

НПВП-АССОЦИИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Е.В.Щербатых, А.Н. Калягин, А.В. Щербатых

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Горяев, кафедра факультетской хирургии, зав. – д.м.н., проф. А.В. Щербатых; МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл.врач – Л.А. Павлюк)

Резюме. Представлен обзор литературных и собственных данных по проблеме поражения органов пищеварения нестероидными противовоспалительными препаратами.**Ключевые слова:** НПВП, осложнения, НПВП-гастропатия, НПВП-энтеропатия, НПВП-гепатопатия.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к категории наиболее широко употребляемых лекарственных средств, что связано с их многообразным действием. Они оказывают анальгетический, антипиретический, противовоспалительный эффекты и имеют дезагрегантное действие (аспирин). Широкая эффективность позволяет применять эти лекарственные средства в различных сферах клинической медицины – в неврологии, хирургии, анестезиологии, онкологии, кардиологии (низкие дозы аспирина) и, прежде всего, в ревматологии. Число ревматологических заболеваний в последнее время имеет тенденцию к увеличению, они становятся одной из глобальных проблем медицины, не случайно период с 2001 по 2010 гг. провозглашён ВОЗ «Декадой костей и суставов». Задачами декады является профилактика роста костно-суставной патологии, разработка эффективных мероприятий по эффективному и безопасному лечению ревматологических заболеваний, оценка и улучшение качества жизни пациентов [4].

По данным мировой статистики ежегодно НПВП препараты принимает ок. 300 млн. человек [15-17]. Однако прогнозируется увеличение этого числа, что, как уже было сказано, обусловлено ростом количества больных ревматологического профиля. По данным Государственных статистических отчётов только за последние 10 лет в России число больных возросло на 3,5 млн. человек [16]. Из числа потребителей НПВП 60% – это лица пожилого и старческого возраста, имеющие полиморбидный фон и высокую частоту осложнений лекарственной терапии [8,10,12,17,27,28,32]. Велика доля и лиц, использующих анальгетики без назначения врача, она составляет ок. 2/3 всех потребителей НПВП [15]. Учитывая самостоятельный приём больными этой категории лекарств контроль за их применением практически отсутствует. Безрецептурное применение в современной медицине является своего рода синонимом бесконтрольности и осложнений от неправильной терапии.

Основным патогенетическим механизмом действия НПВП является ингибирование ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты – циклооксигеназы (ЦОГ), ответственной за синтез жизненно необходимых и провоспалительных субстанций. В настоящее время выделяется как минимум 3 изоформы этого фермента: 1) конституциональная ЦОГ-1, ответственная за гомеостаз в здоровом организме, 2) провоспалительная ЦОГ-2, важная для выработки цитокинов, участвующих в различных фазах воспаления, 3) мозговая, ЦОГ-3, роль которой до конца ещё не ясна. Учитывая это, была разработана рабочая классификация НПВП, основанная на действии препаратов на ту или иную форму ЦОГ, а также на другой фермент метаболизма арахидоновой кислоты – липоксигеназу (ЛОГ):

1. Селективные ингибиторы ЦОГ-1 – низкие дозы аспирина.
2. Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 – большинство известных НПВП:
- 2.1. Производные антраиловой кислоты (фенаматы);
- 2.2. Производные арилалкановых кислот (арилуксу-

ной, арилпропионовой, гетероарилуксусной, индолуксусной) – диклофенак натрия (вольтарен) или калия (раптен рапид), ацеклофенак (аэртал), ибупрофен, кетопрофен, индометацин;

2.3. Производные эноликовой кислоты (пиразолидин-дионы, оксикамы) – фенилбутазон, пироксикам;

2.4. Некислотные производные – проквизон, эпизарон, колхицин;

2.5. Комбинированные препараты – артротек (мезопрогестол и диклофенак натрия).

3. Преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 – мелоксикам (мовалис, артрозан), этодолак, набуметон, нимесулид (найз, нимесил).

4. Специфические ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) – целекоксиб (целебрекс), рофекоксиб (виокс), вальдекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб.

5. Ингибиторы ЦОГ-2 и липоксигеназы – ликофелон.

6. Ингибиторы ЦОГ-3 – ацетоминифен.

Большинство известных на сегодняшний день НПВП обладают побочными действиями, преимущественно это свойство касается неселективных препаратов. В целом термин побочные действия лекарственных веществ по определению ВОЗ (1973) трактуется как вредные, нежелательные действия, наблюдаемые при обычно применяемых дозах [12]. По имеющимся данным перечень побочных действий НПВП довольно широк [5-9,22,37] (табл. 1).

