

Лекарственные поражения органов пищеварения

В связи с растущей частотой и клинической значимостью медикаментозных поражений органов пищеварения в этом и последующих номерах тематического выпуска газеты мы совместно с Институтом терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины (г. Харьков) запланировали серию публикаций, посвященных всестороннему рассмотрению данной проблемы и возможных путей ее решения по отношению к разным отделам желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы. Надеемся, что такая «анатомическая» последовательность материалов облегчит восприятие и поможет систематизировать огромный массив важной и ценной информации, которую предоставили авторы.

О.Я. Бабак, д.м.н., профессор, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Введение в проблему

Сегодня в медицинской практике используется около 25 тыс. лекарственных средств. При этом почти 90% из них разработаны в последние десятилетия, что позволяет говорить о так называемых фармацевтической экспансии и фармацевтическом взрыве. Ежегодно возрастает не только количество лекарственных средств, но и сила, а также целенаправленность их воздействия на организм. Однако, с одной стороны, создание и внедрение новых высокоэффективных лекарственных форм и средств позволяет значительно улучшить качество оказания помощи больным, с другой – чревато увеличением частоты возникновения побочных реакций организма вплоть до тяжелых осложнений медикаментозной терапии и даже смертельных исходов.

По данным различных источников, медикаментозные осложнения наблюдаются у 10-20% лиц, принимающих лекарственные средства. Из 1 тыс. поступающих в стационар больных около 50 пациентов впоследствии получают дополнительное лечение в связи с медикаментозными осложнениями. В США у приблизительно 30% больных стационара наблюдается хотя бы одно лекарственное осложнение в процессе лечения, одна из четырех смертей связана с медикаментозными осложнениями. В среднем современная лекарственная терапия сопровождается осложнениями у 19-33% больных, до 8% пациентов госпитализируются по поводу лекарственных осложнений, у 2-3% больных с медикаментозными осложнениями неправильное лечение может привести к летальному исходу.

В российских исследованиях указывается, что частота возникновения осложнений фармакотерапии составляет в среднем 2 случая на 1 тыс. взрослого населения. Побочное действие лекарственных средств зарегистрировано у 8% пациентов, находящихся на лечении в стационарах, и у 1,5% амбулаторных больных. По данным Государственного экспертного центра Министерства здравоохранения, где регистрируются побочные эффекты лекарственных препаратов, в Украине в 2010 г. поступило 10 107 сообщений о случаях развития побочных реакций из 22,5% лечебных учреждений (форма учета № 69). Кроме того, проводимый анализ динамики побочных эффектов в результате фармакотерапии в Украине свидетельствует о неуклонном повышении частоты их возникновения и большом разнообразии.

Причину такого роста объясняют расширением диагностических возможностей современной медицины (внедрение эндоскопических, компьютерных и лабораторных технологий), что позволяет выявлять побочные эффекты даже при отсутствии явных внешних признаков. Поэтому врачу сегодня намного легче, чем даже 10-15 лет назад, обнаружить проявления побочного действия препарата. Этому способствует и расширение знаний о механизмах действия и возможных нежелательных эффектах того или иного лекарственного средства.

Немаловажным является и тот факт, что фармацевтический рынок постоянно пополняется новыми препаратами, что, соответственно, ведет к увеличению риска возникновения неблагоприятных последствий их приема.

Одной из важных причин роста частоты развития побочных эффектов лекарственных средств считают недооценку аллергологического статуса пациентов, а также не вполне обоснованное назначение препаратов, обладающих потенциально аллергизирующими свойствами (например, антибиотиков). Согласно недавно опубликованным результатам американских общенациональных исследований, посвященных амбулаторному лечению детей и взрослых, дорогие и небезопасные антибиотики назначаются в массовом порядке для лечения заболеваний, вызываемых нечувствительными к антибиотикам вирусами (44% детей и 51% взрослых назначались антибиотики для лечения простудных заболеваний, несмотря на отсутствие данных об

эффективности такой терапии). Подобное явление можно наблюдать и в нашей стране. Кроме того, ситуация усугубляется широким распространением самолечения, в том числе антибактериальными, противовирусными, гормональными, обезболивающими и другими сильнодействующими препаратами, находящимися в безрецептурной продаже.

Кроме того, в силу существующих традиций и среди врачей, и среди пациентов все еще распространена тяга к полипрагмазии – одновременному применению большого количества препаратов. Вместе с тем известно, что с увеличением количества принимаемых препаратов возрастает частота развития побочных эффектов: при приеме одновременно пяти-шести препаратов осложнения медикаментозной терапии наблюдаются у 10% больных, а при приеме 10 и более лекарственных средств – у 40% пациентов. Доказано негативное влияние на частоту возникновения и выраженность побочных эффектов лекарственных препаратов курения, систематического и частого употребления алкоголя, в том числе во время курса лечения.

Среди побочных реакций и осложнений лекарственной терапии наиболее распространены аллергические, токсические и тератогенные. В одних случаях они проявляются неспецифическими симптомами, в других – имеют специфические черты.

Клинические проявления лекарственной аллергии разнообразны. Насчитывается около 40 вариантов их течения: у взрослых они чаще всего протекают в виде крапивницы (до 50% случаев), отека Квинке (около 25%), сывороточной болезни, анафилактического шока, токсико-аллергического дерматита и других, реже встречающихся вариантов. По топическим проявлениям основная доля лекарственных аллергических реакций приходится на аллергодерматозы. Чаще всего они связаны с приемом антибиотиков и ненаркотических анальгетиков.

По данным разных авторов, лекарственная аллергия довольно часто наблюдается у больных, находящихся на лечении в стационарах различного профиля (терапевтических, хирургических, гинекологических), и составляет более 50% от всех случаев лекарственной непереносимости. Аллергические реакции на лекарства выявляются в среднем у 15% больных терапевтического профиля. Следует отметить, что среди медицинских работников лекарственная аллергия встречается в 10 раз чаще, чем среди лиц других профессий (примерно у 1/4 медиков).

Лекарственные средства различных групп с неодинаковой частотой приводят к неблагоприятным реакциям, что связано не только с побочными эффектами самого препарата, но и с интенсивностью его применения в клинической практике. Так, по статистическим данным, чаще всего в стационарах приходится сталкиваться с осложнениями, вызванными противомикробными препаратами. Треть осложнений данной группы обусловлена приемом антибиотиков, поскольку они наиболее часто назначаются практикующими врачами.

Среди препаратов других групп различные осложнения вызывают контрацептивы для внутреннего применения (25%), анальгетики (14%), психотропные



О.Я. Бабак

средства (12%), а также препараты, воздействующие на сердечно-сосудистую систему (9%). В одном из зарубежных исследований показано, что в 3,2% случаев медикаментозные осложнения заканчивались летальным исходом, причем в 48% из них летальность была обусловлена гематологическими осложнениями, в 13% – тромбозом, в 9% – анафилактическим шоком, в 7% – печеночной недостаточностью.

В Украине в 2010 г. 44,2% случаев медикаментозных осложнений были зарегистрированы при использовании лекарственных средств отечественного производства и 55,8% – при применении препаратов иностранного производства. Наиболее распространенными системными проявлениями были аллергические реакции (52,28%), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (13,3%), нервной системы (11,2%), сердечно-сосудистые нарушения (6,8%).

Известно, что разные органы и системы вследствие воздействия лекарственных средств поражаются с неодинаковой частотой. Каждый препарат имеет определенную органотропность, то есть наиболее часто встречающиеся варианты клинических проявлений, когда в патологический процесс вовлекаются отдельные органы и системы. Из числа нежелательных лекарственных реакций чаще всего регистрируются поражения кожи, печени, тромбозомболические и гематологические побочные эффекты. Вместе с тем один и тот же препарат может вызвать различные формы клинических вариантов осложнений, в то же время один и тот же вид осложнения могут обусловить различные лекарственные средства.

Как указывалось выше, органы пищеварения являются довольно частой мишенью для неблагоприятного воздействия лекарственных средств на организм, причем, как показывает анализ ситуации, количество таких побочных эффектов согласно учету явно отстает от реальных цифр.

Многие препараты вызывают нарушения моторно-эвакуаторной функции и всасывания. При пероральном применении некоторые из них могут раздражать нервные окончания слизистой оболочки пищеварительного тракта, нарушать его иннервацию, приводя к местным ангионевротическим расстройствам, что проявляется тошнотой, рвотой, диареей или запором. В ряде случаев тошнота и рвота являются не только следствием местного раздражающего действия лекарственных препаратов, но и результатом их токсического воздействия на нервную систему, а именно – раздражения рвотного центра.

