

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СУСТАВОВ И ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

О.Н.Минушкин

Кафедра гастроэнтерологии УНЦ МЦ Управления делами Президента РФ, Москва

Резюме

Цель. Изучить эффективность и переносимость Найза® у больных ревматическими заболеваниями (РЗ) с сопутствующей патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Материал и методы. Проведено открытое неконтролируемое многоцентровое исследование препарата Найз® у 600 больных РЗ (ревматоидный артрит-РА, остеоартроз -ОА, остеохондроз позвоночника с корешковым синдромом-ОХ). Средний возраст пациентов-54,8 г, 20% больных исходно имели заболевания ЖКТ. Препарат назначался в дозе 200 мг/сут в течение 30 дней. Проведено также углубленное исследование найза (повторная ЭГДС, УЗИ, лабораторный контроль), применявшегося по той же схеме, у 30 больных с РЗ (20 -ОА, 10 -ОХ, средний возраст 48,4 г), имевших патологию ЖКТ (язвенная болезнь в стадии ремиссии, эрозивный дуоденит, хронический панкреатит и холецистит)

Результаты. Найз® оказался эффективным у 40% из 600 больных с различными РЗ. Нежелательные явления (НЯ) со стороны ЖКТ были отмечены у 9%, отмена препарата из-за диспепсии потребовалась лишь в 0,2% случаев. Купирование болевого синдрома получено у 90% из 30 больных РЗ с ЖКТ-патологией. Испытание закончили 25 пациентов. Тяжелых НЯ отмечено не было. При ЭГДС обострения или появления новых язв слизистой ЖКТ не выявлялось.

Заключение. Найз®- эффективный и относительно безопасный НПВ препарат, который может применяться у больных РЗ с сопутствующей ЖКТ-патологией (под ЭГДС контролем).

Ключевые слова: Найз®, ревматологические заболевания, поражение ЖКТ

Наиболее распространенным хроническим заболеванием суставов - остеоартрозом (ОА) страдает около 10-20% населения земного шара. Если к этому добавить больных с ревматоидным артритом (РА) и другими системными заболеваниями, сопровождающимися поражением опорно-двигательной системы, то в общей сложности эта цифра окажется в пределах 30-35%. Более 300 млн. человек в мире ежедневно принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). По данным многочисленных исследований известно, что применение НПВП сопровождается развитием повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое обозначается термином "НПВП - гастропатия" [5-7].

Около 7 - 10% населения страдают язвенной болезнью, примерно у 30-40% отмечается та или иная формы хронического гастрита и имеется повышенный риск развития эрозивно-язвенного повреждения слизистой ЖКТ. В общей сложности треть больных с подобной гастроэнтерологической патологией может оказаться в ситуации, когда по той или иной причине возникает необходимость в приеме НПВП. Несомненно, что у больных с сочетанием заболеваний ЖКТ и опорно-двигательной системы риск развития НПВП - индуцированного повреждения слизистой ЖКТ будет значительно выше.

Основную группу патологии желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), ассоциированной с приемом НПВП, составляют эрозии, язвы, осложненные желудочно-кишечным кровотечением (ЖКК) - до 40% и перфорацией. Только в США расходы на лечение больных с НПВП -гастропатиями составляют 4 млрд. долларов в год [1, 2]. Наши данные (даже приблизительные) на этот счет отсутствуют.

Известно, что гастродуоденальная переносимость отдельных препаратов из группы НПВП различается. Так, по данным эпидемиологических исследований, частота осложнений нарастает в следующем порядке: ибупрофен → диклофенак → напроксен → индометацин → пироксикам.

Риск развития патологии ЖКТ при использовании НПВП особенно велик у пожилых и старых людей, т.к. у них отмечается возрастное снижение защитных свойств слизистой оболочки.

Теоретически для профилактики и лечения НПВП - гастропатий наиболее обосновано применение простагландинов, которые можно считать средствами заместительной терапии. В контролируемых исследованиях доказана эффективность синтетического простагландина Е1-мизопростола (Сайтотек). В рандомизированном, двойном слепом, плацебо - контролируемом, 6-мес исследовании MUCOSA профилактический эффект мизопростола изучался у 8843 больных с РА, получавших НПВП. Общая частота нежелательных эффектов со стороны ЖКТ снизилась на 26,6%, а частота серьезных осложнений, таких как ЖКК и перфорация язв, на 40%. Наиболее благоприятный эффект был отмечен у больных с высоким риском развития гастродуоденальных осложнений - в частности, у лиц, страдающих язвенной болезнью, риск развития кровотечения снизился на 50%.

