

## ГАСТРОПАТИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

**И.Ю. Колесникова**, докт. мед. наук

Тверская государственная медицинская академия,  
Российская Федерация, 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4  
E-mail: sno-tgma@yandex.ru

**Приведены сведения об уменьшении негативного влияния нестероидных противовоспалительных препаратов, востребованных в разных областях медицины и оказывающих серьезное повреждающее действие на слизистую оболочку желудка и тонкой кишки.**

*Ключевые слова:* нестероидные противовоспалительные препараты, гастропатия, язва, профилактика.

Для цитирования: Колесникова И.Ю. Гастропатия при лечении нестероидными противовоспалительными препаратами. Медицинская сестра. 2018; 20 (8): 40–43. <https://doi.org/10.29296/25879979-2018-08-10>

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко применяются в современной медицине. Зачастую пациенты принимают их без согласования с врачом. За год регулярно или эпизодически НПВП принимают около 300 млн людей во всем мире, причем по назначению врача – не более 1/3 [1]. Опасность желудочно-кишечных кровотечений у больных, принимающих НПВП, возрастает в 3–5 раз, прободений язв – в 6 раз, риск смерти от осложнений, связанных с поражением желудочно-кишечного тракта, – в 8 раз. До 40–50% всех случаев острых желудочно-кишечных кровотечений обусловлены приемом НПВП [2].

Эта группа лекарств привлекает, прежде всего, своими множественными положительными эффектами: обезболивающим, противовоспалительным, жаропонижающим, антитромботическим. Все эти действия реализуются вследствие подавления синтеза простагландинов, которые иногда называют моторами воспаления. Однако, наряду с подавлением синтеза провоспалительных простагландинов НПВП подавляют и продукцию других простагландинов, совершенно необходимых для нормального восстановления клеток слизистой оболочки желудка и кишечника.

Термином «НПВП-гастропатии» в 1986 г. было предложено обозначать в отличие от язвенной болезни повреждения слизистой оболочки гастродуо-

денальной зоны, обусловленные приемом НПВП. К настоящему моменту известно, что клиника НПВП-гастропатии весьма разнообразна и варьирует от дискомфорта в эпигастрии и диспепсии до опасных, жизнеугрожающих осложнений: гастроюнального кровотечения или перфорации.

Хотя прием НПВП может сопровождаться повреждением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) от пищевода до прямой кишки, наиболее часто поражения возникают в желудке и тонкой кишке (у 20–40% пациентов, регулярно получающих НПВП). Несмотря на максимальный риск развития побочных явлений в начале лечения, угроза поражения ЖКТ сохраняется в течение всего периода приема НПВП. В пожилом возрасте частота развития язв увеличивается у больных, принимающих НПВП, до 30%. Частота серьезных осложнений со стороны нижних отделов ЖКТ при назначении НПВП пока точно не выяснена и может составлять около 20% всех случаев НПВП-индуцированного поражения ЖКТ [3].

Коварство НПВП-гастропатии прежде всего заключается в несоответствии тяжести повреждений слизистой оболочки ЖКТ, с одной стороны, и выраженности клинических проявлений, – с другой. У пациента с выраженным болевым синдромом и упорной диспепсией при эндоскопическом исследовании может выявляться поверхностный гастрит, а перфорация или язвенное кровотечение возможны при приеме НПВП и не без предъявления жалоб на работу пищеварительной системы.

Именно поэтому для определения риска развития серьезных последствий приема НПВП для ЖКТ выделяют группы факторов риска со стороны пациента, со стороны лекарства, а также некоторые дополнительные.

*Основные факторы риска, связанные с пациентом:*

- предшествующая язвенная болезнь (повышает вероятность поражения ЖКТ в 13,5 раза);
- возраст старше 65 лет (с возрастом риск повышается примерно на 4% каждый год);
- женский пол;

- другие заболевания: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стриктуры пищевода, системная склеродермия с поражением пищевода и желудка, цирроз печени, заболевания сердечно-сосудистой системы.