К распространенным побочным эффектам препаратов относят возникновение изжоги, отрыжки, метеоризма. Эти явления могут сопровождаться атоническим запором. Длительное применение лекарственных средств, провоцирующих появление атонического запора, может привести к развитию непроходимости кишечника в результате нарушения его

моторной функции, при этом могут возникать осложнения в виде инфаркта кишечника, кровоизлияния в его стенки, а также эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки.

Кроме того, ряд препаратов может вызывать органические изменения органов пищеварения, преимущественно воспалительного, некротического и геморрагического характера. Так, стероиды и нестероидные противовоспалительные средства способствуют развитию гастрита, язвы желудка, изъязвлению слизистой оболочки тонкой кишки и возникновению желудочно-кишечных кровотечений; хлорид калия вызывает перфорацию тонкой кишки; диуретики, глюкокортикоиды, рифампицин, противозачаточные средства – панкреатит. Серьезное повреждение слизистой оболочки тонкой кишки возможно под влиянием антагонистов фолиевой кислоты, в частности метотрексата. Препараты, воздействующие на патогенных возбудителей (антибиотики), нарушают равновесие микрофлоры кишечника, в результате чего угнетается или возбуждается секреторная и моторная функции желудочно-кишечного тракта, возникают дисбиозы, воспалительные изменения, вплоть до псевдомембранозного колита.

К осложнениям медикаментозной терапии со стороны желудочно-кишечного тракта также относятся ишемические тромботические поражения. Оральные контрацептивы и эстрогены вызывают глубокие и поверхностные тромбозы, тромбоз мезентериальных вен в связи с нарушением механизма свертывания крови. Тромбоз мезентериальных вен может послужить причиной геморрагического инфаркта кишечника, требующего оперативного лечения с целью предотвращения смертельного исхода в результате гангрены кишечника и перитонита.

Учитывая многообразие и серьезность побочных явлений при медикаментозной терапии, перед началом лечения следует определить и свести к минимуму возможный риск их возникновения.

В настоящее время существуют рекомендации, соблюдение которых позволит сократить частоту развития побочных эффектов медикаментозного лечения и уменьшить их выраженность. Такие рекомендации могут быть как общего, так и специального характера.

К общим относится собственно режим терапии, а именно: отказ от курения и употребления алкоголя во время лечения, соблюдение соответствующего диетического режима питания, шадящие физические нагрузки. Обязательным является выяснение аллергологического анамнеза. При указании на наличие у пациента аллергии к лекарственным средствам в период лечения необходимо отказаться от употребления облигатных аллергенов, то есть исключить из рациона ряд продуктов. К ним относятся некоторые десерты (кофе, какао, шоколад, мед, орехи, цитрусовые, экзотические фрукты – ананасы, бананы, манго); куриные яйца и блюда, их содержащие; куриное мясо, рыба и морепродукты (крабы, креветки, икра); консервированные, острые и пряные блюда; копчености; продукты, содержащие пищевые добавки, красители, эмульгаторы; продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы (конфеты, пирожные, торты).

Специальные рекомендации разработаны с учетом тропности конкретных лекарственных веществ к органам и системам организма. Так, препараты, обладающие высоким потенциалом возможных осложнений, рекомендуют принимать с «прикрытием». Например, антибиотики целесообразно назначать совместно с пробиотическими средствами для профилактики развития распространенных осложнений антибактериальной терапии – дисбиоза и кандидоза. С целью профилактики медикаментозных гастритов и желудочно-кишечных кровотечений прием нестероидных противовоспалительных препаратов следует сочетать с применением ингибиторов протонной помпы или антацидов. Токсическое поражение печени антибактериальными средствами или цитостатиками можно уменьшить, параллельно назначив печеночные цитопротекторы, и т.д.

Вместе с тем необходимо взвешенно подходить к количеству назначаемых препаратов, учитывать их взаимодействие. Крайне важно своевременно распознать вновь появляющиеся симптомы, возникающие у больного в ходе лечения, во избежание так называемого феномена «каскада назначений» – добавления все новых и новых препаратов, что неизменно ведет к полипрагмазии.

В любом случае лекарственная терапия для здоровья пациента не должна быть опаснее самой болезни.



Н.Ю. Емельянова, к.м.н., ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины».
Д.В. Емельянов, кафедра стоматологии и терапевтической стоматологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Медикаментозные поражения органов и тканей полости рта

Большой удельный вес лекарственной патологии ротовой полости связан, с одной стороны, с увеличением числа лиц, страдающих соматическими заболеваниями и вынужденных длительно принимать фармацевтические препараты, с другой – с наличием широкого спектра безрецептурных лекарственных средств, используемых самостоятельно и бесконтрольно.

В последние годы широко обсуждаются вопросы, посвященные бесконтрольному и неправильному применению антибактериальных препаратов, что может привести к нежелательным изменениям в составе микробиоценоза полости рта.

Антибактериальные средства из группы макролидов (эритромицин, кларитромицин), пенициллинов (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат), тетрациклины вызывают целый ряд патологических проявлений в полости рта. К основным субъективным проявлениям негативного влияния антибиотиков относятся жалобы на сухость в полости рта (антибиотики всех групп), изменение вкусовых ощущений от горького до привкуса металла (пенициллины, в частности амоксициллин и клавулановая кислота), изменение вкусовой чувствительности (макролиды, в частности эритромицин).

Кроме того, при их длительном бесконтрольном приеме может наблюдаться гиперплазия десен (эритромицин), пигментация слизистой оболочки полости рта и шеек зубов (тетрациклины), изменение цвета языка – ложный «волосатый язык» (пенициллины – амоксициллин и клавулановая кислота) (рис 1).

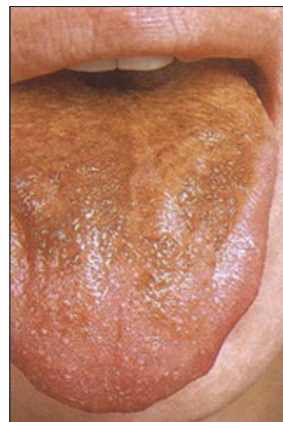


Рис.1. Ложный «волосатый язык» связанный с приемом амоксициллина/клавуланата

Таблетки, содержащие аскорбиновую кислоту (витамины), которые традиционно назначаются без каких-либо предостережений и рекомендаций по их приему, изменяют состав и свойства (снижают кислотность) ротовой жидкости, и, как следствие, оказывают деминерализующее действие на твердые ткани зубов (эрозии твердых тканей, гиперестезия, кариес). Также данные препараты могут вызывать локальное (контактное) неспецифическое воспаление слизистой оболочки губ, щек, языка в процессе рассасывания.

Глюкокортикоиды часто применяются для лечения проявлений как воспалительного, так и аллергического характера. Наряду с положительными эффектами данные препараты могут вызывать ряд осложнений, в частности нарушение местного иммунитета и обострение хронических процессов в полости рта.

Длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов может вызывать извращение вкусовой чувствительности, явления афтозного стоматита.

Имунокорректоры, которые часто применяются при лечении аутоиммунных заболеваний кожи (псориаз, ревматоидного артрита), в качестве поддерживающей терапии с целью профилактики отторжения трансплантированных органов (почек, печени, сердца), увеличивают риск развития грибковых поражений слизистой оболочки полости рта и возникновения вируса простого герпеса.

Пациенты, принимающие антитромботические препараты, как правило, жалуются на кровоточивость десен. Гепарин может вызывать остеопороз путем стимуляции резорбции костной ткани и снижения остеобластической активности зубочелюстной системы.

Ацетилсалициловая кислота (АСК), которая сегодня наиболее часто применяется в качестве дезагреганта у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, по данным ряда авторов также может вызывать поражения слизистой оболочки полости рта. Кишечнорастворимые формы АСК лишены прямого воздействия на зубные ткани и слизистую оболочку полости рта, однако опосредованно через угнетение синтеза циклооксигеназы и, соответственно, простагландинов могут нарушать защитные свойства слизистой оболочки.

Антагонисты кальция входят в перечень препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основным нежелательным побочным действием этой группы

лекарственных средств при их длительном приеме может быть гипертрофия десны (нифедипин) (рис. 2).

Учитывая, что полость рта – это открытая биосистема, которая заселена различными микроорганизмами, существующими в синергизме с макроорганизмом, и оказывает влияние на состояние тканей полости рта, нельзя обойти вниманием целый ряд антисептических лекарственных средств для местного применения, которые нарушают баланс микрофлоры вследствие их бесконтрольного приема. Возникший дисбиоз приводит к прогрессирующему размножению сапрофитных дрожжевых грибов рода *Candida* и локальным поражениям в ротовой полости (рис. 3).

