

ВЛИЯНИЕ СЕЛЕКТИВНЫХ И НЕСЕЛЕКТИВНЫХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ НА КИШЕЧНИК И ГЕПАТОБИЛИАРНУЮ СИСТЕМУ

Ахмедов В. А., Остапенко В. А., Винжегина В. А., Судакова А. Н., Ражева Н. Г.

Омская медицинская академия

В связи с развитием НПВП-гастропатии появились многочисленные отечественные и зарубежные исследования относительно влияния нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Вместе с тем воздействие данной группы препаратов на ЖКТ выходит за пределы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. В представленной статье нами делается акцент на особенности воздействия НПВП на кишечник и органы гепатобилиарной системы.

Одной из важных проблем современной гастроэнтерологии и ревматологии является воздействие селективных и неселективных НПВП на кишечник, и по значимости данная проблема ставится в один ряд с НПВП-гастропатией в связи с наличием таких неблагоприятных явлений, как кишечные кровотечения, анемизация, перфорация, хроническая потеря белка, обструкция кишечника [4, 15, 18, 30]. Согласно результатам крупных эпидемиологических исследований [33], поражение кишечника на фоне длительного приема НПВП наблюдается у 60 % пациентов. Особую опасность представляет длительное применения НПВП у пациентов с наличием дивертикулов в толстой кишке, так как у них особенно велик риск формирования фистул и перфораций толстой кишки [11, 35]. При оценке частоты появления колоректальных язв на фоне терапии НПВП исследователями [31, 32] было отмечено, что наиболее высокий риск данных патологических изменений встречался у пациентов, которым назначались «Диклофенак» и «Пироксикам».

Одним из факторов формирования НПВП-энтеропатии является усиленное изменение кишечной микрофлоры на фоне терапии НПВП, что подтверждается в работах [4, 25]. Исследователями было отмечено уменьшение риска развития энтеропатии на фоне курса антибиотикотерапии у лиц, длительно принимающих НПВП, при этом наиболее перспективным оказался антибиотик «Рифаксимин».

Одним из наиболее неблагоприятных воздействий НПВП на кишечник является развитие стриктур толстой кишки [22]. В частности, в работе [17]

было описано наличие стриктуры поперечно-ободочной и подвздошной кишки у пациентки на фоне терапии НПВП. Изменение подвздошной кишки на фоне длительного приема НПВП было также описано в исследованиях [3, 24], при этом авторы описывают тонкостенные и эластичные стриктуры по типу диафрагмы.

В экспериментальных исследованиях по оценке механизма повреждения слизистой оболочки подвздошной кишки, связанного с длительным приемом НПВП, было отмечено, что протективную роль на слизистую оболочку оказывает содержащийся в желчи фосфатидилхолин [8]. Прием «Индометацина» приводил к блокированию данного соединения и тем самым к созданию благоприятных условий для поражения подвздошной кишки.

Одной из вероятных причин поражения тонкой кишки при приеме НПВП является процесс запуска «каскада» биохимических изменений, приводящий в конечном итоге к воспалительным изменениям слизистой оболочки [9, 12, 14, 29].

Согласно данным ретроспективных когортных исследований, применение НПВП в виде ретардных форм, кишечнорастворимых таблеток и ректальных свечей не снижает риск развития серьезных осложнений в ЖКТ (В). По данным ИР РАМП, частота выявления язв и множественных эрозий у больных, принимавших НПВП в виде свечей ($n = 343$), составила 22,7 %, у больных ($n = 3574$), принимавших НПВП перорально, – 18,1 % ($p < 0,05$) [2].

Одним из наиболее сложных вопросов является методология выявления поражения кишечника, особенно тонкой кишки, у пациентов, длительно принимающих НПВП. Одним из решений этого вопроса является метод капсульной видеоскопии кишечника, которая позволяет с высокой информативностью и безопасностью для пациентов проводить визуализацию характера поражения слизистой оболочки тонкой кишки, учитывая то, что капсула фиксирует изображение не более 12 часов [13, 21, 27, 28]. Для повышения качества диагностики НПВП-энтеропатии и упрощения диагностики был предложен простой метод исследования в кале кал-протектина [36], который является нейтрофильным

цитозольным белком, не разрушающимся в процессе пищеварения. Использование этого теста позволяет с высокой степенью достоверности выявлять как НПВП-энтеропатию, так и воспалительные заболевания в кишечнике любого генеза, что было подтверждено на большой группе обследованных пациентов.