#### Основные «лекарственные» факторы риска [4]:

- прием неселективных («старых») НПВП: ацетилсалициловая кислота, индометацин, диклофенак и пр.;
- прием «кислых» НПВП (сулиндак, индометацин, пироксикам, кеторолак), обладающих способностью в кислой желудочной среде непосредственно проникать в клетки слизистой оболочки, что способствует прямому, «контактному» повреждающему действию на клетки покровного эпителия;
- прием больших доз и (или) одновременный прием нескольких НПВП;
- сопутствующая терапия глюкокортикостероидами (риск развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ у таких больных возрастает в 10 раз), ингибиторами обратного захвата серотонина, антиагрегантами, антикоагулянтами и, вероятно, ингибиторами кальциевых каналов [5];
- большая продолжительность терапии и(или) наличие заболевания, при котором требуется длительный прием НПВП;

#### К дополнительным факторам риска развития НПВП-гастропатии относят:

- наличие инфекции *Helicobacter pylori* (*Hp*);
- курение;
- прием алкоголя.

Поскольку анализ клинической симптоматики недостаточно информативен для уточнения степени поражения слизистой оболочки ЖКТ, окончательная диагностика НПВП-гастропатии основана, безусловно, на данных эзофагогастродуоденоскопии.

Это исследование показано всем больным, принимающим НПВП и имеющим факторы риска развития НПВП-гастропатии независимо от выраженности жалоб и клинических проявлений. К эндоскопическим проявлениям НПВП-гастропатии относят гиперемии, отек, подслизистые кровоизлияния, эрозии и изъязвления. Последние нередко множественные, располагаются в дистальной трети пищевода или антральном отделе желудка; язвы имеют плоские края; отсутствует или слабо выражено перилуцерозное воспаление.

Пациенты, принимающие НПВП, должны быть обследованы для исключения *Hp*-инфекции, особенно в начале лечения.

Лечение НПВП-гастропатии включает в себя последовательные действия. Это:

- отмена НПВП;

- при наличии *Hp*-инфекции – стандартная эрадикационная терапия;
- антисекреторные препараты в течение 14–21 дня; эффективность лечения оценивается клинически и эндоскопически.

Целесообразно изменить форму принимаемого НПВП при выявлении у пациента язвенно-эрозивного поражения слизистой оболочки ЖКТ (переход на внутримышечное или ректальное, в виде свечей, введение этих препаратов). Исходя из патогенеза НПВП-гастропатий, представляется существенным отсутствие зависимости между способом приема препарата – перорально, внутримышечно или ректально, с одной стороны, и частотой развития язвенно-эрозивного поражения, – с другой. Прием НПВП после еды, с достаточным количеством жидкости, особенно при использовании капсулированных форм, снижает вероятность лишь контактного раздражающего действия этих лекарств. Основное же ulcerогенное действие НПВП определяется их системным действием, проявляющимся после всасывания в кровь. При этом оно существенно не зависит от того, каким способом препарат поступил в организм пациента.

В каждой конкретной ситуации следует критически оценить неизбежность приема НПВП и возможность альтернативного назначения препаратов других групп: при лечении остеохондроза допустимо применение парацетамола, центральных миорелаксантов (толперизон), центральных анальгетиков (трамадол), местного нанесения НПВП в форме мазей, гелей, курсового использования физиотерапевтических процедур; при лечении предменструального синдрома можно применять миотропные спазмолитики и холинолитики; при острых респираторных вирусных инфекциях рекомендуется преимущественное использование производных парацетамола и т.д.

Следует отдавать предпочтение «новым», селективным ингибиторам циклооксигеназы 2-го типа (мелоксикам, этодолак, нимесулид), оказывающим меньшее негативное воздействие на слизистую оболочку ЖКТ [6].

Для лечения и профилактики НПВП-гастропатий применялись с разным эффектом практически все основные современные противоязвенные лекарственные средства (обволакивающие антацидные препараты, препараты висмута, синтетические аналоги простагландинов, антисекреторные препараты).