В настоящее время средства гигиены полости рта перестали быть только гигиеническими. Помимо очищающего действия они используются для профилактики различных заболеваний полости рта, а в некоторых случаях и лечения. Для этих целей в их состав вводятся специальные добавки, обладающие целенаправленным действием.

Хлоргексидина биглюконат как антисептик достаточно широко используется в медицине в целом и в стоматологии в частности. Действие хлоргексидина основано на способности находиться в длительном контакте с отрицательно заряженными бактериями (препарат обладает сильно выраженным положительным зарядом), что приводит к разрыву клеточной мембраны, которая под влиянием хлоргексидина не способна поддерживать осмотический баланс. К сожалению, длительное его применение приводит к гибели не только флоры, поддерживающей воспаление, но и в первую очередь нормальной молочнокислой флоры, что способствует развитию дисбиотических состояний и ухудшает течение основного заболевания. Вторым препаратом, который активно используется в средствах для гигиены полости рта, является триклозан. Это препарат широкого спектра действия, обладающий ингибирующим влиянием на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Введение триклозана в средства гигиены усиливает их противокариозное и противовоспалительное действие. Однако, как и хлоргексидин, он не обладает избирательным действием на микроорганизмы.

Некоторые выпускаемые промышленностью жидкости для ополаскивания в качестве антисептического средства или консерванта содержат этиловый спирт, наиболее частым побочным эффектом которого является сухость в полости рта.

Подсластители (ксилит и сорбит) как основной компонент гигиенических средств и противомикробных препаратов, лекарственных средств в жидкой форме (сиропов от кашля и жевательных таблеток), проникая в бактериальную клетку, нарушает процесс фосфорилирования, что приводит к разрушению клеток слизистой оболочки полости рта.

Таким образом, регулярное, а главное, бесконтрольное использование пациентами лекарственных средств не может не сказаться на состоянии здоровья полости рта, что следует учитывать для установления стоматологического диагноза и определения плана лечебных мероприятий.



Рис.2. Гипертрофия десны при приеме нифедипина



Рис.3. Проявления дисбиоза в полости рта, вызванное действием ополаскивателей

Тема номера

Г.Д. Фадеенко, д.м.н., профессор, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН» Украины, г. Харьков

Лекарственные поражения пищевода

Лекарственные поражения пищевода возникают достаточно часто независимо от возраста. Однако эпидемиологические данные в отношении побочного воздействия фармакологических препаратов весьма ограничены. До сих пор не определены средние эпидемиологические показатели (например, распространенность) побочного воздействия конкретных препаратов на структуру и функцию пищевода. Частично это объясняется тем, что в большинстве случаев такие побочные эффекты довольно быстро и самостоятельно проходят, что затрудняет их выявление.

По имеющимся немногочисленным данным зарегистрированные лекарственные поражения пищевода в среднем составляют 3,9 случая на 100 тыс. населения в год. Начиная с 1970 г. описано более 650 случаев поражений пищевода, из них 30 вызваны различными лекарственными средствами.

К лекарственным веществам, наиболее часто повреждающим пищевод, относятся антибиотики (преимущественно тетрациклинового ряда), аскорбиновая кислота, препараты железа (сульфат железа), теofilлин, антихолинергические средства (эмпрония бромид), нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе ацетилсалициловая кислота, бисфосфонаты, некоторые пищевые добавки.

Повреждение пищевода может быть проходящим, чаще самостоятельно, что наблюдается в большинстве случаев, и стойким, требующим специального лечения.

Преходящее повреждение пищевода, как правило, обусловлено низким уровнем pH растворенного лекарственного средства. Оно характеризуется спонтанным заживлением после отмены лекарственного средства и отсутствием осложнений. К представителям лекарственных препаратов, вызывающих в подавляющем большинстве случаев преходящие нарушения пищевода, относятся: доксициклин, тетрациклин, клиндамицин, сульфат железа, эмпрония бромид.

Таблетированные формы препаратов (например, доксициклин, тетрациклин, аскорбиновая кислота, сульфат железа) способны вызывать локальные кислотные ожоги; при растворении данных препаратов в 10 мл воды образуется кислота с pH ниже 3. Некоторые медикаментозные препараты локально абсорбируются слизистой оболочкой пищевода, что приводит к их внутрислизистому накоплению в токсических концентрациях (доксициклин, нестероидные противовоспалительные средства, алпренолол).

Стойкое повреждение пищевода может быть обусловлено несколькими механизмами повреждения: замедлением времени прохождения лекарственного средства через пищевод, гиперосмолярностью его раствора (KCl, хинидин), а также нарушением цитопротекторного барьера пищевода (нестероидными противовоспалительными препаратами). Такое повреждение характеризуется высокой частотой осложнений (образование стриктур, язв, кровотечений). К представителям препаратов, способных вызывать стойкие повреждения пищевода, относятся: бисфосфонаты, нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, индометацин, ацетилсалициловая кислота).

Особое внимание уделяется воздействию на пищевод нестероидных противовоспалительных препаратов. Это связано с высокой популярностью данных препаратов как среди врачей, так и среди пациентов. Это наиболее назначаемый класс лекарственных веществ для достижения противовоспалительного, обезболивающего, жаропонижающего эффекта. Кроме того, ацетилсалициловая кислота является базовым средством антитромботической терапии для первичной и вторичной профилактики коронарных и церебральных тромбозов.

Вместе с тем доказано, что прием нестероидных противовоспалительных препаратов, включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, в 2 раза увеличивает вероятность развития эзофагита с риском образования язв, кровотечений, стриктур. Кроме того, нестероидные противовоспалительные препараты являются независимым фактором риска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Исследования последних лет показали, что прием ацетилсалициловой кислоты ассоциируется с большей тяжестью изменений в слизистой оболочке пищевода, в связи с чем прием даже низких доз препарата должен рассматриваться как серьезный фактор риска патологии пищевода (прием ацетилсалициловой кислоты удваивает, а в сочетании с другими антитромботическими средствами утраивает частоту пищеводных кровотечений).

Прием селективных нестероидных противовоспалительных препаратов не снижает риск развития эрозивного эзофагита, особенно у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (в отличие от частоты НПВП-индуцированных гастро- и дуоденопатий, которые встречаются соответственно в 2 и 4 раза реже в сравнении с неселективными).

К факторам риска, способствующим лекарственному поражению пищевода, относят следующие:

- пожилой и старческий возраст (возрастное уменьшение выработки слюны, замедление прохождения лекарственного препарата по пищеводу в связи с ослаблением пищеводной перистальтики);

- женский пол (за счет более частого употребления препаратов, потенциально вызывающих повреждение пищевода из-за гендерных особенностей, — бисфосфонатов при остеопорозе, эмпрония бромид при недержании мочи);

- наличие гастроэзофагеального рефлюкса как самостоятельного повреждающего пищевод фактора;

- наличие соматической патологии, изменяющей анатомию пищевода (компрессия средней трети пищевода при кардиомегалии);

- нарушение моторики пищевода в результате автономной нейропатии (при сахарном диабете или системных заболеваниях соединительной ткани).

Кроме того, факторы риска лекарственных поражений пищевода условно разделяют на обусловленные особенностями применения лекарств и непосредственно связанные с пациентами.

К факторам риска, связанным с лекарственными средствами, относят более токсичные препараты; применение высоких доз (или одновременное применение двух и более препаратов); сочетание нескольких препаратов с потенциальным риском (например, сочетание нестероидных противовоспалительных препаратов с антикоагулянтами и/или кортикостероидами).

Факторы риска со стороны пациента — это возраст старше 60 лет, женский пол, наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, необходимость длительного приема препаратов (например, ацетилсалициловой кислоты, гормонов и др.), курение, злоупотребление алкоголем, указание на симптомы функциональной диспепсии при приеме лекарств в анамнезе, прием таблеток или капсул с малым количеством воды или без воды (проглоченные препараты могут прилипнуть к нормальной слизистой оболочке пищевода), прием препаратов лежа. В одном исследовании приведены данные о том, что у 36 из 49 здоровых добровольцев, которые записывали неклеящие барьерные таблетки округлой формы 15 мл воды, а затем принимали горизонтальное положение, таблетки задерживались в полости пищевода на 5–45 мин. Более клейкие желатиновые капсулы оставались в полости пищевода свыше 10 мин более чем у 50% здоровых добровольцев, принимавших капсулы в горизонтальном положении.

Исследования показали, что клейкая поверхность капсулы или таблетки, раздражающее действие некоторых ингредиентов препарата и объем одновременно выпиваемой жидкости определяют риск развития лекарственного поражения пищевода. У пожилых пациентов и больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью риск лекарственного поражения пищевода увеличивается. При гастроэзофагеальном рефлюксе pH пищевода закисляется. Известно, что многие лекарственные препараты, включая нестероидные противовоспалительные средства, являются слабыми кислотами, поэтому их абсорбция тканями в кислой среде возрастает, что может приводить к лекарственному эзофагиту.

