

Лекарственные поражения органов пищеварения

О проблеме медикаментозных поражений органов пищеварения и о возможных путях ее решения по отношению к разным отделам желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы продолжают рассказывать специалисты в области гастроэнтерологии Института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины

И.Э. Кушнир, к.м.н., В.М. Чернова, к.м.н., ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Лекарственные поражения кишечника

В эпоху стремительного развития фармацевтической промышленности и широкой доступности лекарств для населения в последнее время участились случаи бесконтрольного применения лекарственных препаратов и полипрагмазии. Любое лекарственное средство может оказывать как терапевтическое, так и токсическое воздействие на организм пациента. В зависимости от дозы и вида лекарственного препарата могут возникать нежелательные эффекты, обусловленные фармакологической активностью лекарственного средства, его непосредственным токсическим влиянием на организм, развитием аллергических реакций, а также вторичных изменений, вызванных нарушением микробиоценоза макроорганизма, снижением иммунной защиты и др.

Желудочно-кишечный тракт является первым и основным рубежом на пути всасывания действующего вещества любого лекарственного препарата, поступающего в организм пероральным путем. Реакция слизистой оболочки кишечника на воздействие лекарственного средства может быть различной и зависит от ее первоначального функционального состояния. В условиях интактной слизистой нежелательные эффекты проявляются в меньшей степени, в то время как у лиц с неблагоприятной наследственной предрасположенностью, пожилого и преклонного возраста, с вредными производственными и бытовыми условиями, нерациональным режимом питания риск развития лекарственных осложнений значительно возрастает. Немаловажное значение имеют также психоэмоциональный статус пациента, сопутствующие заболевания и использованные для их лечения лекарственные средства. Особое значение приобретают острые и хронические инфекционные и воспалительно-деструктивные заболевания кишечника, перенесенные пациентом в прошлом и приведшие к функциональным и морфологическим нарушениям структуры слизистой оболочки тонкой и толстой кишки.

Естественные защитные барьеры слизистой оболочки кишечника

Основные защитные физиологические механизмы слизистой оболочки кишечника представлены несколькими элементами.

Презепителиальная защита включает кишечную слизь, плотно покрывающую поверхность эпителиоцитов, секреторные иммуноглобулины А и неспецифические барьерные агенты, в частности лизоцим и лактоферрин, а также сапрофитную внутрипросветную микрофлору. В совокупности указанные факторы осуществляют бактериостатическую и бактерицидную функции, усиливая сопротивляемость слизистой оболочки кишечника воздействию как пищевых агентов и лекарственных средств, так и повреждающему воздействию патогенной флоры, продуктов жизнедеятельности паразитов и различных микроорганизмов.

Важная барьерная роль отводится микроциркуляторному постэпителиальному руслу, состоящему из густой сети капилляров, обеспечивающих обильный кровоток в микроворсинках тонкой кишки.

Вторая линия внутренней защиты состоит из гликокаликса, плотно покрывающего эпителиоциты микроворсинок тонкой кишки. Данный барьер препятствует абсорбции дисахаридов и других питательных веществ и не подвергается деструкции под действием разнообразных химических агентов, включая протеолитические ферменты.

Потенцируют защитное действие слизистого барьера различные биологически активные вещества, в частности различные классы простагландинов, гормоноподобных веществ и ростовых факторов. Все они обеспечивают полную гидролиза и влияют на транспорт биологически активных веществ через презепителиальный слой, стимулируют обновление эпителиоцитов, связывают продукты перекисного окисления липидов.

Воздействие лекарственных препаратов на кишечник может быть обусловлено как прямым токсическим действием на структуру и функцию его слизистой оболочки, так и влиянием на метаболизм жирных кислот и сложных углеводов с последующим нарушением моторной и секреторной функции кишечника, а также нарушением микробиоценоза кишечника.

Антибиотикассоциированные поражения кишечника

Наиболее часто лекарственные поражения как тонкой, так и толстой кишки развиваются при приеме антибиотиков.

