

НПВП-ГАСТРОПАТИЯ — СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

А.А. Клименко¹,
Л.П. Малярова²

¹Кафедра факультетской терапии
им. акад. А.И. Нестерова, ГОУ
ВПО РГМУ Росздрава, Москва,
²Эндоскопическое отделение,
Городская клиническая больница
№ 1 им. Н.И. Пирогова, Москва

Контакты: Алеся Александровна Клименко alexales@gcnet.ru

Ключевые слова: НПВП, гастропатия, желудочно-кишечное кровотечение

Key words: NSAIDs, gastropathy, gastrointestinal bleeding

НПВП-гастропатия — наиболее важный побочный эффект применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включающий широкий спектр клинических проявлений диспепсии, появление желудочных и дуоденальных эрозий/язв и их осложнений (кровотечений и перфораций) [1].

НПВП-гастропатия изучена достаточно подробно, известны основные звенья патогенеза, а возможности терапии и профилактики уточнены в серьезных клинических исследованиях, отвечающих требованиям медицины, основанной на доказательствах [2—4].

Основной механизм развития язв желудка и двенадцатиперстной кишки связан с обратимой ингибированием активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ), регулирующей синтез простагландинов (ПГ) — медиаторов воспаления, боли и лихорадки. В настоящее время уже хорошо известно, что ЦОГ преобразует арахидоновую кислоту в ПГГ₂, а затем в ПГН₂, который в свою очередь преобразуется в физиологически активные ПГ и тромбоксан. ЦОГ-1 определяется на довольно постоянном уровне в большинстве клеток, включая клетки слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и тромбоциты. В СО ЖКТ ЦОГ-1 играет важную физиологическую роль: ПГ, в частности ПГЕ₂, который является производным воздействия ЦОГ-1 на ПГН₂, предохраняет эпителиальный покров от изъязвления. Уровень ЦОГ-2 во многих клетках незначителен, но может резко нарастать на фоне воспаления под влиянием цитокинов, митогенов и эндотоксинов; ЦОГ-2 участвует в продукции ПГ, вовлеченных в процессы воспаления, митогенеза и клеточной пролиферации. Поскольку традиционные НПВП, включая аспирин, подавляют как ЦОГ-2, так и ЦОГ-1, они уменьшают синтез ПГ СО ЖКТ (способствуя изъязвлению) и образование тром-

боксана А₂ тромбоцитами (способствуя кровотечению). Снижение синтеза ПГ приводит к уменьшению синтеза слизи и бикарбонатов, являющихся основным барьером, защищающим СО желудка от агрессивных факторов желудочного сока. При приеме НПВП снижается уровень простаглинды и оксида азота, что неблагоприятно сказывается на кровообращении в подслизистой ЖКТ и создает дополнительный риск повреждения СО желудка и двенадцатиперстной кишки. Изменение баланса защитных и агрессивных сред желудка приводит к формированию язв и развитию осложнений: кровотечений, перфорации, пенетрации. Препараты этой группы обладают способностью в кислой желудочной среде непосредственно проникать в клетки СО, нарушая слизисто-бикарбонатный барьер и вызывая обратную диффузию ионов водорода, и оказывать прямое, «контактное» повреждающее действие на клетки покровного эпителия. Одним из основных моментов в патогенезе контактного действия НПВП может являться блокирование ферментных систем митохондрий эпителиоцитов, вызывающее нарушение процессов окислительного фосфорилирования и приводящее к развитию каскада некробиотических процессов в клетках. Это проявляется снижением устойчивости клеток СО к повреждающему действию кислоты и пепсина и уменьшению их регенераторного потенциала.

Многочисленные исследования показали, что частота развития НПВП-гастропатии повышается с возрастом [5, 6]. Лица старших возрастных групп принимают эти препараты в 4 раза чаще, чем молодые. Высокая токсичность НПВП у лиц пожилого возраста связана с сопутствующими заболеваниями и приемом лекарственных средств, увеличивающих риск побочных эффектов НПВП.

Хотя в общей популяции абсолютный риск тяжелых осложнений не столь велик и составля-



Язва луковицы двенадцатиперстной кишки
с видимым некровотокающим возвышающимся сосудом
(тип Forrest IIa)

ет 1—2% у пациентов, получающих НПВП в течение менее 3 мес, и 2—5% у пациентов, леченных НПВП в течение 1 года и более, широкое применение НПВП ставит НПВП-гастропатию в число актуальных проблем современной медицины [2—4, 7].