Особое внимание следует уделять разъяснению пациенту о вреде алкоголя во время лечения. Доказано, что алкоголь усиливает действие химически агрессивных препаратов, вызывающих повреждение пищевода. По данным исследования, у здоровых добровольцев, в течение 2 недель принимавших аспирин, при эндоскопии пищевода не было выявлено каких-либо повреждений его слизистой оболочки. При комбинированном приеме одной дозы аспирина с алкоголем у 33% добровольцев появились гиперемия и/или кровоизлияния в слизистую оболочку пищевода. Алкоголь оказывал повреждающее воздействие на пищевод путем нарушения клиренса, увеличивая таким образом время контакта лекарства со слизистой оболочкой. Считается, что алкоголь уменьшает первичные и вторичные сокращения пищевода.

Выделяют два механизма медикаментозного поражения пищевода — непосредственное раздражение его слизистой оболочки лекарственным веществом и опосредованное, хотя оба варианта так или иначе приводят к поражению слизистой оболочки пищевода.

К отрицательным влияниям лекарств на слизистую оболочку пищевода относят:

- нарушение ее защитных барьеров;
- изменения обменных процессов в клетках;
- нарушение кровоснабжения;
- раздражение хеморецепторов;
- повышение чувствительности к действию лекарств (гиперсенситивность).

Примеры местного воздействия лекарств на пищевод:

- прямое повреждение за счет низкого pH (<5) (доксициклин, тетрациклин, аскорбиновая кислота, сульфат железа);



Г.Д. Фадеенко

- прямое повреждение за счет гиперосмолярности (pH 6–7) — хинидин, хлорид калия;

- повреждение цитопротекторного барьера пищевода (нестероидные противовоспалительные препараты, включая безоболочечные формы ацетилсалициловой кислоты).

Примеры системного воздействия лекарственных препаратов на пищевод:

- провокация гастроэзофагеального рефлюкса (мышечные релаксанты — миогенные спазмолитики, блокаторы кальциевых каналов);

- иммуносупрессия с последующим развитием инфекционных осложнений;

- нарушение цитопротекции слизистой оболочки за счет снижения выработки слизи, бикарбонатов, простагландинов (нестероидные противовоспалительные препараты);

- отрицательное воздействие на давление и функцию нижнего пищеводного сфинктера, усиление таким образом желудочно-пищеводного рефлюкса и повышение вероятности всасывания препаратов и накопления их в слизистой оболочке пищевода (нестероидные противовоспалительные препараты);

- воспалительные изменения за счет нарушения микробного биоценоза пищевода, развитие кандидоза (антибактериальные препараты).

Локализация патологических изменений пищевода весьма характерна. К типичным относятся места физиологических или патологических сужений пищевода. Наиболее частая локализация — уровень дуги аорты (75,6%) за счет давления аорты и физиологического уменьшения амплитуды перистальтических волн пищевода.

Наиболее частым морфологическим субстратом медикаментозных поражений пищевода являются эзофагиты, воспалительно-эрозивные и язвенные повреждения. Характерны одна или несколько язв, окруженных неизменной слизистой оболочкой. В случае кандидозной природы эзофагита на гиперемизированной слизистой оболочке пищевода выявляют желто-белые рельефные наложения.

Клинические проявления лекарственных эзофагитов весьма типичны. Характерны жалобы на ретростеральную боль и изжогу (60%), одиофагию (50%) и дисфагию (40%). Время появления симптомов варьирует — от нескольких часов до одного месяца после начала приема лекарственного средства. Обратное развитие симптоматики наблюдается через 7–10 дней после отмены препарата (редко — через несколько недель).

В типичных случаях лекарственного поражения пищевода у пациентов, не имеющих никаких указаний на заболевания пищевода в анамнезе, внезапно появляется загрудинная боль (проекция пищевода) или изжога, которые могут нарушать сон (особенно если лекарство было запито небольшим количеством воды и в положении лежа); возможно усиление боли или изжоги при глотании. Боли бывают различной интенсивности — от незначительных до выраженных, когда глотание становится болезненным. Интенсивность симптомов в течение 3–4 дней нарастает, после чего постепенно уменьшается. Безболезненная дисфагия встречается редко (в 20% случаев); при этом у пациентов возможно наличие других заболеваний. У пациентов с уже имеющимися заболеваниями пищевода, такими как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нередко отмечается усиление изжоги, регургитации и дисфагии.

Выявление поражения пищевода возможно путем объективной оценки состояния его слизистой оболочки. Деструктивные ее изменения возможно диагностировать в большинстве случаев при помощи рентгенологического исследования с двойным контрастированием. При этом следует помнить, что обычное рентгенологическое исследование с контрастированием барием при неосложненных лекарственных поражениях пищевода, как правило, малоинформативно. Эзофагоскопия является золотым стандартом и методом выбора. Эндоскопическая картина включает такие изменения, как эритемы, эрозии, язвы, стриктуры пищевода. В типичных случаях

язвы поверхностные, затрагивают лишь слизистую оболочку пищевода, однако иногда встречаются и более глубокие поражения. Кровотечения возникают в результате эрозии кровеносных сосудов пищевода.

Острые эзофагиты с мучительной дисфагией, слюноотделением, болями за грудиной наблюдаются при лечении рядом цитостатиков. В подобных случаях при эзофагоскопии обнаруживаются диффузные и пятнистые геморрагические изменения слизистой.

При приеме массивных доз холинолитических препаратов возможны различные по степени расстройства моторики пищевода — подавление перистальтики, ахалазия. Клинически эти расстройства выражаются в затрудненном глотании, тяжести за грудиной и обильной рвоте больших количеств застоявшейся пищи. При рентгенологическом исследовании обнаруживаются непроходимость кардиального отверстия и различные по степени расширения пищевода — лекарственный мегаэзофагус.

Лекарственный кандидоз пищевода чаще всего наблюдается совместно с кандидозом полости рта. Чаще это связано с приемом антибиотиков. Патоморфологически обнаруживают различные поражения слизистой — от поверхностных катаральных изменений до тяжелых псевдодифтерийных налетов и глубоких некрозов. Часто патологический процесс спускается ниже входа в желудок и охватывает также слизистую оболочку желудка. Клинически кандидозный эзофагит выражается в болях и жжении за грудиной, нарушении глотания, частых рвотах. При эндоскопии пищевода выявляются характерные белесоватые мембраны и изъязвления его слизистой оболочки.

Лечение лекарственных поражений пищевода включает, если это возможно, отмену лекарственного средства, предположительно вызвавшего поражение пищевода.

Рекомендуется назначение ингибиторов протонной помпы, антацидов, альгинатов, прокинетиков (блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, сукральфат в настоящее время практически не используют). При необходимости применяется симптоматическое лечение. При одинофагии — местные анестетики, перевод на парентеральное питание; при выявлении стриктуры пищевода — хирургические методы лечения.

Особенности лечения поражения пищевода, индуцированного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, состоят в следующем. Если явления эзофагита по эндоскопическим критериям отсутствуют, однако имеет место появление характерных жалоб (эпизодически возникающая изжога, которую можно связать с приемом препаратов), рекомендуется дополнительно назначить антацид или альгинат. При более часто возникающих симптомах (2 и более раз в неделю) целесообразно назначение ингибиторов протонной помпы. При наличии двух и более факторов риска поражения пищевода, независимо от частоты появления симптомов рекомендовано назначение стандартной дозы ингибитора протонной помпы. С целью усиления эффекта — сочетание ингибитора протонной помпы с антацидом или альгинатом.

При наличии эндоскопических признаков эзофагита рекомендуется назначение ингибитора протонной помпы либо его сочетание с прокинетиком или антацидом/альгинатом.

Излечение лекарственного эзофагита, особенно если он сочетается с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, зависит от времени подержания pH в пищеводе выше 4. Пациентам со среднетяжелой и тяжелой степенью гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и лекарственного эзофагита рекомендуется стандартная или даже двойная доза ингибитора протонной помпы сроком минимум 2 месяца. Как показывают исследования, после 8 недель лечения процент излечения составляет более 90.

Для лечения легкой степени эзофагита в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью ингибитор протонной помпы может быть назначен в половинной дозе.

При кандидозном эзофагите используют противогрибковые средства (нистатин, флуконазол или кетоконазол).