Таблица 1. Побочные эффекты НПВП.

1. Побочные действия на органы пищеварения: НПВС-гастропатия, эзофагопатия, энтеропатия, колопатия, гепатопатия, функциональная диспепсия.
2. Кардиологические: артериальная гипертензия, прогрессирование хронической сердечной недостаточности, периферические отёки.
3. Почечные: снижение клубочковой фильтрации, интерстициальный нефрит.
4. Тромбоцитарные: нарушения агрегации, повышение риска кровотечений.
5. Бронхолёгочные: аспиринная бронхиальная астма.
6. Костно-суставные: дегенеративное действие на хрящ, прогрессирование остеопороза.
7. Неврологические: нарушение функций ЦНС, включая забывчивость, неспособность сосредоточиться, бессонницу, паранойю и депрессию.

НПВП-гастропатии. Наиболее широкую известность среди врачей различных специальностей получили НПВП-гастропатии [6,8,9,12,15,17,20,21, 24,31], также называемые в литературе поражением желудка на фоне приёма НПВП, НПВП-индуцированные гастриты, лекарственные язвы и т.д., это осложнение в историческом плане было описано первым для группы НПВП С. Binz в 1891 году [24], а затем подтверждено А.Н. Douthwaite и Г.А.М. Lintott в 1938 г. При этом другие осложнения долгое время замалчивались, оставались лишь строчкой в аннотациях. Важное значение в группе побочных эф-

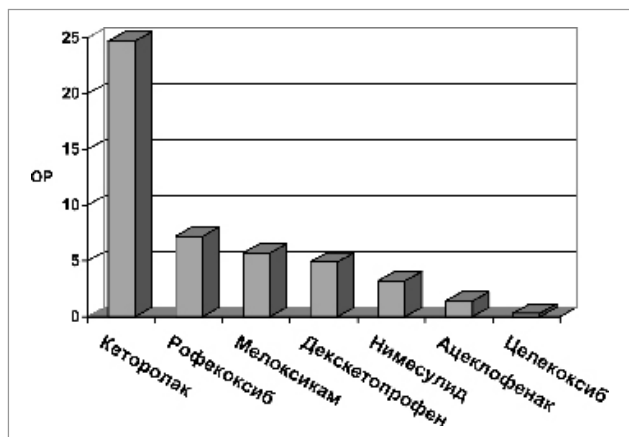
фектов имеют поражения кишечника, которые традиционно именуются НПВП-энтеропатиями и колопатиями [7,10,11,13,14].

НПВП-гастропатии и связанные с ним кровотечения имеют следующие факторы риска возникновения: 1) немодифицируемые: возраст старше 65-70 лет, наличие язвенных поражений в анамнезе (особенно осложнённых), наличие серьёзных сопутствующих заболеваний (хроническая сердечная, почечная или печёночная недостаточности, сахарный диабет и др.), 2) модифицируемые: курение, алкоголь, сочетанный приём пероральных ГКС и антикоагулянтов, длительное использование НПВП в максимальных дозах, инфекция *H. pylori* [27-29]. Каждый фактор риска может быть оценен количественно: язвенный анамнез (относительный риск – $RR=13,5$), употребление нескольких НПВП (включая аспирин) ($RR=9,0$), приём высоких доз НПВП ($RR=7,0$), приём антикоагулянтов ($RR=6,4$), возраст старше 70 лет ($RR=5,6$), приём глюкокортико-стероидов ($RR=2,2$).

Суммируя общие патогенетические механизмы повреждающего действия НПВП на слизистую оболочку органов пищеварения необходимо выделить: 1) основной путь – блокирование выработки простагландинов E_2 и I_2 (через ЦОГ-1); 2) путь вследствие основного и прочие механизмы: уменьшение выработки желудочной слизи и бикарбонатов, снижение кровотока в слизистой оболочке желудка, уменьшение агрегации тромбоцитов, увеличение выработки соляной кислоты и пепсиногена, повышение образования свободных радикалов и снижение образования глутатиона, стимуляция хемотаксиса нейтрофилов, увеличение содержания фактора некроза опухолей, увеличение синтеза токсичных для желудочной слизистой лейкотриенов B_4 , изменение внутриклеточного содержания кальция, разобщение окислительного фосфорилирования, аспирин (единственный из НПВП) ингибирует синтез NO, что вызывает нарушение кровообращения и прилипание лейкоцитов к сосудистому эндотелию в слизистой оболочке желудка, стимуляция апоптоза эпителиальных клеток, локальное повреждение слизистой оболочки желудка (как следствие вышеперечисленных причин) [7].