К препаратам с прямым токсическим действием на слизистую тонкой кишки относятся неомицин, тетрациклин, хлорамфеникол, пенициллин. При приеме данных препаратов в результате их непосредственного контактного токсического действия на слизистую тонкой кишки возникает ряд функциональных и морфологических изменений. Основным клиническим проявлением токсического лекарственного энтерита является развитие стеатореи с выделением обильного кашицеобразного стула с сероватым оттенком, в ряде случаев сопровождающегося снижением массы тела. В тяжелых случаях, как правило, при одновременном приеме двух или более антибиотиков, развиваются нарушения электролитного баланса, железодефицитная анемия, полигиповитаминоз. Аналогичные клинические проявления лекарственной энтеропатии могут наблюдаться при применении гентамицина и канамицина.

При длительном применении антибиотиков широкого спектра действия (неомицин, канамицин и др.) внутрь может развиваться вторичная дисахаридная и дипептидазная энтеропатия. Клинические проявления характеризуются появлением диарейного синдрома при приеме цельного молока, сопровождающегося схваткообразными болями в животе и частым жидким пенистым стулом с кислой реакцией.

При антибиотикассоциированной приобретенной глютенной энтеропатии у пациентов наблюдаются непереносимость продуктов, содержащих клейковину (пшеница, овес, ячмень, рожь), упорные поносы с выделением обильного зловонного пенистого кала, выраженный метеоризм, иногда — примесь крови в каловых массах. В клинической картине таких пациентов часто присутствует тошнота, рвота, отсутствие аппетита, похудение.

Для диагностики вторичных энтеропатий проводят тесты на переносимость глюкозы и Д-ксилозы, тест Шиллинга. Назначаются элиминационные диеты, исключающие продукты, содержащие лактозу, глиадин. При гистологическом исследовании слизистой кишечника чаще всего обнаруживается частичная или субтотальная атрофия, отек и клеточная инфильтрация lamina propria, утолщение и укорочение ворсинок и углубление крипт. Как клинические, так и гистоморфологические изменения обратимы и полностью исчезают через несколько дней после прекращения лечения антибиотиками широкого спектра действия.

Антибиотикассоциированная диарея

Ряд антибактериальных препаратов оказывают токсическое воздействие на толстый кишечник. В ответ на прием ряда антибиотиков развивается антибиотикассоциированная диарея (ААД).

По данным разных авторов, наиболее часто ААД возникает при назначении амоксициллина/клавуланата (10-25%), цефиксима (15-20%), ампициллина или клиндамицина (5-10%). Несколько меньшей частотой развития ААД характеризуются цефалоспорины, макролиды (эритромицин, кларитромицин), тетрациклины (2-5%). На фоне приема фторхинолонов ААД развивается в среднем в 1-2% случаев, менее чем в 1% — при назначении триметоприма/сульфаметоксазола. В Англии с 1982 по 1993 год отмечен 15-кратный рост заболеваемости ААД, что связано с широким использованием цефотаксима. В связи с тем, что Британское торакальное общество рекомендовало цефотаксим и цефуроксим как терапию первой линии для лечения тяжелых пневмоний неизвестной этиологии у взрослых, использование цефотаксима в Англии возросло в 20 раз.

Диарея чаще возникает при пероральном назначении антибиотиков, но ее развитие возможно и при парентеральном и даже трансвагинальном применении.



И.Э. Кушнир

Риск развития ААД возрастает у лиц старше 65 лет, длительно болеющих и принимающих иммуносупрессивную терапию, у больных, находящихся в отделении интенсивной терапии. Также фактором риска развития ААД является прием антисекреторных препаратов, поскольку снижение кислотности желудочного сока способствует развитию дисбиотических нарушений в кишечнике, а также зондовое питание.

На сегодняшний день выделяют две формы ААД: идиопатическую ААД и диарею, ассоциированную с Clostridium difficile.