Для снижения поражающего влияния НПВП на кишечник проводилось экспериментальное исследование [40], по результатам которого была показана эффективность растительного препарата «Диосгенин». Он подавлял воспалительный процесс в тонкой кишке, связанный с приемом «Индометацина». Аналогичным эффектом по подавлению интенсивности поражающего влияния «Индометацина» на тонкую кишку обладает и урсодезоксихолевая кислота, что было продемонстрировано в работе [23]. В настоящее время ведутся испытания клинической эффективности использования «Сульфасалазина», «Трихопола» и «Мизопростол» для лечения и профилактики НПВП-энтеропатии [10, 14].

Не меньшее внимание в современной литературе уделяется влиянию селективных и неселективных НПВП на органы гепатобилиарной системы. В исследовании [20] был описан случай возникновения выраженного холестаза у 15-летней девочки на фоне лечения «Кларитромицином» в сочетании с «Нимесулидом» по поводу респираторной инфекции. При этом другие причины патологических изменений в печени, такие как инфекционные, метаболические, генетические, аутоиммунные и первичный билиарный цирроз, были исключены. При биопсии печени выявлялся выраженный холестаз с формированием желчных «пробочек» в расширенных желчных протоках, а также портальные и дольковые инфильтраты. Терапия, проведенная препаратами урсодезоксихолевой кислоты, не принесла результатов, более того, холестаз нарастал, и с 20-го дня к лечению был подключен «Преднизолон», назначение которого сроком на два месяца позволило достичь ликвидации симптомов. Следовательно, делается вывод об опасном усилении токсического влияния на печень активно используемого в сезон респираторных вирусных инфекций и гриппа сочетания «Кларитромицина» с «Нимесулидом».

Одномоментное двойное негативное влияние «Нимесулида» было описано и в работе [34]. Авторами описан клинический случай 66-летней женщины с избыточной массой тела, которой назначался «Нимесулид» по поводу остеоартроза в дозе 200 мг в день. После шести недель лечения у пациентки появились выраженная желтуха, тошнота и потемнение мочи, а две недели спустя присоединилась рвота с кровью, по поводу чего она была экстренно госпитализирована. При абдоминальном ультразвуковом исследовании выявлялась выраженная

гепатомегалия, а в биохимических анализах – увеличение трансаминаз, билирубина, ГГТП, при этом другие причины патологии печени, включая вирусные и аутоиммунные, исключались. При биопсии печени были обнаружены мостовидные некрозы и проявления острого токсического повреждения печени [34]. Помимо поражения печени при проведении эндоскопии, у данной пациентки выявлялись кровоточащие язвы желудка, что демонстрирует особый случай негативного влияния «Нимесулида» сразу на два органа. В наших исследованиях [1] при сопоставлении данных анамнеза по приёму лекарственных средств и данных ФГДС оказалось, что среди пациентов, принимающих последний год «Нимесулид», количество эрозивно-язвенных поражений желудка было не только не меньше, но даже больше, чем среди больных, принимающих в последнее время только неселективные НПВП.

Аналогичные результаты по токсическому влиянию НПВП на печень были получены и в работе [37]. При этом был описан случай влияния «Теноксикама» на печень у 36-летнего мужчины, у которого после одной недели терапии препаратом развились интенсивная желтуха и синдром Лайелла. При биопсии печени были обнаружены: выраженный холестаз, негнойный холангит и полиморфная воспалительная инфильтрация портальных трактов макрофагами и эозинофилами. Авторами делается предположение об иммуноаллергическом механизме токсического воздействия «Теноксикама», на что указывают синдром Лайелла и преобладание эозинофилов среди клеток, инфильтрировавших портальные тракты.