С целью профилактики лекарственных поражений пищевода возможно использовать ряд рекомендаций, особенно для пожилых пациентов и находящихся на постельном режиме, а именно:

- лекарственные средства необходимо запивать достаточным количеством воды;
- пациент не должен принимать горизонтальное положение сразу после приема потенциально опасных для местного воздействия на пищевод лекарств;
- при возможности выбора лекарственной формы препарата предпочтение должно отдаваться жидкой пероральной форме;
- больным с наличием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни назначение нестероидных противовоспалительных препаратов должно проводиться с осторожностью (контроль симптомов, эндоскопия) и под прикрытием ингибиторов протонной помпы.

В любом случае, лучший способ лечения лекарственно-поражения пищевода — это его профилактика.

Г.Д. Фадеенко, д.м.н., профессор, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН» Украины, г. Харьков

Лекарственные поражения желудка

Лекарственные поражения желудка могут возникать как при пероральном приеме лекарственных препаратов, так и при любых других способах их введения — парентерального, ректального, чрескожного. При этом путь воздействия на желудок может быть как контактным — непосредственно компонентами лекарственного препарата, так и гематогенным и лимфогенным.

Патогенетические механизмы лекарственных поражений желудка могут быть самыми различными и зависят от воздействующего агента. Одни могут приводить к функциональным нарушениям, т.е. влияют на моторную или секреторную функции желудка, другие — к нарушению регуляторных и защитных свойств его слизистой оболочки, третьи — к ее выраженным морфологическим изменениям в виде воспаления, эрозий и язв.

В подавляющем большинстве случаев прием лекарственных препаратов сопровождается именно функциональными нарушениями. Они проявляются в основном признаками диспепсии — неприятными ощущениями, тяжестью в эпигастриальной области, чувством переполнения, а также тошнотой и/или рвотой. Такие побочные эффекты, как правило, не сильно выражены и не требуют дополнительного вмешательства, поскольку проходят самостоятельно с уменьшением дозы препаратов или прекращения их приема.

Значительно большего внимания заслуживают медикаменты, вызывающие органические поражения желудка — воспалительные и деструктивные изменения его слизистой оболочки, так называемые лекарственные гастропатии. К лекарственным средствам, которые наиболее часто вызывают поражения желудка, относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); препараты, влияющие на свертывание крови; стероиды; бифосфонаты; препараты железа; алкалоиды раувольфии; другие препараты различных классов: антибиотики, цитостатики и др.

НПВП — класс препаратов, с которыми наиболее часто связывают специфические поражения слизистой оболочки желудка, объединенные термином НПВП-гастропатии. Частота поражения желудка связана с чрезвычайной популярностью данного класса препаратов во всех отраслях клинической медицины: терапии, кардиологии, неврологии, ревматологии, хирургии и т.д., что связано с их способностью оказывать противовоспалительный и анальгезирующий эффекты.

НПВП ежедневно принимают миллионы пациентов, причем многие из них — годами и десятилетиями. По статистике Всемирной организации здравоохранения данный показатель составляет почти 30 млн человек, среди которых к лицам пожилого возраста относятся около 40%, причем эта цифра постоянно возрастает.

Главный механизм, определяющий как эффективность, так и токсичность НПВП в отношении слизистой оболочки желудка, связан с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины, простаглицлин и тромбосан. Особенно большое значение имеет характер влияния НПВП на изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Ингибирование ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной активности НПВП, а ЦОГ-1 — развития побочных эффектов.

Предполагаемые противовоспалительные, анальгетические и другие механизмы действия НПВП — это подавление функции нейтрофилов; подавление взаимодействия лейкоцитов с эндотелием сосудов; ингибирование активации фактора транскрипции (NF-κB), регулирующего синтез провоспалительных медиаторов в зоне интереса; центральные опиоидоподобные эффекты; регуляция апоптоза клеток (индукция апоптоза раковых клеток путем активации каспазы-3).

Ингибирование ЦОГ-1 рассматривается как системный эффект, присущий НПВП. Именно с влиянием на ЦОГ-1 связано ослабление естественного защитного барьера слизистой оболочки желудка. Ослабление ее цитопротекторных свойств под влиянием НПВП обусловлено уменьшением секреции желудочной слизи и нарушением ее качественного состава, усилением десквамации и замедлением регенерации поверхностного желудочного эпителия, увеличением интенсивности обратной диффузии водородных ионов, подавлением местного синтеза эндогенных простагландинов, расстройством капиллярного кровообращения. Все это приводит к развитию воспалительных и деструктивных изменений в слизистой оболочке желудка.

Следует отметить, что различные лекарственные формы выпуска НПВП: растворы для инъекций, свечи, кишечнорастворимые таблетки, пластыри — позволяют лишь несколько ослабить, а не устранить проявления НПВП-гастропатии, поскольку значение имеет их системный эффект. При этом поражения слизистой оболочки желудка часто характеризуются ее геморрагическими повреждениями.

Селективные по отношению к ЦОГ-2 НПВП менее существенно влияют на слизистую оболочку, и побочные эффекты встречаются значительно реже.

Различают следующие клинические формы НПВП-гастропатий: гастроинтестинальная диспепсия; гастрит (гастрит С); эрозии, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки; желудочно-кишечные кровотечения.

В большинстве случаев прием неселективных НПВП ограничивается развитием острого эрозивного гастрита или гастродуоденита. В ряде случаев может возникать обострение язвенной болезни, уже имеющейся прежде. Лишь у некоторых пациентов могут образовываться острые язвенные поражения, которые относят к симптоматическим (лекарственные язвы).

Клиническими проявлениями медикаментозного гастрита могут быть: чувство тяжести или боли в области желудка, тошнота, рвота, иногда с прожилками крови, потеря аппетита.

Язвенные поражения, возникающие под действием ulcerогенных НПВП, локализуются преимущественно в желудке, нередко носят множественный характер, часто сочетаются с эрозиями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Лекарственные язвы могут протекать бессимптомно, порой проявляясь клинически внезапным желудочно-кишечным кровотечением, а иногда и прободением язвы. Следует отметить, что нередко желудочное кровотечение может не иметь каких-либо сопутствующих симптомов.

Подавляющее большинство эпизодов серьезных гастроинтестинальных осложнений, возникающих на фоне приема НПВП, отмечаются у больных с так называемыми факторами риска. Их условно можно разделить на те, что связаны с пациентом, и те, что обусловлены особенностями применения препаратов.

К факторам риска со стороны пациента относятся: возраст старше 60 лет, язвенный анамнез, необходимость длительного приема НПВП, женский пол, наличие ишемической болезни сердца или сердечной недостаточности, инфицирование *Helicobacter pylori*, курение, частое употребление алкоголя, диспепсии при приеме НПВП в анамнезе.

К факторам риска, обусловленным особенностями применения НПВП, относятся: прием более токсичных (ульцерогенных) препаратов, применение высоких доз (или одновременное применение двух и более препаратов), сочетание НПВП с антикоагулянтами и/или кортикостероидами.

Наиболее информативным методом диагностики НПВП-гастропатий является верхняя эндоскопия.

При появлении признаков НПВП-индуцированных поражений желудка прежде всего следует исключить употребление препарата, провоцирующего поражение желудка или заменить его на более щадящий. Если продолжение лечения данным препаратом все же необходимо, а лекарственный гастрит не осложнен кровотечением, возможно лечение под прикрытием гастропротекторных средств.

В настоящее время для лечения НПВП-гастропатий рекомендованы следующие лекарственные средства: ингибиторы протонной помпы (омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол, эзомепразол) в стандартной дозе для уменьшения секреции соляной кислоты и уменьшения ее агрессивных свойств; цитопротекторы (исключительно невоспалительные антациды); альгинаты; ребамирид.

Легкая форма острого лекарственного гастрита может без всяких последствий и лечения самостоятельно пройти через 2-3 дня. Более выраженные повреждения желудка должны обязательно подвергаться лечению длительностью 2-6 недель (в зависимости от тяжести поражения слизистой оболочки).

Всем пациентам, имеющим факторы риска НПВП-гастропатий, должна назначаться профилактическая терапия ингибитором протонной помпы в половинной дозе и/или невоспалительными антацидами.

Исходя из вышеизложенного, важной задачей при назначении любого НПВП является правильный выбор в пользу эффективного и наиболее безопасного препарата. Наименьшими по частоте и силе побочными эффектами обладают селективные и специфичные по отношению к ЦОГ-2 препараты данного класса. Немаловажным является и учет наличия факторов риска развития гастроинтестинальных осложнений.

Из препаратов, влияющих на свертывание крови, которые в той или иной мере могут служить причиной развития поражения слизистой оболочки желудка, особого внимания заслуживают:

- антитромбоцитарные: ацетилсалициловая кислота (АСК), тиапиридин (клопидогрель);

Продолжение на стр. 16.

Тема номера

Г.Д. Фадеенко, д.м.н., профессор, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН» Украины, г. Харьков

Лекарственные поражения желудка

Продолжение. Начало на стр. 15.