Важно отметить ключевые клинические черты НПВП-гастропатии: малосимптомность или бессимптомность клиники у 58-81% больных и частый дебют с осложнения – кровотечения [23]. В то же время среди больных принимающих НПВП в 1,5-2,0 раза чаще встречаются диспепсические симптомы: несварение, боли в животе, изжога и запоры, немного увеличена частота диареи [37]. Наименьшую гастротоксичность имеют селективные НПВП (коксибы) (рис. 1). По данным I.M. Modlin и соавт.

Рисунок 1. Результаты мета-анализа J.R. Laporte (2004) по частоте возникновения кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приёма различных НПВС (n=4309).



для НПВП-индуцированного поражения желудочно-кишечного тракта наиболее типична локализация язвенных дефектов в желудке, редким феноменом является появление их в двенадцатиперстной кишке [2]. В связи с этим

важна дифференциальная диагностика НПВП-гастропатии с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (табл. 2).

Таблица 2. Дифференциальный диагноз НПВП-гастропатии.

Признаки	НПВП-гастропатия	Язвенная болезнь желудка	Язвенная болезнь ДПК
Возраст	Чаще пожилой (после 50-60 лет)	Старше 40 лет	До 40 лет
Пол	Преобладают женщины (?)	Оба пола	Преобладают мужчины
Боль	Связь с приёмом пищи зависит от локализации, у 50% - отсутствует	Сразу после еды	Ночная голодная
Эндоскопия	Эрозии и язвы на фоне неизменной слизистой оболочки или поверхностного гастрита; у пожилых часто на фоне атрофии слизистой.	Хронический антральный или пангастрит, возможна умеренная атрофия в фундальном отделе	Хронический антральный или пангастрит, атрофии в фундальном отделе нет
Локализация процесса	Чаще в желудке	Желудок	Двенадцатиперстная кишка

Долгое время широко дискутировался вопрос классификационного деления этой категории осложнений [13]. В 2002 г. в результате анализа данных исследования, в котором принимали участие 2623 больных ревматологического профиля, нами был предложен оригинальный вариант рабочей классификации НПВП-гастропатий, который показал на практике правомочность такой градации [6].

1. По этиологическому фактору (указывается препарат).
2. По локализации процесса: желудок, двенадцатиперстная кишка.
3. По морфологическому варианту: эрозии, язвы.
4. По размеру эрозивного или язвенного дефекта (размер в см).
5. По наличию осложнений (с датой): кровотечение, пенетрация, перфорация, реактивный панкреатит и др.
6. По ассоциации с *H. pylori*: ассоциированная, неассоциированная.

Достоинством представленной классификации является учёт этиологического фактора, что позволяет активно проводить профилактику. Не секрет, что при однократно возникшей гастропатии возможны её рецидивы, связанные с повышенной чувствительностью организма больного к препаратам данной группы. В практической же деятельности широко встречается подход, при котором больной ничего не подозревая, получает опасный препарат от другого врача. Указание в амбулаторной карте, истории болезни этиологического диагноза позволит избежать столь грубых ошибок, стоящих, подчас жизни больному. При формулировке диагноза должна обязательно указываться морфология и локализация поражений, это позволяет верифицировать диагноз. Так, по мнению Л.И. Аруина и соавт. для НПВП-гастропатии характерно наличие острой язвы на фоне не изменённой слизистой оболочки [1]. Указание размеров позволяет оценивать динамику заживления язвы, эффективность терапии. Представленная рабочая классификация даёт возможность использования в рамках МКБ-10.

Лечение НПВП-гастропатии включает отмену причинного НПВП, назначение диеты №1. К лекарственным препаратам, которые показали наибольшую эффективность для лечения и профилактики НПВП-гастропатии относятся ингибиторы протонной помпы, доказательные данные среди представителей данной группы имеются по применению омепразола и эзомепразола, оба эти препарата назначаются в дозе 20 мг 2 раза в день. Позитивную роль могут сыграть и блокаторы H_2 -рецепторов гистамина.

НПВП-энтеропатия и колопатия – это поражения кишечника в виде кишечного кровотечения, нарушения

функции подвздошной кишки, потери белка и синдрома мальабсорбции, возникающие при приёме НПВП [7]. При длительном приёме НПВП бессимптомная энтеропатия отмечается у 60-70% больных (I. Bjarnason et al., 1993), колопатии встречаются несколько реже.