Пациенты с ревматическими заболеваниями, принимающие НПВП, в 2 раза чаще умирают от язвенных кровотечений, чем в общей популяции [8]. О важности этой проблемы позволяют судить результаты проспективного наблюдения более 11 000 пациентов с РА и остеоартрозом в США и Канаде, которые показали, что риск развития патологии ЖКТ, в том числе и желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), в 2,5—5,5 раза выше, чем в общей популяции, при этом абсолютный риск серьезных осложнений остается постоянным, а кумулятивный риск увеличивается [9]. Были выявлены следующие факторы риска серьезных осложнений НПВП-гастропатии: пожилой возраст, применение преднизолона, высокая доза НПВП, степень инвалидизации и наличие НПВП-гастропатии в анамнезе.

Это отражает актуальность обсуждения клинических проявлений тяжелых НПВП-индуцированных гастродуоденальных осложнений, а также необходимость более широкой информированности пациентов о возможных побочных действиях НПВП.

Описание случая

Больной Л., 59 лет, поступил в клинику 2-го хирургического отделения 1-й ГKB им. Н.И. Пиро-

горова 03.02.00 с диагнозом «ЖКК». При поступлении жаловался на тошноту, рвоту со сгустками крови, выраженную слабость, головокружение, черный жидкий стул.

Из анамнеза известно, что 2 мес назад до поступления в клинику у пациента выявлена остро возникшая язва желудка на фоне приема диклофенака в дозе 150 мг в сутки, проводилась терапия ранитидином 300 мг в сутки в течение 10 дней с последующей отменой. Через 3 нед проведена контрольная эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) — язва зарубцевалась. Ранее никогда язвенной болезнью не страдал. Диклофенак пациент принимал по поводу дорсопатии, осложнившейся болями в спине, в течение последних 3 мес вплоть до поступления в клинику. В 1998 г. оперирован по поводу облитерирующего эндартериита сосудов нижних конечностей: произведена ампутация II, III пальцев левой стопы по поводу гангрены, после чего самочувствие больного было удовлетворительным. Периодически наблюдался у хирурга, отрицательной динамики общего состояния выявлено не было. С тех пор пациент постоянно принимал курсами пентоксифиллин (трентал) 300 мг и аспирин в дозе 325 мг в день в качестве профилактики тромбоэмболических осложнений.

Слабость у пациента появилась за неделю до госпитализации (с 25 января 2001 г.), дважды за это время отмечал черный стул, чему никакого значения не придавал. С 02.02.00 почувствовал нарастание слабости, головокружение, появилась обильная рвота кровью со сгустками. Бригадой СМП 03.02.00 доставлен в 1-ю ГKB им. Н.И. Пирогорова. При поступлении общее состояние пациента тяжелое, температура тела 36,7°C. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, сухие. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыханий 20 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 88 в минуту, АД 80/60 мм рт. ст. Живот обычной формы, симптом Щеткина — Блюмберга отрицательный. Per rectum: на перчатке следы кала черного цвета. В анализах крови при поступлении были выявлены следующие показатели: Hb 97 г/л, лейкоциты $11,7 \times 10^9$ /л, палочкоядерных нейтрофилов 2%, сегментоядерных нейтрофилов 70%, лимфоцитов 26%, моноцитов 2%, СОЭ 26 мм/ч, ПТИ 70%, белок 68,0 г/л, мочевины 9,9 ммоль/л, креатинин 0,17 мкмоль/л, билирубин 14,9—0—14,9 мкмоль/л, глюкоза натощак 4,6 ммоль/л. Группа крови A(II) Rh отриц.

Проведена экстренная ЭГДС 03.02.00 (см. рисунок): СО пищевода бледно-розовая, кардия смыкается; в желудке умеренное количество жидкости по типу «кофейной гущи», СО бледная,

анемичная, множественные эрозии, петехии. В полости двенадцатиперстной кишки темная кровь со сгустками, имеется язвенный дефект, занимающий практически всю переднюю стенку, края дефекта заходят на верхнюю и нижнюю стенку (30 × 40 мм), по краям дефекта тромбированные сосуды, вокруг дефекта отсутствуют признаки воспалительного вала. На область дефекта через катетер введено 20 мл 70% спирта и 20 мл аминокaproновой кислоты. На момент осмотра кровотечения нет. Заключение: язва луковицы двенадцатиперстной кишки. Состоявшееся ЖКК (F II A).

