 619–33.
13. *Ali Maeed Al-Shehri.* Dysphagia as a Drug Side Effect. Internet J Otorhinolaryngol 2003;1(2).
14. *Morris TJ, Davis TP.* Doxycycline-Induced Esophageal Ulceration in the U.S. Military Service. Mil Med 2000;165(4):316–9.
15. *Tzianetas I, Habal F, Keystone JS.* Short report: Severe Hiccups secondary to doxycycline induced esophagitis during treatment of malaria. Am J Trop Med Hyg 1996;54:203–4.
16. *Tankurt IE, Akbaylar H, Yenicerioglu Y, Simsek I, Gonen O.* Severe long lasting symptoms from doxycycline-induced esophageal injury. Endoscopy 1995;27:626.
17. *Bachinski M, Kikendall JW.* Pill-induced and corrosive injury of the esophagus. U: McNally, ur. GI secrets. Philadelphia: Hanley & Bellfus; 2001, str. 37–47.
18. *Kikendall JW.* Pill-induced esophageal injury. Gastroenterol Clin North Am 1991;20:835–46.