Клинические проявления поражения тонкого кишечника НПВП укладываются в синдром мальабсорбции. В результате нарушения всасывания железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты у больных возникает анемия. Белковая недостаточность проявляется похуданием, отёками, нарушением роста. Нарушение усвоения жира – эпизодами жидкого стула (стеаторея), углеводов – вздутием живота. Дефицит кальция способствует развитию остеопороза, костных переломов, тетании, болей в костях, витамина К – кровоточивости, витаминов группы В – появлению полинейропатии, формированию язвочек в ротовой полости, пеллагры с поражением кожи, цинка и жирных кислот – выпадению волос, жёлчных кислот – водянистой диарее, камнеобразованию в жёлчном пузыре. Безусловно, клиника может разниться у разных больных и наиболее ярко те или иные признаки будут проявляться в тех случаях, когда для этого уже «готова почва». Например, перед началом приёма НПВП у пациентки была железодефицитная анемия, обильные менструальные кровотечения, это будет способствовать быстрому прогрессированию анемии [7].

Ряд клинических признаков ревматологических заболеваний, так называемые, системные или внесуставные проявления, имеют очень сходную картину с симптомами мальабсорбции. Например, анемия и похудание могут быть следствием приёма НПВП, а не прогрессирования ревматоидного артрита, наиболее это характерно в ситуациях когда нет признаков увеличения клинко-лабораторной активности основного заболевания. Таким образом, в ряде случаев врачу крайне важно разобраться, действительно ли имеющиеся у больного симптомы свойственны его заболеванию или являются характерными чертами осложнений медикаментозной терапии [7].

Особенностью проявлений НПВП-энтеропатии являются кишечные кровотечения, которые возникают внезапно и не имеют характерной клиники. В структуре желудочно-кишечных осложнений от приёма НПВП кишечные кровотечения составляют 3,7% [18]. Считается, что риск возникновения кишечных кровотечений достаточно высок как при краткосрочном, так и при длительном приеме НПВП. Имеются данные указывающие, что именно длительностью приема в наибольшей степени обусловлена основная большинства НПВП. Продолжительное ретроспективное наблюдение с участием 4524 пациентов (J.N. Kurata, D.E. Abbe, 1984), продемонстрировало, что ежедневное использование аспирина в высокой дозе 1000 мг в целях профилактики инфаркта миокарда на протяжении 4 лет повышает риск появления неспецифического язвенного поражения желудочно-кишечного тракта в 10,7 раза по сравнению с группой не принимавших аспирин [22]. При этом надо учитывать, что и минимальные дозы салицилатов могут быть достаточно опасны. Наиболее часто при приёме НПВП отмечается поражение конечной части подвздошной кишки с развитием язв и стриктур [1].

НПВП-колопатии встречаются относительно редко и характеризуются язвообразованием в кишечнике и риском кровотечений. При эндоскопическом исследовании язвы возникают чаще на фоне неизменённой кишечной стенки. Учитывая применение НПВП в виде ректальных свечей, отмечается местное поражающее действие НПВП на слизистую оболочку прямой кишки и заднего прохода, что также проявляется формированием язв и кровотечений. Возникают дифференциально-диагностические трудности с неспецифическим язвенным колитом, но наличие связи появления язв и кровавистых выделений с приёмом НПВП, а также регресс симптомов на фоне отмены препаратов говорит в пользу именно лекарственного происхождения этих изменений [7].

Довольно часто возникают ситуации, когда необходимо проводить дифференциальную диагностику НПВП-поражения кишечника с другими нозологическими формами. К числу таких заболеваний необходимо отнести неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, глютеновую энтеропатию, болезнь Уиппла, ишемическую болезнь кишечника, туберкулёз и амиллоидоз кишечника, аллергическое поражение и лимфому кишечника. Для того чтобы отличить НПВП-энтеро- и колопатию от внесуставных проявлений ревматологических заболеваний, а также от других патологических состояний кишечника можно использовать следующие маркёры:

- Факт приёма НПВП;
- Развитие на фоне приёма НПВП расстройств стула, метеоризма, урчания и/или болей в животе (в анамнезе их никогда не было или они носили крайне редкий транзиторный характер при существенных погрешностях в диете);
- Возникновение кровотечений из кишечника;
- Изменения копрограммы в виде стеатореи, появления непереваренной клетчатки и мышечных волокон;
- Обнаружение при рентгенологическом и/или эндоскопическом исследовании язв и стриктур кишечника;
- Достаточно быстрый регресс симптомов на фоне отмены НПВП.