03.02.00 начата терапия внутривенной инфузией раствора глюкозы 5% 400,0 мл + KCl 7,4% 20,0 мл + глюконата Ca 10,0 1 раз в день, раствора Рингера 400,0 мл + этамзилата натрия 2,0 мл — 3 раза в день, внутривенным введением аминокaproновой кислоты 100,0 мг, аминокaproновой кислотой 100 мг в таблетках 1 раз в день, ранитидином (зантак) 300 мг 2 раза в день, алмагелем по 1 столовой ложке 5 раз в день, метронидазолом (трихопол) 1 таблетка 4 раза в день, дважды внутривенно вводили свежесзамороженную плазму (04 и 07.02.00). Внутривенно перелита эритроцитная масса 05, 06, 11 и 15.02.00.

Несмотря на проводимую активную гемостатическую, кровозаместительную терапию, прогрессировало снижение гемоглобина с 92 до 67 г/л. Учитывая данные повторной ЭГДС от 08.02.00, где сохранялись признаки язвы двенадцатиперстной кишки, на СО желудка выявлены множественные эрозии, петехии, наличие признаков состоявшегося кровотечения, ухудшение самочувствия, учащение пульса до 96 в минуту, повторной рвоты кофейной гущей и головокружения, было сделано заключение о необходимости экстренного оперативного лечения. 08.02.00 произведена хирургическая операция по Гофмейстеру — Финстереру на желудке. При осмотре двенадцатиперстной кишки интраоперационно обращало на себя внимание отсутствие практически всей задней стенки. Течение операции осложнилось профузным кровотечением, Hb снизился до 48 г/л, гематокрит до 14%. Учитывая тяжесть хирургического вмешательства и геморрагический шок II степени, больной был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). 09.02.00 — 1-е сутки после операции: общее состояние больного крайне тяжелое, АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС 96 в минуту, Hb 76 г/л, на ИВЛ, проводилась медикаментозная седация. С респиратором несинхронен. Мышечный тонус недостаточен. Кожные покровы бледные. ЦВД 70 мм вод. ст.

10—19.02.00 — общее состояние пациента крайне тяжелое. Нарастали признаки легочно-

сердечной недостаточности. При рентгенографии органов грудной клетки от 11.02.00 выявлены признаки правосторонней нижнедолевой пневмонии. Проводились гемотрансфузия, антибиотикотерапия, внутривенно вводили жидкость до 2,44 л, затем трансфузии увеличили до 4,64 л. 19.02.00 на фоне нарастающей полиорганной и сосудистой недостаточности произошла остановка сердечной деятельности. Несмотря на продолжающиеся реанимационные мероприятия, была констатирована смерть.

Заключительный клинический диагноз был сформулирован следующим образом. Основной: острая гигантская язва двенадцатиперстной кишки (НПВП-индуцированная) с локализацией на передней стенке луковицы (30 × 40 мм). Состояние после операции — резекции 2/3 желудка по Гофмейстеру — Финстереру от 08.02.00, трахеостомии от 14.02.00. Осложнения основного: состоявшееся кровотечение (Forrest II A). Постгеморрагическая анемия. Правосторонняя нижнедолевая пневмония. Отек легких. Сопутствующий: множественные эрозии желудка. ИБС: стенокардия напряжения I функционального класса. Недостаточность кровообращения I степени. Дорсопатия, спондилоартроз с преимущественным поражением поясничного отдела позвоночника, люмбалгия хронического течения. Функциональная недостаточность II степени. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. Хроническая артериальная недостаточность III степени. Состояние после ампутации II, III пальцев левой стопы по поводу гангрены от 1998 г.

Патологоанатомический диагноз (протокол вскрытия от 21.02.00):

Основное заболевание: острая язва двенадцатиперстной кишки. Операция — резекция 2/3 желудка по Гофмейстеру — Финстереру от 08.02.00, трахеостомия от 14.02.00. Осложнения: желудочно-кишечное кровотечение (по клиническим данным). Малокровие и дистрофические изменения паренхиматозных органов. Правосторонняя тотальная пневмония с абсцедированием, левосторонняя очагово-сливная пневмония в задненижних отделах. Отек легких. Сопутствующие заболевания: эмфизема легких. Пневмосклероз. Атеросклероз аорты и ее висцеральных ветвей с явлениями кальциноза, атероматоза и изъязвления. Микроочаговый кардиосклероз межжелудочковой перегородки, стенокардия напряжения (по клиническим данным). У больного, оперированного по поводу язвы двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением, состояние осложнилось развитием двусторонней абсцедирующей пневмонии в раннем послеоперационном периоде, которая явилась непосредственной причиной смерти.