В экспериментальных исследованиях на животных [6, 26] были показаны обнадёживающие результаты использования препарата «Ресвератрол» у пациентов с холестазом, в том числе связанным с приемом НПВП. На фоне назначения этого лекарственного средства уменьшался уровень провоспалительных цитокинов (ФНОα и ИЛ-1), а также наблюдалось нарастание антиоксидантной защиты и уменьшение оксидантного повреждения печеночной ткани, имеющего место при терапии НПВП. Помимо повреждающего действия на органы гепатобилиарной области, имеются экспериментальные исследования, доказывающие протективную роль селективных ингибиторов ЦОГ-2 («Мелоксикама») в отношении рака желчного пузыря при формировании аномального соединения панкреато-билиарных протоков [38]. Данный эффект связывают с влиянием «Мелоксикама» на подавление клеточного роста и, как следствие, подавления канцерогенеза. Аналогичные результаты в отношении подавления развития рака желчного пузыря были получены



и относительно другого лекарственного средства из группы селективных ингибиторов ЦОГ-2 — «Этодолака» [39]. Более того, было показано, что помимо подавления роста опухоли данный препарат уменьшал степень тяжести рефлюкс-холангита, развившегося после билиоэнтеростомии. Учёными [19] проводились исследования относительно влияния «Нимесулида» на развитие рака поджелудочной железы, развившегося на фоне инъекций канцерогенным веществом (2-оксопропиламин). При этом было выявлено, что назначение «Нимесулида» одновременно с введением канцерогенного вещества приводило к значительному достоверному уменьшению риска развития рака поджелудочной железы у экспериментальных животных.

Для оценки влияния селективных ингибиторов ЦОГ-2 на печень проводилось исследование на собаках по оценке эффективности влияния «Дексаметазона» и «Целекоксиба» на токсическое поражение печени, вызванное «Фтородеоксиуридином», который способствует развитию билиарного склероза [16]. При этом было отмечено, что «Целекоксиб» обладает определенным блокирующим действием на развитие фиброза печени, что открывает перспективы применения этого препарата у пациентов с более высоким риском развития поражения печени.

Обнадёживающие результаты относительно более безопасного влияния на печень и желудок были получены в отношении «Набуметона» [7], который по своей химической структуре не является кислотой, а также не проходит энтерогепатическую рециркуляцию, что минимизирует его повреждающий эффект.

Таким образом, проблема влияния НПВП на желудочно-кишечный тракт сложна и многогранна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винжегина, В. А. Клинико-инструментальные параллели в диагностике НПВП-гастропатии у пациентов с суставной патологией / В. А. Винжегина, А. Н. Судакова, В. А. Ахмедов и др. // Омский научный вестник. 2006. № 3 (37). С. 14–16.
2. Насонов, Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты: клинические рекомендации по использованию / Е. Л. Насонов, А. Е. Каратеев // Врач. 2007. № 3. С. 8–14.
3. Aabakken, L. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced disease in the distal ileum and large bowel / L. Aabakken, M. Osnes // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 1989. Vol. 163. P. 48–55.
4. Aabakken, L. Small-bowel side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs / L. Aabakken // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999. Vol. 11, № 4. P. 383–388.
5. Adebayo, D. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? / D. Adebayo, I. Bjarnason // Postgrad. Med. J. 2006. Vol. 82, № 965. P. 186–191.
6. Ara, C. Protective effect of resveratrol against oxidative stress in cholestasis / C. Ara, H. Kirimlioglu, A. B. Karabulut et al. // J. Surg. Res. 2005. Vol. 127, № 2. P. 112–117.
7. Bannwarth, B. Gastrointestinal tolerance of nonsteroidal anti-inflammatory agents / B. Bannwarth // Drugs. 2000. Vol. 59, № 1. P. 17–23.
8. Barrios, J. M. Role of biliary phosphatidylcholine in bile acid protection and NSAID injury of the ileal mucosa in rats / J. M. Barrios, L. M. Lichtenberger // Gastroenterology. 2000. Vol. 118, № 6. P. 1179–1186.
9. Bjarnason, I. Influence of anti-rheumatic drugs on gut permeability and on the gut associated lymphoid tissue / I. Bjarnason, T. Peters // Baillieres Clin. Rheumatol. 1996. Vol. 10, № 1. P. 165–176.
10. Bjarnason, I. Intestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs / I. Bjarnason, A. J. Macpherson // Pharmacol. Ther. 1994. Vol. 62, № 1–2. P. 145–157.
11. Bjarnason, I. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans / I. Bjarnason, J. Haylar, A. J. MacPherson et al. // Gastroenterology. 1993. Vol. 104, № 6. P. 1832–1847.
12. Bolten, W. W. Underestimated adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the distal intestine / W. W. Bolten // Z. Rheumatol. 2000. Vol. 59, № 6. P. 370–372.
13. Chutkan, R. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the gastrointestinal tract: diagnosis by wireless capsule endoscopy / R. Chutkan, N. Toubia // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. 2004. Vol. 14, № 1. P. 67–85.
14. Davies, N. M. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy / N. M. Davies, J. Y. Saleh, N. M. Skjodt // J. Pharm. Sci. 2000. Vol. 3, № 1. P. 137–155.
15. Davies, N. M. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine / N. M. Davies // Dis. Colon. Rectum. 1995. Vol. 38, № 12. P. 1311–1321.
16. Ensinger, W. Effects of dexamethasone or celecoxib on biliary toxicity after hepatic arterial infusion of 5-fluorodeoxyuridine in a canine model / W. Ensinger, J. Knol, S. DeRemer et al. // Cancer Res. 2004. Vol. 64, № 1. P. 311–315.
17. Faucheron, J. L. Ileal and right colonic strictures due to prolonged non steroidal anti-inflammatory drug intake / J. L. Faucheron, R. Sani, M. Zeid et al. // Gastroenterol. Clin. Biol. 2006. Vol. 30. P. 1221–1223.

