

## Тактика лечения пациента с НПВП-гастропатией на фоне системного остеоартроза с выраженным болевым синдромом



Ю.М. Степанов

НПВП на сегодняшний день остаются основной группой препаратов для лечения многих состояний, а также часто используются в качестве анальгетиков, однако одновременно являются одной из наиболее частых причин возникновения побочных эффектов медикаментозной терапии. В Украине прием НПВП обуславливает 46,6% всех побочных эффектов фармакотерапии. Ежегодно растет число госпитализаций и смертей, связанных с приемом НПВП, а также экономических затрат на лечение НПВП-гастропатий [4, 5, 16].

В последнее десятилетие после всестороннего изучения влияния НПВП на изоферменты циклооксигеназы были сформулированы основные положения относительно механизма действия противовоспалительных препаратов. Установлено, что существуют два изофермента циклооксигеназы (ЦОГ): ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 – физиологический (конститутивный) фермент, участвующий в образовании простагландинов, регулирующих физиологические функции. ЦОГ-2 – индуцируемый фермент, который экспрессируется в результате клеточного повреждения и участвует в синтезе простагландинов, регулирующих воспалительный процесс. Ингибирование ЦОГ-1 ассоциируется с побочными эффектами, ЦОГ-2 – с противовоспалительными эффектами НПВП [6, 13, 14, 17].

По данным исследований разных авторов, риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при применении неселективных и селективных ингибиторов ЦОГ-2 составляет 14,5 и 9,4% соответственно, риск пептической язвы – 6,28 и 1,74% соответственно. Именно по этой причине более безопасными НПВП считаются селективные ингибиторы ЦОГ-2 [3, 18].

На степень риска развития НПВП-гастропатий также влияет ряд факторов:

- пожилой возраст (старше 60 лет);
- язвы, кровотечения из ЖКТ в анамнезе;
- сопутствующая патология и ее лечение (артериальная гипертензия – АГ, печеночная или почечная недостаточность, сердечная недостаточность – СН, прием ИАПФ, диуретиков);
- высокая доза НПВП;
- прием 2 и более НПВП (риск возрастает вдвое);

- длительный прием, ЦОГ-2-неселективность НПВП;
- комбинация НПВП с антикоагулянтами, стероидами.

Наиболее распространенной превентивной и лечебной стратегией при терапии НПВП является дополнительное применение ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые способны устранить или резко уменьшить вторичный повреждающий компонент воздействия НПВП – следующую за ингибированием простагландинового синтеза кислотную атаку, которая является непосредственной причиной образования и углубления эрозий и язв слизистой оболочки.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали: чтобы устранить повреждающее действие кислотно-пептического фактора и далее язвеногенез, интрагастральный pH необходимо повысить >3. Этого можно добиться, только используя такие мощные кислотоснижающие препараты, как ИПП [7, 11].

### Случай из практики

В качестве примера приводим собственное наблюдение из практики.

Больной Ч., 44 года, поступил в терапевтическое отделение 20.08.2010 г. с диагнозом «Системный остеоартроз с поражением плечевых, правого локтевого и коленных суставов, с выраженным болевым синдромом, НФС 3 ст., НПВП-гастропатия? (на фоне длительного приема диклофенака натрия)».

На момент осмотра предъявлял жалобы на тошноту, не связанную с приемом пищи, чувство тяжести в эпигастрии, периодически боль в эпигастриальной области ноющего характера, боль в крупных суставах выраженного характера, усиливающуюся при движениях.

**Из анамнеза заболевания:** считает себя больным в течение нескольких лет, когда впервые возникла боль в суставах, однако к врачу длительно не обращался, около 6 мес самостоятельно принимал диклофенак в таблетках при боли в суставах. В связи с нарастанием болевого синдрома год назад был госпитализирован в ревматологическое отделение. При обследовании поставлен диагноз «Системный остеоартроз», в связи с чем больному был назначен диклофенак натрия в дозе 0,05 г 3 р/день (per os) в течение 4 нед, затем, по достижении лечебного эффекта, – 0,025 г/сут курсами по 7 дней (при появлении болевого синдрома). Со слов пациента, ухудшение состояния наблюдается 8 дней, когда возникли диспепсический синдром и боль в эпигастрии, что пациент связывает с приемом диклофенака натрия. Ранее жалоб со стороны ЖКТ не было. Пациент отмечает, что данные симптомы периодически появлялись в последние 5 мес и исчезали при прекращении приема НПВП, однако за медицинской помощью он не обращался.

**Объективно:** состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Нормостенического телосложения. При осмотре кожа и видимая

слизистая обычной окраски, тургор сохранен. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Периферических отеков нет.