Давно и широко используемые в гастроэнтерологической практике невсасывающиеся антацидные препараты (алгелдрат+магния гидроксид, гевискон и др.) применяются и при НПВП-индуцированных гастропатиях; они достаточно эффективны (в 64% случаев) как лечебное средство. Однако неудобная

схема приема (4 раза в сутки), одно из побочных действий – запоры (что особенно значимо для женщин среднего и пожилого возраста, часто страдающих запорами и составляющих значительный контингент больных ревматическими заболеваниями), нарушение всасывания НПВП и других лекарств, невозможность профилактического приема из-за развития при длительном непрерывном приеме остеопороза вследствие связывания солей фосфора и интоксикации солями алюминия делают их использование в режиме монотерапии нецелесообразным.

Препараты висмута трикалия дицитрата с успехом применяются в лечении язвенной болезни. Обладая вяжущим и пленкообразующим эффектами, они дают также бактерицидный эффект в отношении *Нр*-инфекции. Но применение их для лечения НПВП-гастропатий в режиме монотерапии едва ли оправдано, учитывая второстепенную роль *Нр* в развитии этой патологии, высокую стоимость препаратов, большую вероятность развития интоксикации солями висмута при длительном приеме.

Применение мизопростола (синтетический аналог простагландина  $E_1$ ) патогенетически обосновано для лечения и профилактики НПВП-гастропатий. Основное фармакологическое действие мизопростола связано с цитопротективным эффектом в отношении слизистой оболочки ЖКТ. Мизопростол, принимаемый совместно с НПВП, снижает частоту эндоскопически диагностируемых язв желудка на 74%, а язв двенадцатиперстной кишки – на 53% по сравнению с таковой на фоне приема плацебо. Однако его применение ограничивается рядом отрицательных качеств. Мизопростол провоцирует диарею, диспепсический синдром, проявления системной вазоплегии (снижение артериального давления, гиперемия лица, головные боли). Частота побочных эффектов при лечении этим препаратом значительно (до 25%) превосходит таковую при использовании других противоязвенных препаратов ( $H_2$ -блокаторы и ингибиторы протонной помпы – ИПП – 10–12%). Неудобны прием мизопростола (4 раза в сутки) и его высокая стоимость, чем определяется весьма ограниченное его применение в широкой терапевтической практике.

Антисекреторные препараты заняли в настоящее время центральное место в профилактике НПВП-гастропатий. Их объединяет способность подавлять выработку соляной кислоты и пепсина вследствие влияния на париетальные и обкладочные клетки желудка. К антисекреторным препаратам относятся ИПП (омепразол, лансопризол, рабепразол, эзомепразол и др.) и  $H_2$ -блокаторы рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин, низатидин, роксатидин и др.). Мощное подавление кислотно-пептического фактора сделало эти лекарства одним из основных

средств лечения желудочно-кишечных кровотечений и профилактики кровотечений и перфораций язв. Эти свойства определили широкое использование антисекреторных препаратов для лечения и профилактики эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ при приеме НПВП.

У лиц, принимавших НПВП в сочетании с омепразолом, риск язвенного кровотечения был существенно ниже, чем после эрадикации *Нр*. Частота кровотечений составила соответственно 4,4 и 18,8%. По оценкам специалистов, ИПП способны снизить частоту эндоскопически диагностируемых НПВП-индуцированных язв на 90%.

В различных контролируемых исследованиях по профилактике и лечению НПВП-гастропатий (SCUR, OPPULENT, ASTRONAUT, OMNIUM) убедительно доказаны преимущества ИПП перед ранитидином или мизопростолом [7].

Хороший профилактический эффект, удобная схема лечебного и профилактического применения сделали препараты этих групп одними из самых перспективных в лечении и профилактике язвенно-эрозивного поражения верхних отделов ЖКТ, развившегося на фоне приема НПВП.

Дополнительные исследования показали, что  $H_2$ -гистаминоблокаторы снижают риск НПВП-индуцированных язв двенадцатиперстной кишки, но не влияют на частоту язв желудка.