- антитромбиновые: гепарины (в том числе низкомолекулярные);
- непрямые антикоагулянты: варфарин;
- тромболитики: альтеплаза, тенектеплаза и др.

Наиболее часто и длительно из вышеперечисленных применяется АСК. АСК используется в медицине уже более 100 лет, и механизмы ее эффектов как полезных, так и побочных изучены. Наряду с несомненными положительными свойствами — уменьшением агрегации тромбоцитов, что составляет основу первичной и вторичной профилактики тромбозов, АСК присущи негативные побочные эффекты воздействия на слизистую оболочку желудка. АСК обладает двойным механизмом побочного действия. Это — общее воздействие, которое состоит в блокировании синтеза простагландинов, тромбосана за счет связывания с ЦОГ-1, что приводит к снижению секреции бикарбонатов, слизи, уменьшению кровотока слизистой оболочки желудка, и местное воздействие — непосредственно на слизистую оболочку желудка или двенадцатиперстной кишки в результате нарушения проницаемости ее эпителиоцитов, реконструкции экстрацеллюлярного матрикса, особенно при использовании незащищенных лекарственных форм (без специальных защитных оболочек). Эти механизмы значительно снижают защитные свойства слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что способствует возрастанию агрессивного воздействия на нее соляной кислоты желудочного сока и пепсина. В дальнейшем это может приводить к воспалительным и деструктивным поражениям слизистой оболочки, вплоть до развития язв, осложненных кровотечением.

Все препараты, влияющие на свертывание крови, способствуют изменению ее реологических свойств (уменьшается ее вязкость), повышению проницаемости сосудов, что обуславливает достаточно высокий риск развития кровотечений, в том числе желудочно-кишечных. Риск кровотечения возрастает при одновременном приеме прямых и непрямых антикоагулянтов с глюкокортикоидами, НПВП; кумаринов с антибиотиками (угнетается синтез витамина К).

Выделяют ряд факторов, способствующих увеличению риска развития желудочно-кишечных кровотечений, в частности эпизоды кровотечений в анамнезе (регулярный прием АСК или клопидогреля у 15 и 8% пациентов соответственно может спровоцировать повторные кровотечения в течение года наблюдения); прием нескольких препаратов данной группы (частота фатальных кровотечений при сочетании АСК и клопидогреля у пациентов группы риска может достигать более 30%, нефатальных — свыше 70%).

Клинической особенностью желудочно-кишечных кровотечений при приеме лекарственных средств, влияющих на свертывание крови, является частое отсутствие болевых и диспепсических явлений до начала кровотечения.

Лечение острых желудочно-кишечных кровотечений, вызванных препаратами, влияющими на реологию крови, имеет свои особенности, что обусловлено патологией сердечно-сосудистой системы и показаниями для их назначения. Во-первых, в большинстве случаев у таких пациентов возможен исключительно фармакологический гемостаз (хирургический и эндоскопический не показаны ввиду тяжести состояния). Во-вторых, имеются ограничения (противопоказания) для введения гемостатиков (при антитромботической терапии). В-третьих, стандартное при кровотечениях восполнение жидкой части крови (ОЦК) ограничено ввиду наличия сердечной недостаточности. И, наконец, в ряде случаев возникает ситуация, когда невозможна срочная отмена антикоагулянтов прямого действия (ввиду высокой вероятности развития синдрома отмены).

Подавление кислотно-пептической продукции является эффективной борьбой с кровотечением. Установлено, что соляная кислота желудочного сока препятствует остановке желудочно-кишечного кровотечения и способствует его рецидиву (препятствует образованию тромба, активирует пепсиноген, ингибирует агрегацию тромбоцитов и ускоряет лизис тромба). В связи с вышеизложенным, основная роль в остановке такого желудочно-кишечного кровотечения принадлежит ингибиторам протонной помпы парентерального пути введения. Ингибиторы протонной помпы позволяют проводить управляемую фармакологическую блокаду выработки соляной кислоты желудочного сока, что необходимо для эффективного фармакологического гемостаза (рН желудка ≥ 6).

В соответствии с международными рекомендациями, в том числе принятыми в Украине, с целью уменьшения частоты побочных эффектов при лечении препаратами, влияющими на свертывание крови, пациентам необходимо проводить меры по первичной и вторичной профилактике желудочно-кишечных кровотечений. Ингибиторы протонной помпы должны составлять основу лечения и профилактики желудочно-кишечных язв и кровотечений у пациентов с риском желудочно-кишечных кровотечений (необходимость

комбинации АСК с другими НПВП; длительная монотерапия АСК; наличие в анамнезе язвы и инфекции *H. pylori*). При выявлении инфекции *H. pylori* до начала антитромботической терапии необходимо провести ее эрадикацию.

Так, при длительном назначении АСК и препаратов, влияющих на свертывание крови, рекомендовано регулярное обследование у гастроэнтеролога и периодическое проведение верхней эндоскопии. В случае выявления признаков поражения слизистой оболочки желудка — назначение ингибиторов протонной помпы в более высоких дозах.

Во внутренней медицине лечение кортикостероидами часто применяют при болезнях печени (гепатиты и циррозы), бронхиальной астме, ревматическом и ревматоидном полиартрите, заболеваниях крови, неспецифическом язвенном колите и др.

О стероидных поражениях желудка известно давно. Первые сообщения о побочных гастрокишечных эффектах стероидных препаратов появились в середине 19-го века. Было отмечено, что относительный риск при приеме стероидных препаратов существенно выше при их пероральном приеме, продолжительном лечении (свыше 30 дней), при лечении системных заболеваний. Побочные эффекты чаще и сильнее проявляются при приеме преднизолона и последовательно уменьшаются у других представителей этого класса: гидрокортизона, триамцинолона, дексаметазона.

В возникновении кортикостероидных язв, по данным различных авторов, большее значение имеют следующие три основных фактора: изменения желудочной секреции, понижение резистентности слизистой желудка и нарушение кровоснабжения желудка. Патогенез стероидного поражения желудка сводится к повышению под влиянием данных препаратов секреции соляной кислоты и активности пепсина, повышению продукции гастрина, уменьшению защитного слоя муцина, покрывающего слизистую оболочку желудка, что приводит к образованию стероидных язв, часто осложняющихся кровотечением.

Изменения в желудке, обусловленные приемом кортикостероидов, можно разделить на несколько групп: многочисленные поверхностные язвы (эрозии) различной формы и величины; язвы, напоминающие классическую язву желудка и двенадцатиперстной кишки, с осложнениями (прободениями, протекающими нехарактерно, являющиеся причиной летального исхода); гастрит, при котором выявляется выраженная атрофия слизистой оболочки желудка и истончение его стенки (как «папиросная бумага»); точечные и петехиальные кровоизлияния в слизистую желудка (вследствие инфарктов).

Выделяют следующие морфологические формы стероидного поражения желудка (стероидной гастропатии) — эрозивную, язвенную и геморрагическую.

Возникновение геморрагического гастрита прямо зависит от дозы стероидного препарата, его частота возрастает с увеличением дозы, в детском и пожилом возрасте, при параллельном приеме НПВП (увеличивается в 12 раз!). Исследования последних лет показали, что длительность терапии стероидными препаратами существенно не влияет на топографию, распространенность, выраженность макро- и микроскопических признаков острого гастрита.

Особенности стероидных язвенных дефектов следующие:

- возникают чаще в желудке, чем в двенадцатиперстной кишке (частота 2:1);
- встречаются чаще у лиц мужского пола;
- локализация язв преимущественно по большой кривизне желудка;
- язвы часто не имеют перилуцерозного вала, они узкие и глубокие (в форме фистулы), что повышает опасность перфорации.

Клинические проявления стероидной гастропатии также имеют свои особенности. Как правило, диспепсические явления при этом стерты или вовсе отсутствуют. Иногда наблюдается моносимптомное и латентное течение. Клиническая картина выражается в изжоге, тяжести в желудке, слабых болях в подложечной области и иногда — послаблении стула. Слабовыраженный болевой синдром, по всей вероятности, обусловлен отсутствием воспалительной реакции вокруг язвы. Иногда поражение желудка проявляется внезапным развитием тяжелого осложнения — кровотечения или прободения. Геморрагический синдром проявляется рвотой по типу «кофейной гущи», кровавой рвотой, ректальным кровотечением и меленой. В ряде случаев кровотечение приобретает профузный характер и приводит к летальному исходу. Частота осложнений высока: кровотечений — свыше 33%, перфораций и пенетраций — около 27%. При этом перфорация язвы протекает без классических признаков «острого живота» и лейкоцитоза.