При этом характер поражения кишечника во многом схож с изменениями, наблюдаемыми в верхних отделах ЖКТ: антральном отделе желудка и двенадцатиперстной кишке. Общими проявлениями НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии является присоединение эрозивно-язвенных поражений, прогностически опасных осложнений, перфорации, кровотечения, рубцовых изменений с формированием стриктур. Вместе с тем имеется ряд неблагоприятных особенностей, присущих НПВП-энтеропатии и заключающихся в развитии и прогрессировании общеорганных нарушений на почве хронической потери белка в организме и формирования хронической анемии.

Поражение органов гепатобилиарной системы представляет собой противоречивую проблему. Что касается неселективных НПВП, то относительно этой группы препаратов мнение исследователей единодушно в отношении их токсического влияния на печень. Касательно селективных НПВП мнения расходятся. С одной стороны, имеются клинические наблюдения, демонстрирующие выраженное токсическое воздействие лекарственных средств этой группы на печень, а с другой — экспериментальные работы убедительно доказывают протективное воздействие ряда препаратов этой группы в отношении канцерогенеза, предположительно, за счет свойства подавлять клеточный рост.

Следовательно, частое сочетание поражения всех отделов пищеварительного тракта на фоне длительной терапии НПВП требует комплексной оценки ЖКТ у пациентов, вынужденных в течение долгого времени принимать нестероидные противовоспалительные средства.

