

И.Г. ПАХОМОВА, Ю.П. УСПЕНСКИЙ, М.А. ЕДЕМСКАЯ, В.А. ЕГОШИНА, А.Е. КАРАТЕЕВ

УДК 612.315:615.276

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург

Институт ревматологии РАМН, г. Москва

Поражения пищевода у больных остеоартрозом, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты

Пахомова Инна Григорьевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, тел. 8-921-757-45-60, e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются каузальным фактором повреждения слизистой оболочки не только желудка и двенадцатиперстной кишки, но и пищевода, запуская механизмы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Известно, что прием НПВП (включая низкие дозы аспирина) способен существенно увеличивать вероятность развития пептического эзофагита с риском образования язв, кровотечения или формирования стриктуры. Авторами изучена частота и особенности поражений пищевода у больных с остеоартрозом крупных суставов, получающих лечение НПВП, и определены факторы, повышающие риск развития данной патологии.

Ключевые слова: НПВП, эрозивный эзофагит, факторы риска.

I.G. PAKHOMOVA, J.P. USPENSKY, M.A. EDEMSKAYA, V.A. EGOSHINA, A.E. KARATEEV

Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

Institute of Rheumatology RAMS, Moscow

Lesions of the esophagus in patients with osteoarthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a causal factor in mucosal lesions not only of the stomach and duodenum, and esophagus, triggering mechanisms of gastroesophageal reflux disease (GERD). It is known that taking NSAIDs (including low-dose aspirin) can significantly increase the risk of peptic oesophagitis with the risk of ulceration, bleeding, or stricture formation. The authors studied the incidence and characteristics of lesions of the esophagus in patients with osteoarthritis of large joints, treated with NSAIDs, and identified factors that increase the risk of developing this disease.

Keywords: nonsteroids antiinflammation drugs, erosive esofagitis, risk factors.

Негативное влияние лекарственных препаратов является одним из важнейших патогенетических факторов развития патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Доля «лекарственной» патологии в структуре заболеваний пищеварительной системы неуклонно растет, что связано с общим старением популяции, приводящим к увеличению числа людей, страдающих хроническими заболеваниями и нуждающихся в длительном приеме эффективных, но зачастую небезопасных лекарств. Немаловажное значение также имеет постоянное расширение спектра доступных широкому кругу потребителей безрецеп-

турных фармакологических продуктов, многие из которых потенциально способны оказывать негативное влияние на ЖКТ (анальгетики, БАД и др.).

Нередкой и серьезной проблемой, с которой приходится сталкиваться практикующим врачам, является лекарственная патология пищевода. Поражение этого органа может возникать как следствие прямого раздражающего действия некоторых препаратов (тетрациклины, бисфосфонаты, препараты железа и др.), так и быть опосредованно снижением эффективности антирефлюксных механизмов (миогенные спазмолитики, бло-



каторы кальциевых каналов и др.), и устойчивости слизистой к повреждающему действию экзо- и эндогенных факторов агрессии [1].

К последнему типу поражения пищевода, вероятно, можно отнести патологию, связанную с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Значение данной проблемы определяется чрезвычайно широким использованием НПВП в качестве эффективного и доступного средства для патогенетической терапии боли и воспаления. К сожалению, обратной стороной высокого лечебного потенциала НПВП является повышение риска развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ. Это связано с класс-специфическим негативным влиянием НПВП на защитный потенциал слизистой оболочки, вследствие блокады циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и снижения синтеза гастропротективных простагландинов. Наиболее известной патологией, которая реализуется с помощью этого механизма, является НПВП-гастропатия — поражение слизистой желудка и начального отдела тонкой кишки с развитием эрозий, язв и опасных осложнений, таких как кровотечение и перфорация [2].

Патология пищевода, возникающая на фоне приема НПВП, изучена гораздо меньше. Однако по данным ряда исследований известно, что прием НПВП (включая низкие дозы аспирина), способен существенно (примерно в 2 раза) увеличивать вероятность развития пептического эзофагита, с риском образования язв, кровотечения или формированием стриктуры [3, 4].

Таким образом, прием НПВП является независимым фактором риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Важно отметить, что клинические проявления патологии пищевода, прежде всего изжога, являются наиболее частыми симптомами, возникающими на фоне приема лекарственных препаратов [5].