Обсуждение

На примере истории болезни данного пациента видно, что первичной причиной появления НПВП-гастропатии стало сочетанное назначение диклофенака и аспирина, а также пентоксифиллина.

Следует отметить, что если прием НПВП увеличивает риск возникновения серьезного гастроэнтерологического осложнения в 2,7 раза, то совместное использование НПВП и аспирина — в 3,5 раза, что не было учтено лечащими врачами [10].

Механизм действия пентоксифиллина заключается в воздействии на реологические свойства крови, с одной стороны, и на метаболизм тканей — с другой [11]. Увеличивая содержание АТФ и соотношение АТФ/АДФ в эритроцитах, пентоксифиллин увеличивает их эластичность и, следовательно, способность к деформации. Это приводит к уменьшению вязкости крови. Антиагрегационный эффект пентоксифиллина связан с ингибированием фосфодиэстеразы мембран тромбоцитов и увеличением содержания цАМФ. Он угнетает процесс свертывания крови также путем ингибирования биосинтеза тромбина и антиплазмина в сочетании с повышением концентрации активатора плазминогена в сыворотке. Под действием пентоксифиллина наблюдается уменьшение образования псевдоподий у тромбоцитов, снижение повышенной спонтанной, а также индуцированной АДФ и коллагеном агрегации тромбоцитов. Учитывая механизм действия НПВП, а также приведенные данные о влиянии пентоксифиллина на реологические свойства крови, ясно прослеживается однонаправленный механизм действия, связанный с метаболизмом арахидоновой кислоты, что заставляет многих исследователей предполагать возможное повышение частоты развития гастропатии при сочетанном назначении НПВП и группы антиагрегантов, в частности пентоксифиллина [12].

В приведенном клиническом случае обращает на себя внимание также то, что жалоб на боли в эпигастральной области, на чувство дискомфорта в животе ни первоначально при развитии язвы желудка, ни в дальнейшем при возникновении язвы двенадцатиперстной кишки пациент не предъявлял, что коррелирует с данными многих исследователей. Так, по данным E.N. Larkai и соавт., на диспепсические расстройства жалуется лишь каждый 5-й больной, имеющий патологические изменения СО верхних отделов ЖКТ при ЭГДС [13]. G. Dorta и соавт. [14] показали, что у 40% больных с эрозивным гастритом при НПВП-гастропатии отсутствуют какие-либо субъективные проявления заболевания.

Незнание возможных симптомов побочных эффектов НПВП дало возможность больному продолжать назначенную терапию даже после появления первых признаков ЖКК. Множественный характер повреждений верхних отделов ЖКТ, осложнившихся рецидивирующими ЖКК, привел к развитию кровопотери тяжелой степени, появлению признаков быстро прогрессирующей полиорганной и сосудистой недостаточности, приведших к смерти пациента.

В настоящее время на основании многочисленных исследований по изучению эффективности и безопасности НПВП, факторов риска развития гастропатии сформулированы основные принципы ведения больных, нуждающихся в длительной терапии НПВП [14–16].

- Перед назначением НПВП необходимо выяснить у больных наличие или отсутствие в анамнезе язвенной болезни или ЖКК, оценить сопутствующую терапию.

- Лекарственные средства данной группы целесообразно назначать после приема пищи, по возможности исключая их применение с другими препаратами, оказывающими патологическое воздействие на СО пищеварительного тракта.

- Начинать лечение НПВП (особенно у больных пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями и язвенным анамнезом) следует с наименее токсичных препаратов. К относительно безопасным «стандартным» НПВП относятся короткоживущие (быстро всасывающиеся и быстро элиминирующиеся) препараты. К ним относятся производные пропионовой кислоты (ибупрофен, кетопрофен), диклофенак.

- ЭГДС необходимо проводить как до назначения НПВП, так и через 30 дней после начала терапии препаратами данной группы. В дальнейшем данное обследование следует повторять 1 раз в год или при появлении первых клинических симптомов гастропатии.

- При обнаружении язвенного поражения ЖКТ необходимо решить вопрос о возможности прерывания лечения НПВП. При невозможности прервать лечение следует максимально уменьшить среднюю суточную дозу НПВП, перейти на более безопасный препарат или сделать попытку использовать простые анальгетики (парацетамол).

Лечение и профилактика гастро- и дуоденопатий, связанных с приемом НПВП, является сложной задачей, к тому же большинству больных не удается отменить прием НПВП в связи с высоким риском обострения ревматического или другого заболевания, по поводу которого больной систематически их принимал.

