

# Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта: взгляд клинициста

Д. И. АБДУЛГАНИЕВА, Л. И. МЯСОУТОВА

Казанский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее важных симптом-модифицирующих лекарственных препаратов, особенно при лечении ревматических болезней. Это определяется уникальным сочетанием противовоспалительных, анальгетических, жаропонижающих и антитромботических свойств, перекрывающих почти весь спектр основных симптомов, наиболее характерных для заболеваний ревматической природы. Такого одновременного сочетания положительных эффектов не наблюдается ни у одного из известных в медицине лекарственных средств [10, 8, 4].

Наряду с ревматическими заболеваниями, НПВП чрезвычайно широко применяются практически во всех разделах медицины. По некоторым оценкам, ежедневно в мире анальгетические и противовоспалительные препараты применяют более 300 млн. людей, страдающих различными болевыми синдромами. Причем лишь 100 млн. человек получают их по назначению врача, остальные больные самостоятельно принимают препараты этой группы. По анальгетической активности современные НПВП существенно превосходят «простые» анальгетики (ацетаминофен), а некоторые из них (кетопрофен, лорноксикам) при парентеральном введении сходны с центральными анальгетиками (трамадол) и даже опиоидами. Не удивительно, что более двух третей пациентов, страдающих остеоартрозом, ревматоидным артритом, болью в спине, предпочитают принимать НПВП, несмотря на информированность о побочных эффектах последних [10].

В настоящее время практикующий клиницист любой специальности располагает обширным информационным материалом о побочных эффектах НПВП. Хорошо известно, что наиболее характерным и частым побочным эффектом при применении данного класса препаратов является токсическое воздействие традиционных НПВП на слизистую оболочку пищеварительного тракта, в подавляющем большинстве случаев проявляющееся развитием эрозивно-язвенного процесса в гастродуоденальной зоне, так называемой НПВП-индуцированной гастропатии [1, 2]. По мнению Е. Л. Насонова, нестероидные гастропатии в настоящее время представляют серьезную медико-социальную проблему из-за широкого применения НПВП в клинической практике [17, 20].

По данным западных авторов, язвы желудка или ДПК выявляются у 10-15% пациентов, регулярно принимающих НПВП, а ЖКК или перфорация в течение года может развиваться в 1-1,5% случаев [11, 12, 17, 20]. В масштабном исследовании, посвященном изучению безопасности одного из базисных препаратов (этанерцепт) у 3893 больных ревматоидным артритом (РА), было показано, что из 41 случая летальных исходов пять (12,2%) были связаны с ЖКТ-осложнениями [16]. Согласно расчетным данным, в 1990-х гг. в США от осложнений НПВП-гастропатии погибли до 16500 больных, что превысило количество смертей от бронхиальной астмы и лимфогранулематоза [23]. По мнению Hawkey С. (2002), около половины случаев ЖКК в Великобритании связаны с использованием НПВП [11, 12, 7, 18].

## Особенности НПВП-гастропатии

НПВП-гастропатии возникают на ранних сроках от начала приема лекарственных средств (1-3 месяца) [9, 23]. В отличие от обычной язвенной болезни, когда преобладающей локализацией язв является луковица ДПК, при НПВП-гастропатии язвы желудка выявляются чаще — в соотношении примерно 1:1,5 [14].

Типичной локализацией НПВП-индуцированных язв и эрозий является антральный отдел желудка, при этом язвы чаще единичные, относительно небольшого размера и неглубокие, а эрозии часто множественные. Морфологическая картина при НПВП-гастропатии достаточно неспецифична. Хотя НПВП могут вызывать своеобразные изменения слизистой оболочки, соответствующие гистологической картине «химического» гастрита, в большинстве случаев эта патология маскируется проявлениями гастрита, ассоциированного с *H. pylori* [19]. В отличие от *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни, при которой характерным фоном язвы является хронический активный гастрит, при НПВП-гастропатии язвы могут выявляться при минимальных изменениях слизистой оболочки [3, 7].