Безусловно, эти признаки носят рекомендательный характер и часто позволяют выставить больному диагноз только при динамическом анализе конкретной клинической ситуации. Хотя в большинстве случаев они дают возможность чётко определиться с фактом НПВП-поражения кишечника и тогда возникает следующая проблема: «Каким образом сформулировать диагноз?» Необходимо использовать действующую (МКБ-10) [13]. В ней выделяется:

- К 52.2 Токсический гастроэнтерит и колит.
- К 62.5 Кровотечения из заднего прохода и прямой кишки.
- К 62.6 Язва заднего прохода и прямой кишки.
- К 63.3 Язва кишечника.
- К 90.8 Нарушения всасывания в кишечнике
- К 92.2 Желудочно-кишечное кровотечение (кроме кровотечений из заднего прохода, кровотечений из язвы желудка и двенадцатиперстной кишки).

Для уточнения происхождения этих изменений может быть применена кодировка класса внешних причин (обязательно используется, чтобы точно указать группу лекарственных препаратов, оказавших побочное действие):

- Y 45.1 Салицилаты (аспирин).
- Y 45.2 Производные пропионовой кислоты (ибупрофен, кетопрофен, напроксен и т.д.).
- Y 45.3 Другие НПВП.

Таким образом, диагноз выставленный пациенту должен включать основную нозологическую форму, вариант поражения Кишечника (энтеро- или колопатия) и её клинические проявления (мальабсорбция, кровотечение, образование стриктур и т.д.). Можно предложить следующий пример формулировки диагноза: Ревматоидный артрит: полиартрит 3 стадии, активность 2 степени. Функциональная недостаточность 2 ст. НПВП-энтеропатия, на фоне приёма диклофенака натрия: нарушение всасывания в кишечнике (вторичная В₁₂-дефицитная анемия лёгкой степени, похудание).

Факт установления диагноза НПВП-поражения кишечника требует от врача знания лечебной тактики при этом заболевании. Прежде всего, необходимо отменить НПВП или заменить его, в случае невозможности полной отмены, на низкие дозы ЦОГ-2-селективного препарата. Назначается диета №4, в дальнейшем осуществляется постепенный переход на более полноценные диеты 4б и 4в, а при выраженном синдроме мальабсорбции даже на диету №11, характеризующуюся повышенным содержанием в рационе витаминов и питательных веществ.

Медикаментозная терапия должна быть направлена на устранение витаминного и электролитного дефицита, улучшение переваривания в кишечнике, стабилизацию мембран эпителиальных клеток слизистой оболочки, уменьшения пропульсивной моторики кишечника.

С целью ликвидации электролитных и витаминных нарушений используют внутривенное введение электролитных растворов: панангина, глюконата кальция; витаминотерапия (группы В, никотиновая и фолиевая кислоты, А, D, E, К). Для улучшения кишечного пищеварения – ферментные препараты. С целью стабилизации мембран эпителиоцитов назначаются эссенциальные фосфолипиды (эссенциале Н). Для замедления пропульсивной функции кишечника – лоперамид.

Важная роль придаётся использованию вяжущих и обволакивающих препаратов с цитопротекторным эффектом – основной нитрат висмута, белая глина. Совершенно особое место в этом ряду занимает препарат смекта, который может способствовать заживлению язвенных дефектов слизистой оболочки поражённой кишки, а также способствует восстановлению нормальной функции поражённых энтероцитов, что реализуется в результате связывания препарата с гликопротеидами пристеночной слизи и усиления сопротивляемости слизистого барьера агрессивным факторам. Препарат используется по 1 порошку 3 раза в день.

Кроме того, могут использоваться и травы – ромашка, мята, зверобой, шалфей, ягоды черники, черёмухи, ольховые шишки.

Тактика при кишечном кровотечении должна отличаться быстротой и эффективностью. Она включает использование консервативных методов терапии при небольших кровотечениях или хирургических и паранеургических методов при выраженных и быстрых кровопотерях. Независимо от избранной тактики необходимо, прежде всего, отменить НПВП и восполнить дефицит ОЦК. При консервативном ведении больного используют аскорбиновую кислоту, глюконат кальция, викасол, аминокислотную кислоту, этамзилат. При их неэффективности применяют лечебную эндоскопию с орошением язвенных дефектов раствором феракрила или других гемостатиков [7].

С целью профилактики НПВП-поражений кишечника правильным будет использовать селективные НПВП (коксибы), т.к. они достоверно уменьшают риски образования язв, стриктур и развития кровотечений по данным многочисленных исследований [26,32-33].

НПВП-гепатопатия – это вариант лекарственного поражения печени с развитием гепатоцеллюлярного и/или холестатического синдромов на фоне приёма НПВП при исключении других возможных заболеваний (табл. 3).

Таблица 3. Варианты лекарственного поражения печени (на примере НПВП).

