

## 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 в результате 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, изъязвления 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**

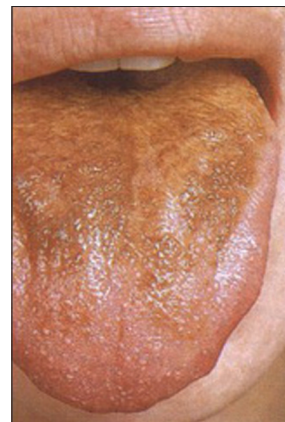
## Медикаментозные поражения органов и тканей полости рта

**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 трансплантационных органов (почек, печени, сердца), увеличивают риск развития грибковых поражений слизистой оболочки полости рта и возникновения вируса простого герпеса.

Пациенты, принимающие антиагрегационные 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. Кишечнонорастворимые 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 прогрессивному 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**