Считается, что при НПВП-гастропатии отсутствует субъективная симптоматика (так называемые немые язвы). Следует отметить, что данный феномен зачастую определяется не истинным отсутствием симптоматики, но ее умеренной выраженностью или тем, что жалобы, связанные с основным заболеванием, беспокоят пациента существенно больше, чем жалобы со стороны ЖКТ [4]. Однако даже полное отсутствие жалоб не позволяет исключить наличия серьезной патологии. Поэтому эндоскопическое исследование является единственным своевременным и точным методом диагностики НПВП-гастропатии.

## Факторы риска

Развитие диспептических симптомов не является специфическим признаком, по которому можно диагностировать НПВП-гастропатию, поэтому особенно важным является выделение факторов риска. Последние можно поделить на две группы: доказанные и вероятные.

### Таблица

#### Факторы риска развития НПВП-гастропатии

| Доказанные                                                 |
|------------------------------------------------------------|
| Пожилые возраст                                            |
| Наличие в анамнезе язвенной болезни                        |
| Одновременный прием глюкокортикостероидов                  |
| Высокие дозы приема НПВП или использование нескольких НПВП |
| Одновременный прием антикоагулянтов                        |
| Серьезные сопутствующие системные заболевания              |
| Вероятные                                                  |
| Инфицирование <i>Helicobacter pylori</i>                   |
| Курение                                                    |
| Употребление алкоголя                                      |

Риск развития ЖК осложнений у пожилых людей (старше 60 лет) увеличивается в прямой зависимости от возраста. Zaroff показал, что ежегодно опасность кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта, а также опасность образования язв отмечались у 210 больных на 1000000 населения старше 60 лет и лишь у 35 на 1000000 в возрасте до 60 лет.

При одновременном применении двух препаратов НПВП, либо при замене одного другим, риск осложнений возрастает вдвое. Есть наблюдения, что ректальные свечи с НПВП вызывали больше осложнений, чем при приеме перорально. При назна-

чении НПВП как противоболевых препаратов надо иметь ввиду, что источником хронических болей у пожилых людей обычно являются дистрофические изменения, а не воспалительные как у молодых. Поэтому препаратами первого выбора должны быть парацетамол или код-акамол.

Вопрос о проведении эрадикационной терапии у лиц, получающих НПВП, по-прежнему дискутируется в литературе. Последние рекомендации заключаются в назначении антихеликобактерной терапии, только лицам с «язвенным анамнезом».

Необходимо учитывать, что гастродуоденальные язвы и эрозии могут возникнуть даже при приеме небольших доз ацетилсалициловой кислоты (менее 300 мг в сутки), назначаемых, например, для профилактики осложнений при ишемической болезни сердца [5].

#### Лечение и профилактика НПВП-гастропатий

Лечение гастродуоденальных эрозий и язв, обусловленных приемом НПВП, предпочтительнее начинать с отмены, уменьшения дозы или замены НПВП парацетамолом. Если отмена не представляется возможной, то параллельно проводят противоязвенную терапию, но сроки заживления язв и эрозий при этом увеличиваются. Наиболее эффективными для этого препаратами являются ингибиторы протонной помпы, альтернативой —  $H_2$ -блокаторы и мизопростол. Их эффективность ниже [12].

Ввиду высокой частоты назначений НПВП необходимо улучшать безопасность их приема. Этого можно добиться двумя путями: одновременно назначать препарат, защищающий слизистую оболочку, или принимать селективные НПВП.

В США только синтетический аналог простагландина  $E_2$  мизопростол разрешен для использования в сочетании с НПВП в целях предупреждения гастропатии [17, 20]. Причем его дозировка должна составлять не менее 600 мг в сутки.

Многие исследования показали, что при приеме омепразола в дозировке 20 мг/сутки частота встречаемости язвенных поражений была ниже, чем у пациентов, получающих блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов [16].

Другим подходом является назначение НПВП, обладающих пониженной ulcerогенной активностью (ибупрофен), или селективных НПВП.