Кортикостероидные язвы, как правило, трудно заживают. В связи с противовоспалительным и противифибробластическим действием кортикостероидов при этих язвах наблюдается слабая склонность к рубцеванию, отсутствию деформаций и перифокальных воспалительных реакций,

поскольку естественные воспалительные реакции и процессы регенерации угнетены кортикостероидами.

Доказанные меры по профилактике и лечению стероидных гастропатий следующие:

- в случае назначения преднизолона предпочтительнее (по безопасности) альтернирующий режим приема через день;
- рекомендуется прием препаратов с пищей для инактивации усиленной секреции соляной кислоты и активированного пепсина;
- параллельное назначение ингибиторов протонной помпы и/или невисасывающихся антацидов; обсуждается целесообразность применения аналогов простагландинов;
- пациентам показано регулярное эндоскопическое обследование;
- при осложнениях (язвах, геморрагиях) показана немедленная отмена стероидов.

Бисфосфонаты довольно часто оказывают неблагоприятные побочные эффекты в отношении желудка, причем их частота и сила прямо пропорциональна дозе и длительности приема препаратов.

По данным постмаркетинговых исследований, распространенность нежелательных явлений в результате приема бисфосфонатов колеблется от частых (изжога) до мало-встречающихся (диспепсия) и редких (язвы желудка, перфорации, кровотечения) и составляет 10:100, 1:1000, 1:10000 соответственно.

Чаще язвенные поражения желудка связывают с приемом алендроната (по данным разных авторов, от 13%) и значительно (почти в 3 раза) реже — при приеме ризедроната.

Предполагается, что механизмы неблагоприятного воздействия препаратов данной группы обусловлены их антихолинергическим эффектом, нарушением энергетических и обменных процессов в слизистой оболочке желудка — снижением запаса глутатиона, накоплением в ней окислителей (малонового альдегида, миелопероксидазы, фактора некроза опухоли альфа, кислородных радикалов) и активации процессов перекисного окисления липидов, что приводит к разрушению фосфолипидного слоя, образованию эрозивных и язвенных дефектов, воспалению.

Для профилактики и лечения неблагоприятных воздействий на желудок бисфосфонатов рекомендуется:

- не занимать горизонтальное положение после приема алендроната;
- назначение ингибиторов протонной помпы и/или невисасывающихся антацидов. В литературе обсуждается эффективность назначения также мелатонина (антиоксидантное), октреотида (противовоспалительное), грелина (антиоксидантное, противовоспалительное) действие.

Из побочных эффектов в отношении желудка при приеме препаратов железа могут быть: изжога, тошнота, рвота, боли в эпигастриальной области, нарушения стула и его характерное окрашивание. Риск побочных явлений напрямую зависит от дозы, но в среднем составляет 25-40%, причем, максимален в старших возрастных группах.

Характерными эндоскопическими признаками являются появление на слизистой оболочке желудка гиперемии, эрозий с налетом кристаллов гематоидина, отложение железа в эпителии. В случае передозировки могут наблюдаться распространенные эрозивно-геморрагические изменения слизистой оболочки.

Профилактика и лечение побочных эффектов препаратов железа стандартны. При исходно повышенной кислотности функцией желудка, наличии кислотосвязанных заболеваний в анамнезе (язвенной болезни, функциональной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни) рекомендовано назначение ингибиторов протонной помпы. Продолжение лечения препаратами железа таким образом необходимо проводить под прикрытием невисасывающихся антацидов или ингибиторов протонной помпы.

Алкалоиды раувольфии в настоящее время применяются значительно реже, однако прием препаратов, в состав которых входит это вещество, в отношении воздействия на желудок остается небезопасным. Лекарственные средства данной группы могут стать причиной развития язв желудка и его кровоизлияния, а также причиной обострения/осложнения язвенной болезни. В историческом аспекте хорошо известны так называемые резерпиновые язвы, которые встречаются чаще у людей в возрасте от 17 до 34 лет. Описание течения резерпиновых язв, чаще как острое и подострое, осложненных кровотечением (геморрагические язвы).

Повреждение желудка алкалоидами раувольфии имеет свои особенности: негативные эффекты более выражены у лиц мужского пола; характерны 2 типа изменений — язвы с геморрагией и участки гиперплазии слизистой оболочки желудка.

Механизм повреждающего действия препаратов обусловлен его стимулирующим влиянием на выработку серотонина, гистамина, активацией гипофизарно-надпочечниковой системы, что в итоге приводит к стимуляции секреции соляной кислоты желудочного сока. Кроме того, показано, что под воздействием алкалоидов раувольфии происходит нарушение пластических процессов в слизистой оболочке на клеточном уровне (угнетение митозов и др.). Гиперпродукция компонентов желудочного сока ведет к нарушению структуры слизистой оболочки желудка, образованию язв.

С целью профилактики поражения слизистой оболочки желудка алкалоидами раувольфии при их продолжительном приеме рекомендуется дополнительное назначение ингибиторов протонной помпы. Для лечения возникших повреждений показаны невсасывающиеся антациды и ингибиторы протонной помпы.

Антибиотики в ряде случаев также могут иметь гастроинтестинальные побочные эффекты. Преимущественно гастроинтестинальными свойствами обладают препараты тетрациклинового ряда и реже – эритромицин. Антибиотики воздействуют на желудок в качестве токсических веществ или аллергенов. Путем прямого воздействия на слизистую оболочку желудка эти антибиотики могут способствовать развитию гастрита, в том числе эрозивного или геморрагического. Изъязвления могут быть единичными или множественными; чаще они протекают бессимптомно и обнаруживаются лишь при гастроскопии. Описано достаточно случаев изъязвлений, вызванных антибиотиками, когда гастрит или язвы могут возникать как в первые дни лечения антибиотиками, так и спустя месяцы бессимптомного течения.

Характерно, что микотические поражения желудка в результате применения антибиотиков в отличие от кишечника наблюдаются исключительно редко.

Противотуберкулезные средства также могут иметь негативное воздействие на желудок. Препаратам длительно назначаемым при туберкулезе (ПАСК, фтивазид), свойственны такие побочные явления, как диспепсия и эрозивно-язвенная гастропатия. Механизм такого поражения желудка обусловлен повышенной кислотно-пептической агрессией желудочного содержимого.

Для снижения активности кислотно-пептического фактора показаны ингибиторы протонной помпы.

Практически все цитостатические препараты обладают негативным воздействием на желудок. Побочные явления имеют комплексный характер и в значительной мере зависят от дозы и продолжительности лечения. Они возникают как при пероральном, так и при парентеральном пути введения.

Видимые изменения в желудке можно обнаружить уже в первые 24 часа, в течение первой недели и даже после прекращения лечения. Цитостатики поражают эпителий желудка медленно. Характерные изменения – бледность слизистой, уменьшение высоты складок, в подслизистом слое и мускулатуре обнаруживают гиалиновую дегенерацию. При приеме больших доз цитостатиков наступают тяжелые поражения клеток в криптах желез: цитолиз, клеточные некрозы, вакуолизация клеток и десквамация поверхностного эпителия слизистой. Главные звенья патогенеза изложенных нарушений лежат в раздражающем действии метаболитов и нарушении регенерации слизистой. Клинически это проявляется развитием тяжелого гастрита и/или язв. 20-50% больных жалуются на тошноту, рвоту и отсутствие аппетита. Спустя 2-3 недели после начала лечения по причине возникновения тромбоцитопении может развиваться геморрагический гастрит. После прекращения лечения побочные явления спонтанно прекращаются.

Таким образом, существует ряд лекарственных препаратов, которые могут оказывать негативное побочное действие на желудок. В большей степени это медикаменты для регулярного и продолжительного лечения. Независимо от химической структуры и активного действующего вещества все они имеют общие патогенетические механизмы патологического воздействия на желудок:

- повышение секреции пепсина и соляной кислоты желудочного сока (усиленная желудочная агрессия);
- нарушение защитных барьеров слизистой оболочки желудка;
- изменения обменных процессов в клеточных структурах слизистой оболочки желудка;
- нарушение кровоснабжения слизистой оболочки желудка, его подслизистых и мышечных структур;
- раздражение хеморецепторов.

Прослеживается и общность клинических проявлений и морфологических форм такого негативного воздействия. Характерна клиническая картина – от бессимптомной до явлений диспепсии. Морфологические формы – это реактивная гастропатия (эрозивная, геморрагическая) и/или лекарственные язвы (возможно осложненные).

В связи с этим принципы профилактики и лечения лекарственных поражений желудка также имеют общие черты. В первую очередь это – защита слизистой оболочки желудка от повреждения:

- соляной кислотой и пепсином желудочного сока (показаны ингибиторы протонной помпы);
- непосредственно лекарственным средством (рекомендуются цитопротекторы, невсасывающиеся антациды).