Идиопатическая ААД чаще всего не связана с каким-либо инфекционным агентом. Она возникает вследствие прямого действия антибиотика.

При назначении антибиотиков, содержащих клавулановую кислоту, эритромицин, диарея может развиваться за счет стимуляции моторной активности кишечника, то есть в таких случаях диарея носит характер гиперкинетической.

При назначении цефоперазона и цефиксима вероятно развитие диареи, которая носит характер гиперосмолярной, за счет неполного всасывания этих антибиотиков из просвета кишечника.

Самым вероятным универсальным патогенетическим механизмом развития идиопатической ААД представляется негативное воздействие антибактериальных средств на микрофлору, населяющую просвет толстой кишки. Нарушение состава кишечной микрофлоры сопровождается цепью патогенетических событий, приводящих к нарушению функции кишечника. При этом в большинстве случаев не удается выявить конкретный возбудитель, вызывающего развитие диареи. Как возможные этиологические факторы рассматриваются Clostridium perfringens тип А, бактерии рода Salmonella, которые удается выделить в 2-3% случаев, Staphylococcus aureus, протей, энтерококк, а также грибы рода Candida.

Другим важным результатом нарушения состава кишечной микрофлоры является изменение энтерогепатической циркуляции желчных кислот. В норме первичные (конъюгированные) желчные кислоты поступают в просвет тонкой кишки, где подвергаются чрезмерной деконъюгации под действием измененной микрофлоры. Повышенное количество деконъюгированных желчных кислот поступает в просвет толстой кишки и стимулирует секрецию хлоридов и воды (развивается секреторная диарея).

Диарея, ассоциированная с Clostridium difficile, наблюдается в 10-30% всех случаев ААД. Она характеризуется эпизодами кратковременной диареи до тяжелых форм с образованием фибринозных бляшек на слизистой оболочке кишки. Для диагностики клостридиальной диареи используется иммуноферментный анализ, который позволяет обнаруживать токсин А и токсин В Clostridium difficile. Преимуществами теста являются раннее получение результатов (через 2-3 ч), высокая специфичность (93-100%) и чувствительность до 89%.

Принцип лечения идиопатической ААД заключается прежде всего в немедленной отмене антибиотика или снижении его дозы при необходимости продолжения терапии. При отмене антибактериального препарата происходит регрессия клинических проявлений уже в первые сутки. При необходимости назначают антидиарейные препараты (лоперамид, диосмектит, алюминийсодержащие антациды). Целесообразно применение пробиотических препаратов для восстановления физиологической микрофлоры кишечника.

Лечение Clostridium difficile-ассоциированного колита при легком течении может ограничиваться только отменой антибиотика. Этого может быть достаточно для прекращения поносов. В более тяжелых случаях используют метронидазол внутрь по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10-14 дней или ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в сутки в течение 10-14 дней. Эффективность обоих этих препаратов одинакова, но стоимость ванкомицина выше и он может провоцировать появление резистентных внутригоспитальных инфекций. Поэтому ванкомицин назначают больным с непереносимостью метронидазола, а также детям. Если пациенту необходимо продолжить прием антибиотика, метронидазол назначают на все время антибиотикотерапии. Если на фоне приема метронидазола не наступает улучшения, пациента переводят на ванкомицин, при этом в тяжелых случаях, когда сохраняются диарея и лейкоцитоз, доза ванкомицина может быть увеличена до 500 мг 4 раза в сутки.

При невозможности перорального назначения этих антибактериальных средств (при крайне тяжелом состоянии больного, динамической кишечной непроходимости), метронидазол применяется внутривенно по 500 мг каждые 6 ч; ванкомицин вводится до 2 г в сутки через тонкокишечный или ректальный зонд. При наличии признаков дегидратации назначают инфузионную терапию для коррекции водно-электролитного баланса.

Альтернативными препаратами для проведения этиотропной терапии являются бацитрацин и тейкопланин, однако они менее эффективны, чем ванкомицин и метронидазол.