При использовании НПВП в виде свечей или парентерально неприятные ощущения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта возникают реже, чем при использовании таблетированных форм, однако, риск развития эрозий и язв при этом не снижается.

Если появилось язвенное поражение, то наиболее оправданным подходом является отмена НПВП или замена его парацетамолом в дозе 4 г/сут.

#### Современные рекомендации по лечению НПВП-гастропатий

| Клиническая картина                 | Рекомендации                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Диспепсия                           | Эмпирическое лечение $H_2$ -блокаторами (ранитидин 150 мг/2 раза в день, фамотидин 20 мг/2 раза в день) или ингибиторами протонной помпы (омепазол 20 мг, лансопрозол 30 мг, пантопрозол 40 мг) |
| Инфекция <i>Helicobacter pylori</i> | Эрадикация только у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе                                                                                                                                    |
| Язвенное поражение                  |                                                                                                                                                                                                 |
| НПВП отменить                       | $H_2$ -блокаторы (ранитидин 300 мг на ночь, фамотидин 40 мг на ночь) или ингибиторы протонной помпы (омепазол 20 мг, лансопрозол 30 мг, пантопрозол 40 мг) на 4-8 недель                        |
| НПВП продолжить                     | Ингибиторы протонной помпы (омепазол 20 мг, лансопрозол 30 мг, пантопрозол 40 мг) на 4-8 недель                                                                                                 |
| Профилактика                        | Одновременный прием мизоπροстола (не менее 200 мг/3 раза в день), ингибиторов протонной помпы (омепазол 20 мг, лансопрозол 30 мг, пантопрозол 40 мг), назначение селективных НПВП               |

Влияние НПВП на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта не ограничивается только гастродуоденальной зоной.

Известно, что также поражается слизистая оболочка тонкой, реже — толстой кишки. Ввиду трудной визуализации этих органов и малой информированности о патологии этой области практикующие врачи редко задумываются в клинической практике о влиянии НПВП на слизистую оболочку этих органов. Однако, внедрение в 90-е годы XX века метода капсульной эндоскопии, и проводимые исследования последних лет показали, что косвенные признаки воспаления тонкой кишки отмечаются у 40-70% больных, длительно принимающих НПВП, а по повреждению слизистой оболочки тонкой кишки при ее визуализации выявляется более чем у 40% пациентов — это почти половина больных!!! Поэтому ниже хотелось бы напомнить об основных патогенетических и клинических проявлениях НПВП-энтеропатии, принципах диагностики и лечения.

**НПВП-энтеропатия (энтеропатия, индуцированная НПВП)** — патология тонкой кишки, возникающая в хронологической связи с приемом НПВП (включая низкие дозы аспирина). НПВП-энтеропатия характеризуется нарушением проницаемости кишечной стенки с экссудацией белка и диapedезом эритроцитов (приводящих к железодефицитной анемии и гипоальбуминемии), нарушением процессов переваривания и всасывания пищи, а также повреждением слизистой оболочки с развитием эрозий, язв и их осложнений — кровотечения, перфорации, появления циркулярных стриктур, нарушения кишечной проходимости [6].

Патогенез поражения слизистой тонкой кишки связан с негативным влиянием НПВП на энтероциты — снижением синтеза простагландина  $E_2$  и простаглицина, блокадой ферментных систем митохондрий, нарушением микроциркуляции вследствие блокады NO-синтазы и др., что приводит к нарушению межклеточных контактов с последующей транслокацией бактериальной флоры и компонентов бактерий в кишечную стенку и развитием хронического воспаления [13].

К основным клиническим проявлениям НПВП-энтеропатии относят:

- железодефицитную анемию;
- диспепсию, не отвечающую на прием ингибиторов протонной помпы;
- гипопроотеинемия и гипоальбуминемия (связана с экссудацией белка);
- наличие крови в кале при отсутствии поражения верхних и дистальных отделов ЖКТ.

Иногда поражение тонкой кишки может дебютировать осложнениями:

- перфорацией тонкой кишки;
- профузным кишечным кровотечением;
- тонкокишечной непроходимостью, связанной с формированием постязвенных стриктур.