**При осмотре:** крупные суставы обычной формы, не деформированы, кожные покровы над суставами не изменены. При сгибании-разгибании плечевых, правого локтевого и коленных суставов отмечается болезненность. При аускультации над легкими дыхание везикулярное. Частота дыхательных движений 16 в мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД 120/65 мм рт. ст., ЧСС 76 уд/мин. Язык влажный, обложен у корня белым налетом. Живот правильной формы, не вздут, симметрично участвует в акте дыхания. При пальпации мягкой, умеренно болезненной в эпигастрии. Печень и селезенка не пальпируются.

В результате проведенных лабораторно-инструментальных исследований получены следующие результаты.

**Общий анализ крови:** Hb 118 г/л, эритроциты  $4,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $7,6 \times 10^9$ /л, базофилы 1%, эозинофилы 1%, палочкоядерные лейкоциты 6%, сегментоядерные лейкоциты 58%, моноциты 2%, лимфоциты 32%, СОЭ 23 мм/ч.

**Биохимическое исследование крови:** общий белок 73 г/л, общий билирубин 14 мкмоль/л, АЛТ 22, амилаза 8 ед.

**Фиброгастроудоденоскопия (ФГДС):** пищевод и кардия без особенностей. При осмотре желудка: тонус сохранен, перистальтика сохранена, рельеф складок не изменен, слизистая умеренно отечна. В антральном отделе визуализируются язвенный дефект (0,5×0,7 см), очаги атрофии. Привратник отечен, свободно проходит. Луковица двенадцатиперстной кишки не изменена. Заключение: НПВП-гастропатия: язва желудка (на фоне приема НПВП – диклофенака натрия). Умеренно выраженная поверхностная гастропатия. Пилорит.

**Внутрижелудочная pH-метрия:** нормацидность.

**Уреазный тест (при ФГДС):** (++) , умеренно положительная реакция на *H. pylori*.

Гистологическое исследование биоптатов, полученных при ФГДС, проводили путем их погружения в 10% раствор нейтрального формалина на 10-12 ч с целью фиксации. Готовились парафиновые срезы толщиной 3-5 мкм с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином.

Содержание ЦОГ-2 в биоптатах оценивали иммуногистохимическим методом по шкале от 0 до 3 баллов в соответствии с рекомендациями G. Lazaraki и соавт. (2008). Тонкослойные парафиновые срезы инкубировали с первичными антителами во влажных камерах при температуре 23-25°C в течение 30 мин. В качестве первичных антител использовали спектр антител, который включал маркеры ЦОГ-2 (клон SP21, Lab Vision, США).

Результаты: 3 балла (выраженная реакция) (рис. 1).

Значительно повышенный исходный уровень содержания ЦОГ-2 в биоптате у данного больного, а также специфичность действия

Продолжение на стр. 4.

# Тактика лечения пациента с НПВП-гастропатией на фоне системного остеоартроза с выраженным болевым синдромом

Продолжение. Начало на стр. 3.

энзима именно в пораженных клетках подтверждают непосредственное влияние НПВП, в частности диклофенака натрия, на развитие патологического процесса при НПВП-гастропатиях.

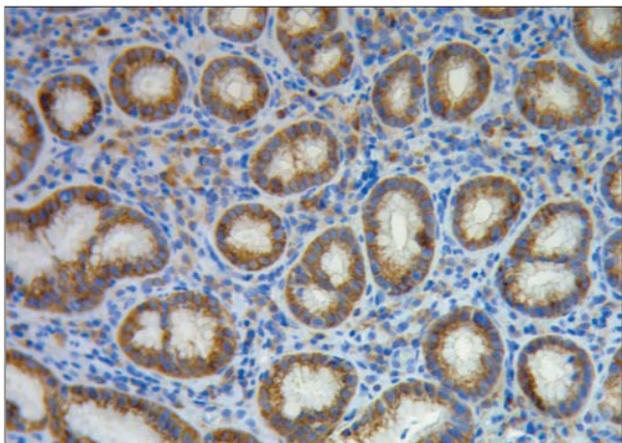


Рис. 1. Биоптат антрального отдела желудка больного Ч., 44 лет (до лечения)

НПВП-гастропатия: язва желудка с локализацией в антральном отделе. Иммуногистохимический метод с антителами ЦОГ-2 (клон SP21, LabVision, США).

**Ультразвуковое исследование органов брюшной полости:** правая доля печени – 11,4 см, левая доля – 5,3 см, контуры ровные, четкие, край закруглен, паренхима однородная, обычной эхогенности. Портальная вена – 0,8 см. Желчный пузырь – 7,4×3,4 см, стенка не уплотнена, не утолщена. Просвет гомогенный. Поджелудочная железа не увеличена, контуры ровные, четкие, структура обычной эхогенности. Селезенка не увеличена, паренхима смешанной эхогенности. Селезеночная вена – 0,6 см. Заключение: органы соответствуют возрастной норме.