С целью сорбции и удаления клостридиальных токсинов и микробных тел из полости кишечника рекомендуются назначение энтеросорбентов и препаратов, снижающих адгезию микроорганизмов на колоноцитах (диосмектит). Назначение антидиарейных средств и спазмолитиков противопоказано из-за опасности развития грозного осложнения — токсического мегаколона.

К сожалению, практически ни одна из применяемых схем этиотропной терапии инфекции Clostridium difficile не гарантирует санацию кишечника от спор клостридий, в связи с чем могут регистрироваться рецидивы болезни. Несмотря на повторные курсы этиотропной терапии, у 2-5% больных наблюдаются повторные рецидивы.

Лечение пациентов с рецидивами инфекции Clostridium difficile представляет большие трудности. В целях лечения рецидивов применяются пульс-терапия ванкомицином (вводят в дозе 125-500 мг раз в 3 дня в течение трех недель), комбинированная антибактериальная терапия (ванкомицин + рифампицин), повышенные дозы метронидазола (1,5 г в сутки), Lactobacillus GG, нетоксигенные штаммы Clostridium difficile, холестирамин, внутривенное введение иммуноглобулина.

Для профилактики рецидивов псевдомембранозного колита перспективными представляются рекомендации по применению биопрепаратов, в частности непатоогенных дрожжей Saccharomyces boulardii по 250 мг 2 раза в сутки, Lactobacillus acidophilus + Bifidobacterium + Streptococcus faecalis по 2 капсулы 2 раза в сутки и других поликомпонентных пробиотиков на основе лактобактерий.

НПВП-индуцированные поражения тонкой и толстой кишки

Наряду с антибактериальными препаратами представители других групп лекарственных средств также могут служить причиной развития лекарственных поражений кишечника. Это прежде всего нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиаритмические и холинергические препараты, сорбит, лактоза, антациды и слабительные средства.

По данным ряда авторов, в среднем у 2/3 больных, принимающих НПВП, в частности диклофенак, индометацин, напроксен и др., развивается энтеропатия, сопровождающаяся диарейным синдромом.

Механизм развития НПВП-ассоциированной энтеропатии обусловлен нарушением процессов метаболизма в митохондриях эпителиоцитов в процессе всасывания препарата, а также повышением проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки. Результатом указанных нарушений являются увеличение потери белка через слизистую оболочку и нарушение процессов всасывания в тонкой кишке с развитием у некоторых больных синдрома мальабсорбции. Повреждение кишечного эпителия возникает вследствие не только местного контактного воздействия препарата на слизистую оболочку после его перорального приема, но и системного воздействия после абсорбции препарата из просвета кишки. После прохождения метаболитов лекарственного препарата через энтерогепатический путь рециркуляции может развиться повторное местное токсическое воздействие на эпителиоциты.

В ряде случаев побочные токсические эффекты НПВП проявляются в виде изменений, представляющих собой многочисленные, толщиной от 2 до 4 мм концентрические диафрагмоподобные образования, вызывающие

сужение просвета кишечной трубки. Эти стриктуры расположены в среднем отделе тонкой кишки и характеризуются наличием подслизистых участков фиброза, не связанных с сосудистыми сплетениями.

Прием НПВП приводит к образованию поверхностных множественных эрозий, изъязвлений и перфораций слизистой оболочки тонкой кишки, что может быть источником профузных или скрытых кишечных кровотечений. Значительная потеря крови при НПВП-ассоциированных язвах тонкой кишки, а также нарушенное всасывание витаминов В₁₂, фолиевой кислоты и желчных кислот приводит к развитию тяжелых анемий, существенно усугубляющих тяжесть течения основного заболевания.