Признак	Тип поражения печени		
	Гепатоцеллюлярный	Смешанный (холестаз + гепатит)	Холестатический
АлАТ	Больше 2	Больше 2	Норма
ЩФ	Норма	Больше 2	Больше 2
Соотношение АлАТ/ЩФ	Высокое (больше 5)	2-5	Низкое (меньше 2)
Наступление положительного эффекта после отмены	В течение 14 дней	В течение 28 дней	В течение 28 дней
Конкретные НПВП	Парацетамол Диклофенак Метотрексат Аспирин	Индометацин Ибупрофен Сулиндак Фенилбутазон Пироксикам	–

По данным Е.Л. Насонова и О.В. Лебедева (1991) в 1-4% случаев может наблюдаться бессимптомное умеренное повышение уровня печеночных ферментов [15-17]. По нашим данным 5,3±0,1% больных, госпитализиро-

ванных в ревматологическое отделение, имеет признаки явного или латентного НПВП-ассоциированного страдания печени. Это лица со средним возрастом 48,7±5,7 г. и преобладанием пожилых, сроком приёма НПВП 5,3±2,1 г. [19]. Среди факторов риска возникновения НПВП-гепатопатий можно назвать: пожилой возраст, полипрагмазию, зависимости (алкоголизм, наркоманию) [30], сочетанное применение нескольких НПВП (относительный риск для последнего фактора по нашим расчётам 1,4-2,0) [19].

Ключевые признаки, которые позволяют заподозрить НПВП-гепатопатию:

- Хронологическая связь возникновения заболевания с приёмом НПВП.

- Регресс симптомов на фоне отмены препаратов (в ряде случаев регресс наступает через 1-2 мес.).

- Рецидив проявлений после повторного назначения НПВП.

- Отсутствие других этиологических факторов (исследование на маркёры вирусных гепатитов, исключение объёмного процесса, заболеваний жёлчных путей, инфекционной интоксикации, сердечно-сосудистой недостаточности, глистных инвазий и т.д.).

Лечение больных с НПВП-гепатопатиями подразумевает, прежде всего, отмену причинного НПВП, назначение на короткий интервал времени постельного режима и диеты №5. Из лекарственных препаратов в первые дни после возникновения лекарственного осложнения можно рекомендовать применение адеметионина (гептрала), который способствует внутриклеточной реакции синтеза глутатиона, необходимой для восстановления повреждение печени. В дальнейшем рекомендуется долговременный приём (до 2-6 месяцев) эссенциальных фосфолипидов (эссенциале Н в дозе 2 капсулы 3 раза в день).

Современные рекомендации по применению НПВП. Данные многочисленных исследований указывают, что неселективные НПВП вызывают существенно большую вероятность образования язв и эрозий в желудочно-кишечном тракте. Сочетанное применение НПВП с ингибиторами протонной помпы позволяет уменьшать вероятность ulcerации, однако, в ряде случаев менее эффективно, чем использование ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов). Только использование коксибов позволяет защитить больного от язвенного поражения кишечника и развития в перспективе его стенозов [3]. Данные крупных мета-анализов показывают, что использование широко известного на российском рынке коксиба (целекоксиба) позволяет добиться наибольшей гастроэнтерологической безопасности в отношении возникновения кровотечений. В целом для мониторинга побочных эффектов нами, на основании собственного опыта и данных литературы предложена схема наблюдения [13,15,17,20,25] (табл. 4).

Таблица 4. Критерии контроля побочного действия НПВП.

1. Динамический расспрос: наличие мелены или крови в стуле, диспепсия, боли в животе, отёки, затруднение дыхания, уровень АД, изменения симптомов сердечной недостаточности по шкале В.Ю. Мареева.
2. Общеклиническое исследование: Общий анализ крови и мочи (1 раз в месяц); копрограмма (скрытая кровь, перевариваемость) (1 раз в 6 месяцев).
3. Биохимическое исследование крови: креатинин (при сочетанном приёме НПВС и ингибиторов АПФ 1 раз в 3 недели), билирубин, АлТ, АсТ, сывороточное железо, щелочная фосфатаза, ГГТП, электролиты (калий, натрий, магний, кальций), витамина В12, общий белок и его фракции (альбумины) (1 раз в 6 месяцев).
4. Эндоскопическое исследование: гастроскопия (1 раз в год; при наличии «язвенного анамнеза» - 1 раз в 6 месяцев, причём первый раз до начала приёма НПВП); при необходимости колоноскопия.
5. ЭКГ: не реже 1 раза в 3 месяца у пациентов с факторами риска.

Для проведения качественной профилактики НПВП-поражений на сегодня используются рекомендации Канадской консенсусной конференции «Доказательный подход к применению НПВП» [36], в соответствии с которыми:

1. Пациента необходимо проинформировать о рисках терапии.