**Клинический диагноз:** НПВП-гастропатия: язва желудка с локализацией в антральном отделе, активная фаза, Н. pylori (+), с сохраненной кислотообразующей функцией желудка.

Системный остеоартроз с поражением плечевых, правого локтевого и коленных суставов с выраженным болевым синдромом, НФС 3 ст.

## Назначена терапия:

- диета: стол №1;
- Мелоксикам 15 мг 1 р/сут (внутримышечно) в течение 7 дней, затем внутрь 7,5 мг/сут на протяжении 1 мес (учитывая стойкий болевой синдром);
- хондроксид (мазь) втирать в область суставов 2 р/день в течение 2 мес;
- Контролок (пантопразол) 40 мг 2 р/день в течение 10 дней с переходом на прием 40 мг утром на фоне приема НПВП в течение 1 мес;
- амоксициллин 1000 мг 2 р/день в течение 14 дней;
- кларитромицин 500 мг 2 р/день в течение 14 дней.

Выбор препаратов проводился с учетом разных факторов.

В связи с необходимостью приема пациентом анальгетика на фоне выраженного и стойкого болевого синдрома был назначен мелоксикам, поскольку данный НПВП, являясь селективным ингибитором ЦОГ-2, в значительно меньшей степени по сравнению с другими НПВП вызывает побочные эффекты, особенно со стороны ЖКТ и почек.

Учитывая, что многие НПВП и ИПП проходят биотрансформацию в печеночной системе цитохрома P450, их совместное применение может ингибировать метаболизм, сопровождаться ослаблением выделения препарата и повышением его концентрации до нежелательного уровня, в связи с чем могут проявляться побочные эффекты терапии. Поэтому для уменьшения риска возможных межлекарственных взаимодействий и побочных эффектов был выбран пантопразол (Контролок) – наиболее безопасный ИПП, слабо реагирующий с системой цитохрома P450, с лучшим профилем переносимости. При приеме данного ИПП незначительные побочные эффекты наблюдаются у 1,1% больных. В отличие от других ИПП Контролок обладает высокой биодоступностью (77%), в результате эффект препарата отмечается с 1-го дня применения.

Кроме того, принимая во внимание назначение двух базовых при эрадикации Н. pylori антибактериальных средств, препаратом выбора среди ИПП также представляется пантопразол (Контролок), который не вступает в конкурентные взаимоотношения с кларитромицином, метаболизирующимся цитохромной системой P450.

Важным является и то, что фармакокинетика пантопразола не зависит существенно от возраста пациентов; в частности, она не меняется у лиц пожилого возраста, которые чаще всего страдают патологией костно-суставной системы и являются основным контингентом больных, принимающих НПВП, а следовательно, имеют наибольший риск возникновения НПВП-гастропатий. В плане обеспечения конечного клинического эффекта, особенно при пептических язвах, все ИПП примерно одинаковы, однако считается, что в лечении язв желудка эффективность 4-недельного лечения пантопразолом достоверно выше, чем терапия другими ИПП [7, 11].

В течение всего времени пребывания в стационаре состояние пациента было стабильным. Болевой синдром в суставах значительно уменьшился на 5-й день применения мелоксикама. Выраженность диспепсического синдрома уменьшилась уже на 4-й день на фоне проводимого лечения.

В результате проведенной терапии при выписке состояние больного значительно улучшилось, жалоб со стороны ЖКТ не было. Сохранялась невыраженная боль в коленных суставах, преимущественно при подъеме по лестнице, длительной ходьбе.

В связи с этим пациенту рекомендовано ограничение физических нагрузок, соблюдение диеты с ограничением потребления жирной, жареной пищи, маринадов; мелоксикам 7,5 мг/сут, пантопразол (Контролок) 40 мг утром перед едой, хондроксид местно.

Больной был обследован через 6 нед (контроль).

**Общий анализ крови:** Hb 123 г/л, эритроциты  $4,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $5,7 \times 10^9$ /л, базофилы 1%, эозинофилы 0%, палочкоядерные лейкоциты 4%, сегментоядерные лейкоциты 59%, моноциты 3%, лимфоциты 33%, СОЭ 11 мм/ч.

**ФГДС:** отмечается положительная динамика – постъязвенный рубец в антральном отделе желудка. Умеренно выраженная поверхностная гастропатия.

**Уреазный тест (при ФГДС):** (-), отрицательная реакция на Н. pylori.

**Гистологическое исследование биоптатов, полученных при проведении ФГДС:** хронический атрофический гиперпластический гастрит. Постъязвенный рубец.