В терапии и профилактике гастропатии используются три группы препаратов: блокаторы H^+, K^+ -АТФазы (омепразол, лансопразол, рабепразол и др.), блокаторы H_2 -рецепторов (ранитидин, фамотидин) и синтетический аналог простагландинов E_1 (мизопростол). Обычно эти препараты назначают в виде монотерапии и в обычных терапевтических дозировках: омепразол, рабепразол или эзомепразол — по 20 мг 2 раза в день, ранитидин — по 150 мг 2 раза в день или фамотидин 20 мг 2 раза в день, мизопростол — по 200 мкг 4 раза в день.

В 2000 г. на Маастрихтской согласительной конференции по проблеме диагностики и лечения инфекции *H. pylori* в итоговом документе высказано мнение, относящее НПВП-гастропатию в виде возможных, но не обязательных показаний для эрадикационной терапии *H. pylori* [15]. В настоящее время

наиболее эффективным и коротким по продолжительности методом антихеликобактерной терапии НПВП-гастропатии является 7-дневный курс омепразола (рабепразола и др.) по 20 мг 2 раза в сутки в сочетании с кларитромицином по 500 мг 2 раза в сутки и амоксицилином по 1000 мг 2 раза в сутки.

Таким образом, пациентам, нуждающимся в долговременном лечении хронических болезней, НПВП должны назначаться с большой осторожностью; требуется тщательно взвешивать соотношение риска/пользы таких препаратов. Следует помнить, что назначение НПВП по поводу различных заболеваний больным с язвой желудка или двенадцатиперстной кишки или имевшим в анамнезе язвенную болезнь, а также больным пожилого и старческого возраста показано лишь в тех случаях, когда все другие формы терапии неэффективны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roth S.H. NSAID gastropathy. A new understanding. Arch Intern Med 1996; 156:1623—8.
2. Cullen D.J.E., Hawkey G.M., Greenwood D.C. Peptic ulcer bleeding in the elderly relative roles of *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut 1997; 41(4):459—62.
3. Hawkey C.J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Gastroenterology 2000; 119:521—35.
4. Lewis S.C., Langman M.J.S., Laporte J.R. et al. Dose-response relationships between individual non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. Br J Clin Pharmacol 2002; 54:320—6.
5. Juni P., Rutjes A.W.S., Dieppe P.A. Gastrointestinal ulcer complications: Are selective COX-2 inhibitors superior to traditional NSAIDs? Brit Med J 2002; 324:1287—8.
6. Laine L., Hawkey C.J., Bombardier C. et al. Stratifying the risk of clinical upper

- GI events in NSAID users: Results from a double-blind outcomes study. Gastroenterology 2001; 121(Suppl 5):552.
7. Lanza F.L. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcer. Am J Gastroenterol 1998; 93:2037—46.
8. Steen K.S.S., Lems W.F., Aertsen J. et al. Incidence of clinically manifest ulcers and their complications in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2001; 60:443—7.
9. Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1999; 340:1888—99.
10. Langham M.J.S., Weil J., Wainwright P. et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1994; 343:1075—8.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., Медицина; 1993.
12. Davies N.M., Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity:

- new insights into an old problem. J Gastroenterol 1997; 32(1):127—33.
13. Larkai E.N., Smith J.L., Lidsky M.D., Graham D.Y. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritis patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. Am J Gastroenterol 1987; 82:1153—8.
14. Dorta G., Nicolet M., Vouillamoz D. et al. The effect of omeprazole on healing and appearance of small gastric and duodenal lesions during dosing with diclofenac in healthy subjects. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14(15):535—41.
15. Лапина Т.Л. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: клиническое значение, лечение, профилактика. Consilium medicum 2001; 3(9):438—42.
16. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. Arthritis Rheum 2000; 43:1905—15.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

В январе 2007 г. начнет работать Интернет-сайт нашего издательства www.abvgrp.ru, где будет страничка журнала «Клиницист» www.abvgrp.ru/klinitist.

На страничке вы найдете:

- информацию о журнале;
- информацию о редакции и редакционной коллегии;
- информацию для авторов и рецензентов;
- анонсы свежих номеров;
- архив старых номеров (полные PDF- и HTML-версии журналов).

Здесь же у вас будет возможность оформить подписку на издание.

Для вас будет работать on-line-форум, где вы сможете задавать вопросы членам редколлегии и авторам журнала, обмениваться мнениями. Свои предложения и пожелания, касающиеся работы сайта, присылайте по e-mail: abv@abvpress.ru.

До встречи в Интернете!