Диарейный синдром часто возникает на фоне приема НПВП и иногда даже требует медикаментозной коррекции. НПВП занимают одно из ведущих мест среди причин развития острой и хронической диареи. При этом возникновение НПВП-ассоциированной диареи может быть сопряжено как с функциональными или органическими нарушениями в толстой кишке (так называемая НПВП-колонопатия), так и с рядом механизмов, связанных с воспалением и повышением проницаемости тонкой кишки.

Глюкокортикостероиды и цитотоксические иммунодепрессанты, которые часто применяются у пациентов с ревматологическими заболеваниями, способствуют развитию бактериальной транслокации, воздействуют на проницаемость стенки тонкой кишки и замедляют темпы регенерации поврежденных эпителиоцитов. В то же время эти препараты могут уменьшать выраженность хронического воспаления слизистой оболочки тонкой кишки, связанного с негативным влиянием НПВП, и блокировать механизмы клеточной цитотоксичности активированных нейтрофилов, ответственные за повреждение энтероцитов [15].

**Диагностика НПВП-энтеропатии.** Диагностические мероприятия для выявления патологии тонкой кишки показаны больным, регулярно принимающим НПВП, в случае выявления у них признаков скрытого кишечного кровотечения (при негативных результатах ФГДС и фиброколоноскопии), железодефицитной анемии (при невыясненном источнике кровотечения и достаточном поступлении железа с пищей) и гипоальбуминемии.

Оценка кровопотери, возникающей на фоне приема НПВП, обычно базируется на обнаружении следов крови в кале. Более точные данные удастся получить с помощью методик с применением радиоактивных меток, например, эритроцитов, меченных <sup>51</sup>Cr-ЭДТА [15].

Следует отметить, что риск развития патологии тонкой кишки возрастает при наличии дивертикулов (которые часто встречаются в пожилом возрасте), а также хронических воспалительных заболеваний кишечника — язвенного колита и болезни Крона.

**Лечение и профилактика НПВП-энтеропатии.** Отмена НПВП позволяет снизить риск развития тяжелых осложнений и ускорить процесс выздоровления, однако не приводит к купированию всех проявлений НПВП-энтеропатии. Имеются данные о возможности применения мизопростала, сульфасалазина и метронидазола [13].

Профилактика НПВП-энтеропатии прежде всего предусматривает рациональное использование НПВП у больных с такими вероятными факторами риска, как пожилой возраст, сопутствующий прием глюкокортикостероидов и антикоагулянтов, хронические заболевания кишечника (целиакия, болезнь Уиппла, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона) [15]. Согласно данным рандомизированных клинических исследований, применение селективных-НПВП (нимесулида, мелоксикама, целекоксиба) у таких больных достоверно снижает риск развития или рецидива патологии тонкой кишки, однако не устраняет полностью признаки энтеропатии [15, 21].

Сульфасалазин и препараты висмута способны уменьшать кровопотерю, связанную с повышением кишечной проницаемости на фоне приема НПВП, а мизопростол — снижать риск серьезных осложнений со стороны тонкой кишки при длительном приеме НПВП [21].

Ингибиторы протонной помпы, эффективность которых доказана при поражении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны оказались неэффективными при патологическом процессе в тонкой кишке. Они не уменьшают риск развития НПВП-энтеропатии. Также ингибиторы протонной помпы не эффективны в отношении диспепсии, сопровождающей повреждение тонкой кишки, в отношении профилактики рецидивов язв или кровотечения этого отдела кишечника. По современным представлениям, уменьшение частоты развития НПВП-энтеропатии происходит при использовании ЦОГ-2-селективных НПВП [21].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Евсеев М. А., Веренко А. М. Возможность проведения терапии НПВП у пациентов с эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны. // *Consilium-medicum*. — 2007. — Том 9, № 8. — С. 129-134.
2. Каратеев А. Е., Коновалова Н. Н., Литовченко А. А. и др. НПВП-ассоциированное заболевание ЖКТ при ревматизме в России. // *Клиническая медицина*. — 2000. — № 5. — С. 33-39.
3. Каратеев А. Е., Муравьев Ю. В., Раденска-Лоповок С. Г. и др. Эффективность антихеликобактерной терапии при НПВП-индуцированной гастропатии. // *Клиническая медицина*. — 2003. — № 4. — С. 37-41.

4. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Корешков Г. Г. НПВП-индуцированная диспепсия: распространенность и возможность медикаментозной коррекции. // *Научно-практическая ревматология*. — 2003. — № 5. — С. 76-78.
5. Каратеев А. Е. Рецидивирование гастропатий, связанных с приемом НПВП. // *Терапевтический архив*. — 2003. — № 5. — С. 74-78.
6. Каратеев А. Е., Насонова В. А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами. // *Тер. архив*. — 2004. — № 2. — С. 79-82.
7. Каратеев А. Е. Лечение и медикаментозная профилактика НПВП-гастропатии: основные положения. // *Фарматека*. — 2006. — № 6. С. 37-45.
8. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). — Москва, Издательство «Анко», 2000; 142 с.
9. Насонов Е. Л., Каратеев А. Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. // *Клиническая медицина*. — 2000. — № 3. — С. 4-10 (часть 1); № 4. — С. 4-9 (часть 2).
10. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения. — РМЖ. — 2001; 9 (7-8).
11. Сороцкая В. Н., Каратеев А. Е. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями. // *Научно-практическая ревматология*. — 2005. — № 4. — С. 34-38.
12. Шостак Н. А., Рябкова А. А., Савельев В. С. и др. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. // *Терапевтический архив*. — 2003. — № 5. — С. 70-74.
13. Bogas M., Afonso Mdo C., Araújo D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and lower intestinal tract toxicity. — *Acta Reumatol Port*. — 2006, Jul-Sep; 31 (3): 227-35.
14. Brooks P. M., Day R. O. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: differences and similarities. — *N. Engl. J. Med*. — 1993; 324: 1716-1725.
15. Davies N. M., Saleh J. Y., Skjoldt N. M. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. — *J Pharm Pharm Sci*. — 2000, Jan-Apr; 3 (1): 137-55.
16. Fleishmann R., Baumgartner S., Weisman M. et al. Long term safety of etanercept in elderly subject with rheumatic disease. — *Ann. Rheum. Dis*. — 2006; 65: 379-84.
17. Fries J., Kristen N., Bennet M. et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. — *Arthritis Rheum*. — 2004; 50: 2433-40.
18. Hawkey C. Cyclooxygenase inhibition: between the devil and deep blue sea. — *GUT*. — 2002; 50: 1125-30.
19. Ishikawa N., Fuchigami T., Matsumoto T. et al. Helicobacter pylori infection in rheumatoid arthritis: effect of drugs prevalence and correlation with gastroduodenal lesions. — *Rheumatology*. — 2002; 41: 72-77.
20. Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs—nice or necessary? *Rew Gastroenterol Dis*. — 2004; 4: 33-41.
21. Lehmann F. S., Beglinger C. Impact of COX-2 inhibitors in common clinical practice a gastroenterologist's perspective. — *Curr Top Med Chem*. — 2005; 5 (5): 449-64.
22. Pincus T., Koch G., Lei H. et al. Patient preference for placebo, acetaminophen (paracetamol) or celecoxib efficacy studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. — *Ann. Rheum. Dis*. — 2004; 63: 931-40.
23. Singh G. Recent consideration in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. — *Am J Med*. — 1998; 105: 31-38.

## Системная красная волчанка: вчера и сегодня

С. Ф. АХМЕРОВ

Казанский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии

На протяжении многих лет системная красная волчанка (СКВ) находится в центре внимания как клинической, так и теоретической медицины. Заболевание, бывшее когда-то, в не-

столь далеком прошлом (я имею ввиду 50-е годы), весьма редким, в последующем стало встречаться довольно часто. Иллюстрацией сказанному может служить то обстоятельство, что в 50-е годы