

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 обнаруживают 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 обнаруживают 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, прокинетики (блокаторы H<sub>2</sub>-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 прокинетики или антацидом/альгинатом.

Излечение лекарственного эзофагита, особенно если он сочетается с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, зависит от времени подщелачивания рН 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 невосасывающиеся 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 невосасывающиеся антациды.

Исходя из вышеизложенного, важной задачей при назначении любого НПВП является правильный выбор в пользу эффективного и наиболее безопасного препарата. Наименьшими по частоте и силе побочных 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), тиаенопиридины (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 (уменьшают 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  $\geq 6$ ).

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 невиссывающихся 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 невиссывающихся 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 невиссывающихся 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 невоспалительные 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 агрессивностью 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, невоспалительные антациды).

В ряде случаев необходимо улучшение регенерации желудочного эпителия и местного кровотока (невоспалительные 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 ( $\geq 15$  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 дискомфорта, 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**