2. НПВП и ЦОГ-2 ингибиторы превосходят по своей эффективности использование ацетаминофена (парацетамола). Локальное применение НПВП даёт наилучшие результаты при остеоартрозе коленных суставов.

3. ЦОГ-2 ингибиторы (коксибы) существенно уменьшают риск язвообразования в желудочно-кишечном тракте. Назначение неселективных НПВП у больных с факторами риска возможно только в сочетании с ингибиторами протонной помпы.

4. Начальная доза неселективных НПВП и коксибов определяется состоянием почечной функции и клиренсом креатинина у больных старше 65 лет или с полиморбидным фоном, наличием почечной недостаточности.

5. Больные страдающие артериальной гипертензией на фоне терапии НПВП или коксибами должны регулярно контролировать АД и корректировать дозу гипотензивных препаратов.

6. Рофекоксиб существенным образом увеличивает кардиоваскулярные риски, другие НПВП и коксибы имеют примерно одинаковую вероятность развития кардиоваскулярных осложнений, что нужно рассматривать как класс-эффект.

7. Пожилые больные имеют существенно большую вероятность возникновения гастроэнтерологических, почечных и кардиоваскулярных поражений на фоне приёма неселективных НПВП или коксибов.

8. С позиций фармакоэкономики применение коксибов у больных с гастроэнтерологическими рисками является более оправданным, чем сочетанное применение неселективных НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы. Однако в нашей стране это положение является оправданным не всегда в связи с распространённостью дешёвых дженериков НПВП и ингибиторов протонной помпы.

Для принятия тактических решений по выбору оптимального НПВП или коксиба, а также сочетанной терапии была рекомендована следующая схема (табл. 5).

Таблица 5. Схема применения НПВП в зависимости от наличия желудочно-кишечных факторов риска [36].

Приём аспирина	Наличие желудочно-кишечных факторов риска	
	Нет	Есть
Нет аспирина	Неселективные НПВП	Коксиб или неселективный НПВП и ингибитор протонной помпы
Есть аспирин	Коксиб + ингибитор протонной помпы или неселективный НПВП + ингибитор протонной помпы	Коксиб + ингибитор протонной помпы или неселективный НПВП + ингибитор протонной помпы

Таким образом, НПВП обладают широким спектром побочных действий на органы пищеварения, которые требуют профилактики, планового мониторинга для их раннего выявления и знания подходов к терапии.

ЛИТЕРАТУРА:

- Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исакова В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триал-Х, 1998. – 496 с.
- Баранская Е.К. Паркет в лечении язвенной болезни. // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – №5. – С. 26-33.