В рамках реализации многоцентровой научно-исследовательской программы МЕГРЭ по изучению распространенности изжоги в Российской популяции (президент программы директор ЦНИИ гастроэнтерологии проф. Л.Б. Лазебник) нами были отобраны и проанкетированы 1288 человек, проживающих в Красногвардейском районе Санкт-Петербурга (57% женщин, 43% мужчин в возрасте от 18 до 70 лет). При этом оказалось, что жалобы на изжогу и другие проявления ГЭРБ, такие как регургитация желудочного содержимого в пищевод и/или горло, предъявляли 53% опрошенных, среди которых более четверти (26,4%) курят. Кроме того, большинство респондентов (52,5%) имели нестабильную массу тела, меняющейся в ту или иную сторону более чем на 5% в течение года, при этом их индекс массы тела (ИМТ) часто превышал нормальные показатели. Важно отметить тот факт, что в 55,6% случаев жалобы на изжогу и другие эквиваленты ГЭРБ были наследственно детерминированы.

Однако самым принципиальным для нас в свете вышесказанного явилось выявление следующей закономерности: никто из респондентов, принимающих НПВП реже одного раза в неделю, не предъявлял жалоб, указывающих на возможность наличия ГЭРБ, тогда как лица с клиническими проявлениями ГЭРБ в 25% случаев принимали НПВП не реже 1 раза в неделю, а 41% опрошенных с жалобами на изжогу принимали НПВП несколько раз в течение месяца. При этом анализ структуры принимаемых препаратов жителями Санкт-Петербурга показал преимущественное использование аспирина и неселективных ингибиторов ЦОГ.

Полученные нами данные не противоречат результатам международных исследований о тесной сопряженности приема НПВП и риска поражения пищевода. Так, результаты анализа трехмесячного исследования, проведенного во Франции в кон-

це 2005 года, показали, что среди 10 000 респондентов 6823 (72,6%) принимали НПВП и в 68% случаев имели клинические проявления ГЭРБ в виде изжоги и/или регургитации кислого желудочного содержимого в пищевод с увеличением частоты жалоб [6]. При этом превалирование симптомов ГЭРБ отмечалось у 27% пациентов, принимающих НПВП в возрасте старше 65 лет, среди которых преобладали женщины.

Тем не менее проблема поражения пищевода на фоне приема НПВП изучена явно недостаточно, а литературные публикации, посвященные этому вопросу, в отечественной и зарубежной медицинской литературе на сегодняшний день исчисляются единицами.

Целью еще одного нашего исследования являлось изучение частоты и особенностей поражений пищевода у больных с остеоартрозом крупных суставов, получающих лечение НПВП, и определение факторов, потенциально повышающих риск развития данной патологии.

Материал и методы

Нами проведено обследование 130 больных с остеоартрозом крупных суставов, ежедневно принимающих НПВП свыше 1 года, среди которых мужчин — 35 (26,9%), женщин — 95 (73,1%). Средний возраст больных составил $57,81 \pm 14,37$ года. Лица 65 лет и старше составили 25,4% ($n=33$). Все пациенты обследованы по единому плану, включающему: опрос (сбор жалоб, анамнеза), заполнение специально разработанной анкеты, фиброгастродуоденоскопию с проведением уреазного теста для выявления инфекции *H.pylori*.

Для уточнения влияния различных факторов на развитие этой патологии, проведено сравнение 2 групп пациентов: с эндоскопическими признаками эрозивного эзофагита и без них. В качестве данных факторов учитывался: возраст >65 лет, наличие язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК), грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), симптомы, свидетельствующих о поражении пищевода, прием селективных и неселективных ЦОГ-2 ингибиторов (с-НПВП и н-НПВП), низких доз аспирина, курение, алкоголь, употребление кофе, газированных напитков, фаст-фуда и жевательной резинки.

Результаты

Проведенное исследование показало, что жалобы на изжогу предъявляли 57,7% ($n=75$), при этом у подавляющего большинства больных ($n=54$, 72%) изжога носила выраженный характер. Жалобы на отрыжку кислым (регрurgитацию) отмечались у 11,5% опрошенных, тошноту — 29,2%, боли за грудиной при изменении положения тела — 19,2%, солоноватый привкус во рту — 11,5%, болезненное прохождение пищи по пищеводу — 10,7%, затрудненное прохождение пищи по пищеводу — 10,7%, кашель после приема НПВП — 6,1% пациентов.