18. Fortun, P. J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the small intestine / P. J. Fortun, C. J. Hawkey // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2005. Vol. 21. № 2. P. 169–175.
19. Furukawa, F. A cyclooxygenase-2 inhibitor, nimesulide, inhibits postinitiation phase of N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine-induced pancreatic carcinogenesis in hamsters / F. Furukawa, A. Nishikawa, I. S. Lee et al. // *Int. J. Cancer.* 2003. Vol. 104, № 3. P. 269–273.
20. Giannattasio, A. Steroid therapy for a case of severe drug-induced cholestasis / A. Giannattasio, M. D'Ambrosi, M. Volpicelli et al. // *Ann. Pharmacother.* 2006. Vol. 40, № 6. P. 1196–1199.
21. Graham, D. Y. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users / D. Y. Graham, A. R. Opekun, F. F. Willingham et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. Vol. 3, № 1. P. 55–59.
22. Kessler, W. F. Surgical complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel ulceration / W. F. Kessler, G. T. Shires 3rd, T. J. Fahey 3rd // *J. Am. Coll. Surg.* 1997. Vol. 185, № 3. P. 250–254.
23. Kullmann, F. Effect of ursodeoxycholic acid on the inflammatory activity of indomethacin-induced intestinal inflammation in rats / F. Kullmann, V. Gross, J. Ruschoff et al. // *Z. Gastroenterol.* 1997. Vol. 35, № 3. P. 171–178.
24. Kow, P. Y. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-induced enteropathy: Case discussion and review of the literature / P. Y. Kow, W. J. Terraine // *Mayo Clin. Proc.* 1995. Vol. 70. P. 55–61.
25. Lanas, A. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? / A. Lanas, C. Scarpignato // *Digestion.* 2006. Vol. 73. Suppl. 1. P. 136–150.
26. Lewis, J. H. Drug- and chemical-induced cholestasis / J. H. Lewis, H. J. Zimmerman // *Clin. Liver Dis.* 1999. Vol. 3, № 3. P. 433–464.
27. Maiden, L. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy / L. Maiden, B. Thiodleifsson, A. Theodors et al. // *Gastroenterology.* 2005. Vol. 128, № 5. P. 1172–1178.
28. Matsumoto, T. Endoscopic features of chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine: comparison with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy / T. Matsumoto, S. Nakamura, M. Esaki et al. // *Dig. Dis. Sci.* 2006. Vol. 51, № 8. P. 1357–1363.
29. Matsumoto, T. Non-specific multiple ulcers of the small intestine unrelated to non-steroidal anti-inflammatory drugs / T. Matsumoto, M. Iida, T. Matsui et al. // *J. Clin. Pathol.* 2004. Vol. 57, № 11. P. 1145–1150.
30. Morris, A. J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy / A. J. Morris // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 1999. Vol. 9, № 1. P. 125–133.
31. Pan, Y. S. Clinical and endoscopic features of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced colorectal ulcerations / Y. S. Pan, L. T. Chen, C. A. Tseng // *J. Formos. Med. Assoc.* 2005. Vol. 104, № 11. P. 804–810.
32. Schneider, A. R. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large bowel / A. R. Schneider, C. Benz, J. F. Riemann // *Endoscopy.* 1999. Vol. 31, № 9. P. 761–767.
33. Smale, S. Epidemiology and differential diagnosis of NSAID-induced injury to the mucosa of the small intestine / S. Smale, J. Tibbie, G. Sigthorsson et al. // *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2001. Vol. 15, № 5. P. 723–738.
34. Tejos, S. Bleeding gastric ulcers and acute hepatitis: 2 simultaneous adverse reactions due to nimesulide in a case / S. Tejos, N. Torrejon, H. Reyes et al. // *Rev. Med. Chil.* 2000. Vol. 128, № 12. P. 1349–1353.
35. Thieffn, G. Toxic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum / G. Thieffn, L. Beaugerie // *Joint. Bone. Spine.* 2005. Vol. 72, № 4. P. 286–294.
36. Tibbie, J. A. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test / J. A. Tibbie, G. Sigthorsson, R. Foster et al. // *Gut.* 1999. Vol. 45, № 3. P. 362–366.
37. Trak-Smayra, V. Prolonged cholestasis and ductopenia associated with tenoxicam / V. Trak-Smayra, D. Cazals-Hatem, T. Asselah et al. // *J. Hepatol.* 2003. Vol. 39, № 1. P. 125–128.
38. Tsuchida, A. Inhibitory effect of meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor, on N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine induced biliary carcinogenesis in Syrian hamsters / A. Tsuchida, T. Itoi, K. Kasuya et al. // *Carcinogenesis.* 2005. Vol. 26, № 11. P. 1922–1928.
39. Tsuneoka, N. Chemopreventative effect of a cyclooxygenase-2-specific inhibitor (etodolac) on chemically induced biliary carcinogenesis in hamsters / N. Tsuneoka, Y. Tajima, A. Kitazato et al. // *Carcinogenesis.* 2005. Vol. 26, № 2. P. 465–469.
40. Yamada, T. Dietary diosgenin attenuates subacute intestinal inflammation associated with indomethacin in rats / T. Yamada, M. Hoshino, T. Hayakawa et al. // *Am. J. Physiol.* 1997. Vol. 273. P. 355–364.