Рассматривая вопрос профилактики НПВП-гастропатий, следует иметь в виду несколько аспектов данной проблемы [8, 9]. Попытки снизить риск побочного влияния НПВП на ЖКТ должны начинаться с оценки необходимости применения НПВП для купирования хронической боли либо для профилактики сердечно-сосудистой патологии и связанных с ней относительных рисков и пользы. При назначении НПВП врачу следует внимательно относиться к поддающимся коррекции факторам риска развития сердечно-сосудистой патологии. Результаты исследований показывают, что отказ от курения способствует нормализации артериального давления, уровня холестерина, а у больных сахарным диабетом – нормализации гликемии.

Среди устранимых факторов риска следует рассмотреть эрадикацию *Нр*-инфекции. Показано, что эрадикация *Нр* снижает частоту пептических язв у больных, только начинающих лечение НПВП. Подобного протективного действия не выявлено у пациентов с язвой в анамнезе.

Снизить риск можно, применяя минимально эффективные дозы НПВП и минимизируя продолжительность лечения. Из всех НПВП рекомендуется отдавать предпочтение препаратам с минимальным риском повреждения ЖКТ (селективные ингибиторы, ибупрофен). Следует применять минимально эффективные дозы, самые кратко-

срочные курсы терапии, избегать назначения комбинаций НПВП, особенно с аспирином, применения других антиагрегантов, антикоагулянтов, глюкокортикостероидов.

Стратегия профилактики НПВП-гастропатий основана на наличии у больных факторов риска. При их наличии прием ИПП обязателен. Назначение в подобной ситуации  $H_2$ -гистаминоблокаторов представляется неоправданным.

У больных без факторов риска необходимо тщательно отслеживать симптомы диспепсии. Следует регулярно наблюдать больных, принимающих НПВП, с целью выявления побочных явлений со стороны пищеварительной и сердечно-сосудистой систем (анализ жалоб, по показаниям – исследование кала на скрытую кровь, эзофагогастроуденоскопия). При диагностике НПВП-гастропатии требуется незамедлительно отменить НПВП и начинать лечение.

### Литература

1. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Русский медицинский журнал. 2006; 25: 1769.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2014; 6: 89–94.
3. Koffeman A.R., Valkhoff V.E., Çelik S. et al. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. The British Journal of General Practice. 2014; 64: 621.
4. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Комбинированное лечение язв желудка, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Результаты 4-недельного открытого контролируемого исследования по оценке эффективности комбинации ингибитора протонного насоса и висму-

та трикалия дицитрата. Терапевтический архив. 2009; 6: 62–7.

5. Chang H.Y., Zhou M., Tang W. et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. BMJ. 2015; 24 (350): h1585. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практикующих врачей / под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтера, 2007; 434.

6. Vaduganathan M., Bhatt D.L., Cryer B.L. et al. Proton Pump Inhibitors Reduce Gastrointestinal Events Regardless of Aspirin Dose in Patients Requiring Dual Antiplatelet Therapy. J. Am. Coll. Cardiol. 2016; 67 (14): 1661–71.

7. Балуква Е.В. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения. Русский медицинский журнал. 2017; 10: 697–702.

8. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Жилев Е.В. Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов. Consilium Medicum. 2017; 8: 110–5.

9. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии. Фарматека. 2016; 2: 49–54.

### GASTROPATHY IN THE USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

I.Yu. Kolesnikova, MD

Tver State Medical University,

4, Sovetskaya St., Tver 170100, Russian Federation

**The paper gives information about on the lower negative effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs that are in demand in various fields of medicine and have a serious damaging effect on the gastric and small intestinal mucosa.**

**Key words:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastropathy, ulcer, prevention.

**For reference:** Kolesnikova I.Yu. Gastropathy in the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Meditsinskaya Sestra. 2018; 20 (8): 40–43. <https://doi.org/10.29296/25879979-2018-08-10>