Диагностика НПВП-энтеропатии представляет определенные трудности. Используется ряд функциональных неинвазивных тестов для оценки кишечной проницаемости, в частности углеводные тесты с лактулозой и маннитолом. Эти углеводы не метаболизируются в организме и при попадании во внутреннюю среду выводятся в неизменном виде с мочой. О нарушении кишечной проницаемости по результатам данного теста свидетельствует повышение количества лактулозы в моче.

Наряду с углеводными для диагностики используются тесты с полимерами этиленгликоля (полиэтиленгликоль) и радионуклидные (⁵¹Cr-ЭДТА) тесты.

В последние годы особое внимание уделяется специфическому маркеру воспалительного процесса в стенке тонкой кишки — фекальному калпротектину. Последний представляет собой специфический селективный белок, содержащийся в нейтрофилах. Данная белковая молекула не подвержена разрушающему воздействию кишечных бактерий. В ряде рандомизированных клинических исследований было доказано, что фекальный калпротектин является чувствительным маркером воспалительных изменений тонкой кишки, вызванных приемом НПВП. При применении индометацина или напроксена в течение двух недель у 16 пациентов было выявлено существенное повышение уровня фекального калпротектина; с 4,7 мг/л до 9,0 мг/л у лиц, принимавших индометацин, и до 8,0 мг/л у пациентов, принимавших напроксен. При этом уровень данного маркера был достоверно повышен у лиц, принимавших НПВС, по сравнению с группой контроля. Таким образом, определение фекального калпротектина является простым, информативным и функциональным методом диагностики НПВП-индуцированной энтеропатии.

Среди инструментальных методов золотым стандартом диагностики является капсульная видеоэндоскопия. По литературным данным, процент выявления повреждений тонкой кишки, в том числе и НПВП-индуцированного, при использовании данного метода составляет 85%. Диагностические возможности капсульной видеоэндоскопии превосходят традиционные инструментальные методы исследования, в частности энтероскопию на 30%, а рентгенографию тонкой кишки — на 52%. Для оценки воспалительных изменений в дистальных отделах тонкой кишки используется метод радиоизотопного сканирования с ¹¹¹In-лейкоцитами.

Лечение НПВП-ассоциированной энтеропатии представляет собой сложную задачу. Отмена НПВП не приводит к полному исчезновению всех клинических симптомов НПВП-энтеропатии, однако позволяет предупредить развитие тяжелых осложнений заболевания. На сегодня не существует лекарственных препаратов с доказанной эффективностью, которые способны восстанавливать нарушения, вызванные воздействием НПВП на слизистую оболочку тонкой кишки. Исследования по применению блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов показали, что данные препараты не способны препятствовать увеличению кишечной проницаемости слизистой тонкой кишки, вызванной воздействием напроксена. Аналогичные данные получены при применении ингибиторов протонной помпы. Мукопротекторные средства, в частности сукральфат и производные простагландина E₂, не оказывали протекторного действия в отношении тонкокишечного эпителия, не влияя на уменьшение его проницаемости при терапии НПВП.

Имеются данные о возможности применения для лечения НПВП-энтеропатии мизопростола, сульфасалазина и метронидазола. Результаты ряда исследований продемонстрировали способность больших доз мизопростола вызывать снижение повышенной проницаемости ⁵¹Cr-ЭДТА через кишечный эпителий, обусловленной приемом индометацина, напроксена и других представителей группы НПВП. Результаты исследований свидетельствовали, что мизопропол оказывает стабилизирующее действие на кишечный эпителий.

Дополнительное назначение метронидазола пациентам, длительно принимающим индометацин, в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней способствует уменьшению выраженности воспалительных изменений кишечной стенки за счет подавления адгезии и инвазии в кишечную стенку микроорганизмов.

Наибольший эффект, по мнению большинства исследователей, занимающихся изучением данной проблемы, достигается при одновременном назначении НПВП и сульфасалазина в суточной дозе 2 г. Курс лечения составляет 3-5 дней.