Среди обследованных больных эрозивный эзофагит (ЭРБ) был выявлен у 32 больных (24,6%), возраст 13 (40,6%) из которых составил 65 лет и старше. У подавляющего большинства пациентов с этой патологией ($n=27$, 84,4%) отмечались выраженные клинические проявления (изжога, регургитация, тошнота, солоноватый привкус во рту), и лишь у 5 человек эрозивный эзофагит оказался случайной находкой. Эндоскопическая картина ГПОД была выявлена у 56 (43,1%) больных, независимо от эндоскопического варианта эзофагита.

Патология пищевода отмечалась существенно реже по сравнению с поражением нижележащих отделов ЖКТ. Так, эрозивные повреждения желудка и/или ДПК выявлялись у 33 больных (25,4%), язвы (дефект стенки размером >5 мм и видимой глубиной) желудка и/или ДПК — у 23 пациентов (17,7%).

Влияние различных факторов на развитие эрозивного эзофагита можно проследить из анализа данных, представленных на рисунке 1. Как видно, наиболее значимыми факторами оказались прием газированных напитков, употребление жевательной резинки, алкоголя совместно с курением. При этом последнее и в изолированном варианте является немаловажным фактором риска развития ЭРБ. Обращает на себя внимание влияние на частоту развития повреждений пищевода использование в рационе фаст-фуда. Кроме того, эрозивный эзофагит значительно чаще выявлялся у больных, возраст которых был 65 лет и старше, а так же у пациентов, принимающих низкие дозы аспирина и употребляющих кофе. Наличие ГПОД четко ассоциировалось с высоким риском выявления эндоскопических изменений слизистой пищевода.

При оценке влияния различных НПВП в зависимости от селективности в отношении ингибирования ЦОГ 2 было отмечено, что частота эрозивного эзофагита оказалась выше у больных, получавших 2 НПВП (селективный и неселективный), тогда как при приеме с-НПВП данная эндоскопическая картина встречалась реже (рис. 2).

Рисунок 1.

Факторы, влияющие на развитие эрозивного эзофагита. По оси абсцисс — название фактора, по оси ординат — %

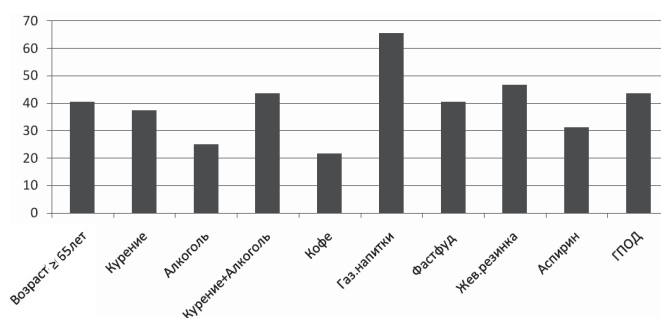
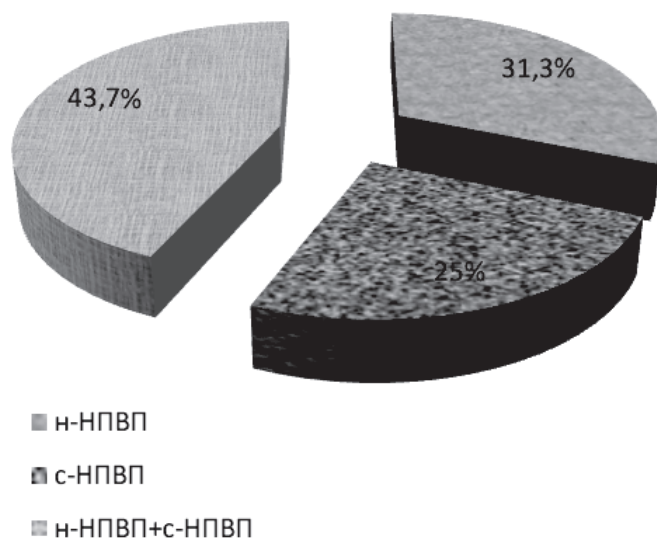


Рисунок 2.

Частота развития эрозивного эзофагита в зависимости от селективности принимаемого НПВП



Обсуждение

Полученные нами данные показывают, что эрозивный эзофагит возникает более чем у 20% больных остеоартрозом, получающих НПВП. И хотя частота ЭРБ существенно меньше, чем НПВП-гастропатии, тем не менее ее клиническое значение достаточно велико — прежде всего из-за выраженной клинической картины (в отличие от НПВП-индуцированных язв, которые достаточно часто не сопровождаются выраженными симптомами, а иногда имеют бессимптомный характер).