Результаты иммуногистохимического метода определения ЦОГ-2 в биоптатах представлены на рисунке 2.

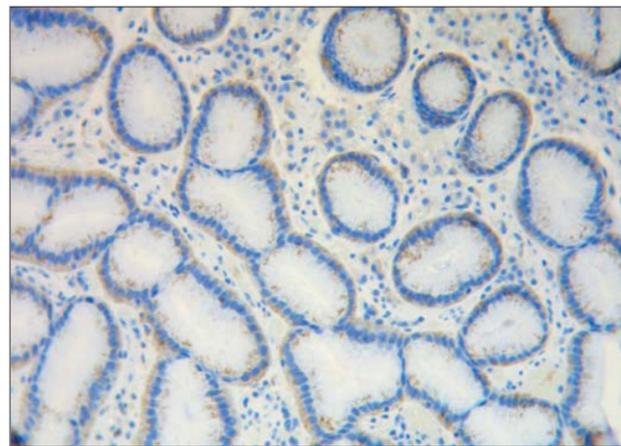


Рис. 2. Биоптат антрального отдела желудка больного Ч., 44 лет (после лечения)

НПВП-гастропатия: язва желудка с локализацией в антральном отделе. Иммуногистохимический метод с антителами ЦОГ-2 (клон SP21, LabVision, США).

После проведенного лечения уровень ЦОГ-2 в биоптатах слизистой желудка значительно уменьшился, что может свидетельствовать об эффективности применения пантопразола (Контролока).

## Литература

1. Овчинникова Л.К., Ягудина Р.И. Ненаркотические анальгетики и НПВП: необходимы, но небезобидны // Российские аптеки. – 2007. – № 23. – С. 12-15.
2. Свінціцький А.С., Пузанова О.Г. Окремі клінічні аспекти застосування НПЗП // ДОСТОР. – 2004. – № 3. – С. 70-71.
3. Свінціцький А.С., Ревенко К.М., Соловйова Г.А., Бардах Л.Б. Сучасні уявлення про патогенез ерозії шлунка // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №4 (24). – С. 4-6.
4. Степанов Ю.М., Фадеев Г.Д., Скрыпник И.Н., Ткач С.М. и др. Современные аспекты лечения кислотозависимых заболеваний // Здоровье Украины. – 2009. – № 12/1. – С. 8-10.
5. Шептулин А.А. Современные возможности лечения и профилактики НПВП-индуцированной гастропатии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 1. – С. 15-19.
6. Шукурова С.М. НПВП-индуцированные гастро- и дуоденопатии у больных с ревматическими заболеваниями / С.М.Шукурова, З.У.Холова. – Ревматология, Москва, 2005. – № 3.
7. Goldstein J.L. Videocapsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2005. – № 3. – P. 133-141.
8. Wallace J.L., Devchand P.R. Emerging roles for cyclooxygenase-2 in gastrointestinal mucosal defense // Br J Pharmacol. – 2005. – 145 (3): 275-282.
9. Hippisley-Cox J., Coupland C., Logan R. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: Population based nested case-control analysis // Br Med J. – 2005. – 331. – P. 1310-1316.
10. Wegman A., van der Windt D., van Tulder M., Stalman W., deVries T. NSAID or acetaminophen for osteoarthritis of hip or knee. A systemic review of evidence and guidelines // J Rheumatol. – 2004. – № 31. – P. 199-202.
11. Bafui N., Noveck R., Chipman H., et al. Efficacy and safety of extended release, once daily Tramadol in chronic pain. A randomized 12-weeks clinical trial in osteoarthritis of knee // J Pain Symptom Manage. – 2004. – № 28 (1). – P. 59-71.
12. Kimura S., Tanaka M. Prevalence of Helicobacter pylori infection in hemorrhagic erosive gastroduodenitis causing upper gastrointestinal bleeding // Gut. – 2004. – Suppl. 53, №6. – P. A201.
13. Tatsuguchi A., Matsui K., Shinji Y., et al. Cyclooxygenase-expression correlates with angiogenesis and apoptosis in gastric cancer tissue. Hum Pathol. – 2004. – № 35. – P. 95.
14. Vane J.R., Botting R.M. The future of NSAID therapy: selective COX-2 inhibitors // Clinical Practice. – 2000. – № 54. – P. 7-9.
15. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J. et al. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ Jun. 4, 2006; 332; p. 1302-1308.
16. Steil D. Exploring the link between gastrointestinal complications and over-the-counter analgesics: current issues and considerations // Amer Y Ther. – 2000. – V. 7. – P. 91-98.
17. Graham D.Y., Opekun A.R., Wilingham F.F., Qureshi A.J. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID ulcers // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – № 3. – P. 55-59.
18. L.Maiden et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2007. – № 5. – P. 5.