В ряде случаев необходимо улучшение регенерации желудочного эпителия и местного кровотока (невсасывающиеся антациды, ребамипид).

Практикующему врачу всегда необходимо помнить, что лекарственное поражение желудка зависит не только от дозы, продолжительности лечения, но и от индивидуальной чувствительности больного. И самое главное – от обоснованного и рационального решения в каждой конкретной клинической ситуации.

• Новости доказательной медицины

Эффективность различных средств лечения запора

Распространенность и факторы риска развития хронического идиопатического запора: систематический обзор и метаанализ

Несмотря на то что хронический идиопатический запор (ХИЗ) – достаточно часто встречающееся функциональное заболевание гастроинтестинального тракта, распространенность и потенциальные факторы риска формирования этой патологии ранее не анализировались. Британские ученые под руководством N.C. Soares выполнили систематический обзор и метаанализ популяционных исследований, в которых изучалась распространенность ХИЗ у взрослых (≥15 лет). Поиск испытаний был проведен в крупнейших базах данных – MEDLINE, EMBASE, EMBASE (по декабрь 2010). Анализ распространенности ХИЗ выполнен с учетом места проживания участников, а также пола, возраста, социально-экономического статуса пациентов, наличия/отсутствия СРК.

Среди 100 отобранных исследований в 45 из них (с общим количеством пациентов 261 040 человек) анализировалась распространенность ХИЗ. Суммарная распространенность ХИЗ (по результатам всех исследований) составила 14%. Минимальный показатель был зафиксирован в исследованиях, проведенных в странах Юго-Восточной Азии, а также в испытаниях, в которых идиопатический запор диагностировали на основании Римских критериев II и III. Распространенность ХИЗ у представительниц женского пола превышала таковую у лиц мужского пола (ОШ 2,22). Исследователи отметили, что распространенность заболевания возрастала с увеличением возраста пациента и снижением социально-экономического статуса. Максимальная распространенность ХИЗ была зафиксирована в когорте больных, страдавших СРК (ОШ 7,98).

Таким образом, суммарная распространенность ХИЗ составляет 14%, наиболее часто заболевание развивается у лиц женского пола и у пациентов с низким социально-экономическим статусом; развитие ХИЗ ассоциировано с наличием СРК.

Soares N.C. et al. Am J Gastroenterol 2011; 106 (9): 1582-1591.

Цизаприд для лечения запоров

Цизаприд – прокинети́ческое лекарственное средство, запрещенное к продаже в большинстве стран мира из-за развития при его приеме потенциально опасных для жизни побочных явлений (желудочковой аритмии); в то же время цизаприд широко применяется в некоторых странах и его можно свободно приобрести в сети Internet. С учетом этого эксперты Кокрановского сотрудничества решили проанализировать эффективность и безопасность препарата в лечении запоров.

Представители Кокрановской группы по изучению колоректального рака провели поиск рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в центральном Кокрановском реестре контролируемых исследований (с ноября 2009 г.), в электронных базах данных MEDLINE (с 1966 г.) и EMBASE (с 1980 г.). Первичной конечной точкой систематического обзора и метаанализа были эффективность и безопасность цизаприда в лечении запоров, синдрома раздраженного кишечника (СРК) с преобладанием констипационного синдрома; вторичной конечной точкой – эффективность цизаприда в уменьшении клинических симптомов запора. В систематический обзор были включены 8 РКИ с общим количеством участников 424 человек, которые принимали цизаприд или препарат сравнения на протяжении 8-12 нед. Суточная доза цизаприда у взрослых составляла 5 мг 2 р/сут, у детей – 0,2 мг/кг 2 р/сут.

Как показали результаты метаанализа, прием цизаприда улучшал общее состояние пациентов (отношение шансов – ОШ – 0,45; $p=0,03$), увеличивал вероятность опорожнения кишечника в течение суток (ОШ – 0,22; $p<0,001$), улучшал пассаж каловых масс (ОШ – 0,06; $p<0,001$), уменьшал время их транзита по толстому кишечнику (средние различия, СР – 19,47; $p<0,00001$). В то же время препарат не влиял на выраженность клинических симптомов заболевания (СР 0,11; $p=0,99$), интенсивность абдоминальной боли (СР 1,94; $p=0,56$), частоту дефекаций на протяжении недели (СР 3,36; $p=0,11$), показатели визуальной аналоговой шкалы (СР -0,23; $p=0,66$), консистенцию каловых масс (СР 0,32; $p=0,50$), вздутие живота (СР 3,93; $p=0,44$), чувство неполного опорожнения кишечника (СР -3,80; $p=0,08$), состав кишечной микрофлоры (СР -0,95; $p=0,19$).

«Учитывая возможные побочные действия и высокую частоту летальных исходов (175 случаев), ранее зарегистрированных

при применении этого препарата, мы не считаем целесообразным назначение цизаприда в лечении хронического запора или СРК», – заключили эксперты Кокрановского сотрудничества.

Aboumarzouk O.M. et al. Cochrane Database Syst Rev 2011; 1: CD007780.

Эффективность и безопасность перорального любипростона в лечении запоров у пациентов с/без СРК

Любипростон – это прокинети́ческое средство, обладающее способностью активировать локальные хлоридные каналы 2 типа. Ученые из медицинского университета г. Сендай (Япония) опубликовали результаты рандомизированного плацебо контролируемого исследования любипростона в лечении запоров. В испытании приняли участие 170 пациентов (42 больных СРК, 128 лиц без СРК), страдавших хроническим идиопатическим запором. Участники были рандомизированы для приема плацебо ($n=42$) или любипростона 16 мкг ($n=41$), 32 мкг ($n=43$), 48 мкг ($n=44$) в сутки на протяжении 2 нед.

Исследователи отметили значительное дозозависимое увеличение частоты спонтанных дефекаций уже на протяжении 1-й недели лечения (плацебо: $1,5\pm 0,4$; 16 мкг: $2,3\pm 0,4$ мкг; 32 мкг: $3,5\pm 0,5$; 48 мкг: $6,8\pm 1,1$; межгрупповые различия во всех случаях $p<0,0001$). В когорте пациентов, не имевших клинических проявлений СРК, прием любипростона в отличие от плацебо способствовал увеличению у больных частоты дефекаций ($p<0,0001$). В подгруппе лиц, страдавших СРК, исследователи отметили значительное увеличение частоты опорожнения кишечника на фоне приема 48 мкг любипростона по сравнению с использованием плацебо ($p=0,0086$). Терапия любипростоном не сопровождалась развитием значимых побочных явлений.

Проанализировав полученные данные, ученые пришли к выводу, что прием любипростона обеспечивает эффективное опорожнение кишечника у больных с/без СРК; препарат имеет высокий профиль безопасности и хорошо переносится пациентами.

Fukudo S. et al. Neurogastroenterol Motil. 2011; 23 (6): 544-e205.

Эффективность бисакодила в лечении хронической констипации

Ученые из медицинского университета г. Мельбурна (Австралия) опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного исследования, посвященного изучению эффективности и безопасности перорального приема бисакодила в лечении хронического запора. По завершении 2-недельного отмывочного периода пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для приема 10 мг бисакодила ($n=247$) или плацебо ($n=121$) на протяжении 4 нед. Участники исследования вели электронный дневник, в котором ежедневно регистрировали характер опорожнения кишечника. Качество жизни пациентов определяли при помощи шкалы Patient Assessment of Constipation quality of life (PACQOL).

Как показали результаты исследования, прием бисакодила способствовал увеличению количества самопроизвольных дефекаций на протяжении недели (с $1,1\pm 0,1$ до $5,2\pm 0,3$) по сравнению с плацебо (с $1,1\pm 0,1$ до $1,9\pm 0,3$; $p<0,0001$). Частота достижения вторичных конечных точек (число дефекаций, сопровождающихся ощущением полного опорожнения кишечника; количество актов дефекаций в неделю; выраженность клинических проявлений запоров) в группе бисакодила была выше, чем в группе плацебо ($p<0,0001$). Качество жизни пациентов, принимавших бисакодил, значительно превосходило таковое больных, получавших плацебо; терапия бисакодилем сопровождалась достоверным улучшением показателей таких подшкал PACQOL, как удовлетворенность актом дефекации, физической и психологической дискомфорт, тревожность ($pJ0,0070$). Препарат характеризовался хорошей переносимостью.

Таким образом, пероральный прием бисакодила эффективен в лечении хронического запора; препарат нормализует моторную функцию кишечника, уменьшает выраженность клинических симптомов запора и улучшает качество жизни больных.

Kamm M.A. et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9 (7): 577-583.

Подготовила **Лада Матвеева**