До сих пор остается неясным вопрос, оказывают ли НПВП системное негативное действие на слизистую пищевода аналогично тому, как это происходит в нижележащих отделах ЖКТ при НПВП-гастропатии. Вероятно, определенное значение для развития повреждения может иметь контактное раздражающее действие НПВП [3,4]. Функцию пищевода прием НПВП, по всей видимости, не нарушает. Исследование, проведенное на здоровых добровольцах, показало отсутствие достоверной разницы по влиянию напроксена 1000 мг/сутки и плацебо при 7-дневном наблюдении на возникновение гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и нарушение антирефлюксных механизмов [7]. В тоже время, ряд нежелательных эффектов НПВП могут потенциально играть роль в развитии патологии пищевода. Некоторые препараты способны усиливать желудочную секрецию — так, при суточном мониторингировании pH у больных РЗ существенное снижение pH отмечалось на фоне приема индометацина [8]. НПВП способны также снижать выработку бикарбонатов и изменять свойства поверхностной слизи, снижая защитный потенциал СО [3]. Возможно, НПВП могут оказывать влияние на моторику ЖКТ, вызывая застой содержимого желудка и тем самым провоцируя рефлюкс [9]. Но даже если существенно-го влияния на неизмененную слизистую пищевода НПВП не оказывают, при исходном наличии ГЭР или предпосылок к его появлению они способны потенцировать развитие тяжелого пептического эзофагита [10]. Так, из 15 случаев острого некротизирующего эзофагита, которые наблюдали Yasuda H. и соавт. (2006) в одной из клиник г. Иокогама, Япония, половина была связана с приемом НПВП [11]. Abid S. и соавт. (2005), оценивая причины развития 92 случаев лекарственного эзофагита, отметили, что прием НПВП был наиболее частой (41%) причиной развития этой патологии [12].

Taha A. и соавт. (2002) изучали влияние низких доз аспирина (75 мг/сутки), инфекции *H. pylori* и приема «простых» анальгетиков (на основе парацетамола/кодеина) на развитие эрозивного эзофагита. Исследуемую группу составили 287 больных с эзофагитом, из них 168 — эрозивным. Оказалось, что лишь прием аспирина ассоциировался с большей тяжестью изменений слизистой пищевода [13].

Важным аспектом данной проблемы является риск развития опасных осложнений, таких как пептическая язва, кровотечение и стриктуры нижней трети пищевода [3, 4, 14]. Avidan B. и соавт. (2001), анализируя возможные факторы, влияющие на развитие эрозивного эзофагита в масштабном исследовании по типу случай контроль (1533 с данной патологией и 3426 контроль), показали, что прием НПВП статистически достоверно связан с развитием язв пищевода [15]. По данным Kim S. и соавт. (1999), прием низких доз аспирина или безрецептурных НПВП «по требованию» отмечается более чем в 2 раза чаще у больных с ГЭРБ и развившейся стриктурой, чем у больных с ГЭРБ без стриктуры — 63.6 и 26.1%, соответственно [16]. Avidan B. и соавт. (2001) показали, что в группе 195 больных РЗ, принимавших НПВП и прошедших ЭГДС, эндоскопические признаки эзофагита были выявлены у 41 (21%) [17].

Согласно полученным нами данным, развитие эрозивного эзофагита ассоциируется с такими факторами, как наличие



соответствующих симптомов (изжоги, отрыжки, дисфагии), а также ГПОД. Это соответствует результатам, полученным зарубежными исследователями. По данным Avidan B. и сотр. (2001), риск развития эрозивного эзофагита у больных РЗ достоверно выше у имеющих хиатальную грыжу и выраженную клиническую симптоматику. В то же время, по данным этих авторов, эрозивный эзофагит чаще развивался у лиц молодого возраста, что противоречит полученным нами результатам [17]. С другой стороны, по данным клинических наблюдений, тяжелые осложнения со стороны пищевода, такие как стриктура и кровотечения, значительно чаще отмечаются именно у лиц пожилого возраста [3, 4].

Прием низких доз аспирина, несомненно, должен рассматриваться как серьезнейший фактор риска патологии пищевода у больных, получающих НПВП. По данным Taha A. и соавт. (2006), анализируя причины развития желудочно-кишечного кровотечения у 674 больных, прием низких доз аспирина удваивает (ОШ 2.0), а иных антитромботических препаратов утраивает (ОШ 3.0) риск развития данного осложнения, связанного с эрозивным эзофагитом [17].