С целью профилактики НПВП-энтеропатий предпочтительно использование селективных ингибиторов ЦОГ-2. По данным экспериментальных и клинических исследований, применение целекоксиба позволяет примерно в 8 раз снизить частоту поражения желудочно-кишечного тракта по сравнению с неселективными НПВП (диклофенаком, индометацином и др.). По данным J. Goldstein, при сравнительной оценке влияния на слизистую оболочку тонкой кишки неселективных НПВП (напроксен), принимаемых совместно с омепразолом, и монотерапии целекоксибом, было показано 9-кратное уменьшение частоты подобных повреждений.

НПВП следует с осторожностью назначать лицам пожилого и старческого возраста, имеющим в анамнезе сопутствующие хронические воспалительные заболевания кишечника (целиакия, болезнь Уиппла, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), а также лицам, принимающим глюкокортикостероиды и антикоагулянты.

Помимо НПВП-ассоциированной энтеропатии, у больных, принимающих НПВП, может развиваться лекарственное поражение толстой кишки. В основе патогенеза лекарственно индуцированного колита лежит снижение уровня простагландинов в слизистой оболочке кишечника, что приводит к снижению ее цитопротекторных функций.

НПВП-ассоциированный колит развивается на фоне длительного приема НПВП, чаще у лиц пожилого возраста, и клинически проявляется абдоминально-болевым синдромом, диареей с примесью крови, повышением СОЭ.

На фоне приема НПВП возможно обострение хронических воспалительных заболеваний кишечника. При этом эндоскопически на слизистой толстой кишки визуализируются эрозии и язвенные дефекты, напоминающие таковые при язвенном колите или болезни Крона.

Терапевтические подходы к лечению поражений кишечника, обусловленных приемом НПВП, включают назначение сульфасалазина в дозе 3-4 г/сут или месалазина в дозе 2 г/сут, а также курсов приема метронидазола длительностью 7-10 дней.

Другие лекарственные средства, способные поражать кишечник

Другие лекарственные препараты (например, хлорид калия, цитостатики, флуцитозин, D-пеницилламин, препараты золота) также могут стать причиной развития эрозивных или же ишемических (препараты наперстянки, мочегонные и гипотензивные средства, эрготамин и др.) поражений кишечника, протекающих с диарейным синдромом.

Кровоизлияния в слизистую, а также перфорация толстой и тонкой кишок, могут наблюдаться при применении кортикостероидных гормонов. Чаще данные осложнения возникают на фоне имеющихся эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта. Так, у лиц, страдающих язвенно-геморрагическим колитом, прием кортизона и АКТГ в 22,7% случаев приводит к развитию перфораций толстой кишки, в то время как без приема кортикостероидных гормонов данное осложнение наблюдается у 6,8% больных. Поэтому лицам, страдающим язвенно-геморрагическим колитом, при наличии рентгенологических и эндоскопических признаков повреждения слизистой толстой кишки прием кортикостероидных препаратов противопоказан.

Независимо от пути введения половые гормоны и синтетические эстрогены также способны вызывать диарейный синдром и симптомы кишечной диспепсии (боли в животе различной интенсивности от незначительного дискомфорта и тяжести до коликоподобных ощущений в мезо- и гипогастрии, метеоризм). Аналогичные клинические симптомы поражения желудочно-кишечного тракта наблюдаются при длительном приеме тиреостатических препаратов, применяемых в высоких дозах при лечении тиреотоксикоза. У больных возникает тошнота, рвота, поносы, в тяжелых случаях — подслизистые кровоизлияния. Лечение гормониндуцированных лекарственных поражений кишечника заключается в отмене препарата, коррекции водно-электролитных нарушений, приеме энтеросорбентов.

Таким образом, последствия лекарственно индуцированных поражений кишечника представляют серьезную медицинскую и экономическую проблему. Контроль за соблюдением режима и дозы приема лекарственного препарата, целенаправленное и патогенетически обоснованное его назначение служат основой превенции развития энтеро- и колонопатий, ассоциированных с приемом лекарственных средств.

Список литературы находится в редакции.

37