- Бельская Г.Н., Калыгин А.Н., Родиков М.В. «Farther analyses of COX-2 therapies – действие исследованию терапии ингибиторами циклооксигеназы-2». Франкфурт, Германия, 26-28 октября 2006 г. // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – Т. 66. №8. – С. 107-108.
- Брундтланд Г.Х. Открытие заседания научной группы ВОЗ по ущербу при мышечно-скелетных заболеваниях. // Научно-практическая ревматология. – 2001. – №1. – С. 5-7.
- Дыдыкина И.С., Муравьев Ю.В., Мамистова А.И. и др. Характер регистрируемых лекарственных побочных действий, возникших у больных в период лечения в клинике Института ревматологии РАМН. // Научно-практическая ревматология. – 2000. – №4. – С. 46.
- Калыгин А.Н. Классификация НПВП-гастропатий. // Материалы Восьмой Российской Гастроэнтерологической Недели, 18-21 ноября 2002 г. Москва. // Приложение №17 к Российскому журналу гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Том XII, №5. – С. 27.
- Калыгин А.Н. Поражения кишечника, вызванные применением нестероидных противовоспалительных препаратов. // Медицинские новости (Беларусь). – 2003. – №7. – С. 71-74.
- Калыгин А.Н. Поражения органов пищеварения нестероидными противовоспалительными препаратами: проблемы нозологической идентификации и терминологии. // III Геллеровские чтения. Приложение к журналу «Здравоохранение Дальнего Востока». – 2002. – №1. – С. 133-140.
- Калыгин А.Н., Горяев Ю.А., Тулицына Г.В. и др. НПВП-гастропатии среди ревматологических больных пожилого и старческого возраста. // Актуальные вопросы клинической геронтологии. – Иркутск, 2001. – С. 38-39.
- Лебедева В.В., Муравьев Ю.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и барьерная функция кишечника (предварительные данные). // Научно-практическая ревматология. – 2000. – №4. – С. 65.
- МакНелли П.Р. Секреты гастроэнтерологии. – М.: Бином – СПб.: Невский диалект, 2001. – 1023 с.
- Муравьев Ю.В. Безопасна ли терапия антиревматическими лекарственными средствами? // Избранные лекции по клинической ревматологии. / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бучука. – М.: Медицина, 2001. – С.225-232.
- Муравьев Ю.В. Как же отражать в диагнозе обнаруживаемые эндоскопически повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, возникшие в период применения нестероидных противовоспалительных препаратов? // Клиническая медицина. – 2000. – №11. – С.61-63.
- Муравьев Ю.В., Лебедева В.В. Побочные действия нестероидных противовоспалительных препаратов и кишечника. // Российский гастроэнтерологический журнал. – 2000. – №4. – С.
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). – М.: Анко, 2000. – 143 с.
- Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы. // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10. № 4. – С. 206-212.
- Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клинические рекомендации. / Е.Л. Насонов, Л.Б. Лазебник, Ю.Н. Беленков и др. – М.: Алмаз, 2006. – 88 с.
- Рассошанская С.И., Ребров А.П. Нестероидные противовоспалительные препараты и желудочно-кишечные кровотечения. // Научно-практическая ревматология. – 2001. – №3. – С. 96.
- Синдыхеева Н.Г., Калыгин А.Н., Шукина С.В. Частота встречаемости НПВП-ассоциированных поражений печени среди ревматологических больных. / Девятая Российская конференция «Гепатология сегодня» (Москва, 22-24 марта 2004 года). // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – №1. – Приложение №22. – С. 100.
- Сорока Н.Ф., Ягур В.Е. Ревматоидный артрит: проблемы диагностики и лечения. – Мн.: Беларусь, 2000. – 190 с.
- Тулицына Г.В., Калыгин А.Н., Злобина Т.И. НПВП-гастропатии у ревматологических больных. // Научно-практическая ревматология. – 2001. – №3. – С. 116.
- Шухов В.С. О нестероидных противовоспалительных препаратах. // Лечащий врач. – 2001. – №2. – С.
- Armstrong, Blower // Gut. – 1987. – Vol. 28. – P. 527-532.
- Binz C. Über wirkung der salicylsäure auf die gessermmutter. // Berl. Klin. Wschr. – 1893. – Bd. 30. – S. 85-87.
- Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2000 Update. // Arthritis & Rheumatism. – 2002. – Vol. 46. №2. – P. 328-346.
- Goldstein J., Eisen G., Lewis B., et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3. – P. 3-13.
- Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs – nice or necessary? // Rev Gastroenterol Dis. – 2004. – Vol. 4. – P. 33-41.
- Lanas A. Prevention and treatment of NSAID-induced gastrointestinal injury // Curr Treat Op-tions Gastroenterol. – 2006. – Vol. 9. – P. 147-156.
- National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. // Technology Appraisal Guidance. – 2001. – Vol. 27. – P. 1-14.
- Rabinovitz M., Van Thiel D.H. Hepatotoxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. // Am. J. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 87. – P. 1696.
- Roth S.H. Nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy. // Arch. Intern. Med. – 1986. – Vol. 146. №10. – P. 1075-1076.
- Shah A., Thjodleifsson B., Murray F., et al. Selective inhibition COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. // Gut. – 2001. – Vol. 48. – P. 339-346.
- Sigthorsson G., Crane R., Simon T., et al. COX-2 inhibition with rofecoxib does not increase intestinal permeability in healthy subjects: a double blind crossover study comparing rofecoxib with placebo and indomethacin. // Gut. – 2000. – Vol. 47. – P. 527-532.
- Singh G., et al. // Arch. Intern. Med. – 1996. – Vol. 156. – P. 1530-1536.
- Singh G. Recent consideration in nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy // Am J Med. – 1998. – Vol. 105. – P. 31-38.
- Tennenbaum H., Bombardier C., Davis P., Russel A.S. An Evidence-Based Approach to Prescribing Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Third Canadian Consensus Conference. // J. Rheum. – 2006. – Vol. 33. N1. – P. 140-157.
- Wallace J.L., Bak A., McKnight W., et al. Cyclooxygenase-1 contributes to inflammatory responses in rats and mice: implications for gastrointestinal toxicity. // Gastroenterology. – 1998.

NSAID-ASSOCIATED DISEASES OF DIGESTIVE ORGANS

E.V. Shcherbatykh, A.N. Kalyagin, A.V. Shcherbatykh
(Irkutsk State Medical University, Russia)

The review of literature and own data on a problem of the lesion of digestive organs with NSAID is presented in the article.