Согласно полученным данным, прием с-НПВП снижал риск развития эрозивного эзофагита. Действительно, хорошо известно, что использование с-НПВП ассоциируется не менее чем с 2-кратным снижением риска НПВП-гастропатии и 4-кратным снижением риска развития патологии тонкого кишечника, по сравнению с традиционными НПВП [2].

Оценить частоту осложнений со стороны пищевода при использовании с-НПВП и н-НПВП можно по результатам ряда крупных международных РКИ. Последним и наиболее крупным исследованием в этом направлении является 18-месячный MEDAL (эторикоксиб 60 или 90 мг vs диклофенак 150 мг, n=34.701). Это исследование особенно интересно тем, что оно моделировало реальную клиническую практику — больным с высоким риском сосудистых тромбозов назначали антиагрегантные дозы аспирина (его получали 37%), а имевшим факторы риска НПВП-гастропатии назначалась активная гастропротективная терапия. Согласно результатам исследования, число отмен терапии из-за каких-либо ЖКТ-осложнений при использовании эторикоксиба была достоверно ниже — 3.92 vs 5.69/100 пациентов-лет. В то же время, частота отмен терапии из-за проблем, связанных с патологией пищевода (симптомы, связанные с рефлюксом; эзофагит; обострение ГЭРБ и др.) практически не различалась и составила 0.38 и 0.41/100 пациентов-лет, соответственно (p=0.718) [18].

Несомненно, решение вопроса о влиянии НПВП на развитие осложнений со стороны пищевода, особенно у больных ревматическими заболеваниями, страдающих ГЭРБ (к сожалению, весьма частое сочетание), заслуживает проведения специальных, более детальных клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parfitt J., Driman D. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review. *Hum Pathol.* 2007, 38, 527-536.

2. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Мареев В.Ю. и сотр. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. — Клинические рекомендации. — Москва, 2006.

3. Bigard M., Pelletier A. Esophageal complications of non steroidal antiinflammatory drugs. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004, No 3, 58-61.

4. Semble E., Wu W., Castell D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug and esophageal injury. *Semin. Arthritis Rheum.*, 1989, 19, 99-109.

5. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России. — *РМЖ*, 2006, 15, 1073-1078.

6. Ruzsiewicz P., Soufflet C., Barthelemy P., Colin R. NSAIDs intakes is a risk factor for gastroesophageal reflux, *Gut* 2006; 55 (Suppl V) A267.

7. Scheiman J., Patel P., Henson E., Nostrant T. Effect of naproxen on gastroesophageal reflux and esophageal function: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Gastroenterol.*, 1995, 90, 754-757.

8. Алексеева А.В., Муравьев Ю.В. Подходы к прогнозированию риска возникновения гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. — *Тер. архив*, 2000, 5, 25-28.

9. Bassotti G., Bucaneve G., Furno P. Double-blind, placebo-controlled study on effect of diclofenac sodium and indomethacin on postprandial gastric motility in men. *Dig. Dis. Sci.*, 1998, 43, 1172-1176.

10. Abitbol V., Chaussade S. Are dyspepsia or gastroesophageal reflux predictive of serious digestive events during treatment with NSAIDs? How should they be treated? *Presse Med.*, 2003, 32, 53-55.

11. Yasuda H., Yamada M., Endo Y., Inoue K., Yoshida M. Acute necrotizing esophagitis: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Gastroenterol.* 2006, 41, 193-197.

12. Abid S., Mumtaz K., Jafri W. et al. Pill-induced esophageal injury: endoscopic features and clinical outcomes. *Endoscopy.* 2005, 37, 740-744.

13. Taha A., Angerson W., Morran C. Correlation between erosive oesophageal and gastro-duodenal diseases. The influence of aspirin, simple analgesics, and *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002, 14, 1313-1317.

14. Avidan B., Sonnenberg A., Schnell T., Sontag S. Risk factors for erosive reflux esophagitis: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2001, 96, 41-46.

15. Sugawa C., Takekuma Y., Lucas C., Amamoto H. Bleeding esophageal ulcers caused by NSAIDs. *Surg Endosc.*, 1997, 11, 143-146.

16. Kim S., Hunter J., Wo J. et al. NSAIDs, aspirin, and esophageal strictures: are over-the-counter medications harmful to the esophagus? *J Clin Gastroenterol.* 1999, 29, 32-34.

17. Avidan B., Sonnenberg A., Schnell T. et al. Risk factors of oesophagitis in arthritic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001, 13, 1095-1099.

18. Laine L., Curtis S., Cryer B., Kaur A., Cannon C. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison. *Lancet*, 2007, 369, 465-473.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848