В другом исследовании (OMNIUM) была проведена оценка эффективности профилактического приема омепразола в дозах 20 и 40 мг и мизопростола в дозе 400 мг/сут. Профилактический эффект этих препаратов в отношении рецидивов язв и эрозий ЖКТ на фоне приема НПВП оказался сходным.

Клинические работы по предупреждению развития НПВП - гастропатий активно продолжаются, как и поиск новых противовоспалительных средств, обладающих меньшим повреждающим эффектом в отношении ЖКТ. В 1992 г было установлено существование двух изоформ циклооксигеназы (ЦОГ), на которую действуют НПВП. ЦОГ-1 моделирует активность "физиологических" простагландинов, которые контролируют желудочную секрецию и защищают слизистую оболочку ЖКТ. ЦОГ-2 катализирует образование "патологических" простагландинов, участвующих

ших в развитии воспалительных реакций. В настоящее время в клинической практике все чаще используются селективные ингибиторы ЦОГ-2. Однако наряду с этим основными противовоспалительными препаратами остаются неселективные НПВП, блокирующие как ЦОГ-2, так и ЦОГ-1 в разном соотношении. Проблема осложнений со стороны ЖКТ при их использовании остается достаточно актуальной.

В настоящее время четко обозначилась группа больных с высоким риском развития побочных эффектов при использовании НПВП. Эту группу составляют лица пожилого возраста; лица с патологией пищеварительной системы (не только ЖКТ, но и печени), а также почек; лица, получающие сочетанное лечение пероральными глюкокортикоидами (ГК) и антикоагулянтами; лица, имеющие тяжелую сочетанную патологию (тяжелые болезни сердечно-сосудистой системы, почечную или печеночную недостаточность, сахарный диабет и др.); лица, длительно использующие НПВП в максимальных дозах. Знание групп риска развития НПВП - гастропатий является важным компонентом их профилактики.

Продолжается активный поиск других возможностей снижения частоты развития гастропатий, изучаются механизмы развития данной патологии и разрабатываются эффективные пути ее профилактики. Безопасность и эффективность различных гастропротективных вмешательств была оценена в обзоре 40 рандомизированных контролируемых исследований [10]. Полученные результаты свидетельствуют, что доказанной следует считать эффективность двойной дозы блокаторов H₂-рецепторов гистамина, стандартной дозы ингибиторов протонной помпы и мизопростол. С точки зрения предупреждения развития НПВП - гастропатий предпочтительным является использование селективных ЦОГ-2 ингибиторов. Они не уступают "стандартным" НПВП по анальгетической и противовоспалительной активности, но реже вызывают побочные эффекты. К этим препаратам относятся нимесулид (Найз), мелоксикам, целекоксиб.

Найз® (нимесулид, "Д-р Редди'с Лабораторис Лтд") - НПВП из класса сульфонамидов. Он относится к новому поколению НПВП, механизм действия которых связан с селективным ингибированием ЦОГ-2 и воздействием на ряд других факторов, участвующих в процессах воспаления и дезорганизации соединительной ткани: подавлением фактора активации тромбоцитов, фактора некроза опухоли альфа, ингибированием активности протеиназы и снижением синтеза гистамина. Препарат оказывает противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие и применяется при ОА, остеохондрозе и других хронических заболеваниях суставов. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация активного вещества в плазме крови фиксируется через 1,5-2,5 часа, прием вместе с пищей замедляет всасывание, но не влияет на его степень. Метаболизируется в печени, а выделяется с мочой (70%) и калом (30%). Каждая таблетка Найз® содержит 100 мг нимесулида.

Нами (Кафедра гастроэнтерологии УНЦ МЦ Управления делами Президента РФ, зав. кафедрой - проф. О.Н. Минушкин) был проведен анализ гастроудоденальной переносимости найза у больных ревматическими заболеваниями (РЗ). В качестве первичного материала компания "Д-р Редди'с Лабораторис Лтд" предоставила кафедре отчеты по изучению эффективности Найза® у больных с РЗ, в которых имелись данные о зарегистрированных побочных эффектах со стороны ЖКТ. Нами было проведено проспективное исследование гастроудоденальной переносимости этого препарата у больных, в анамнезе у которых отмечались эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК.

В первой части нашей работы были проанализированы результаты лечения препаратом найз 600 больных РЗ в 20 различных центрах России. Настоящее исследование проводилось в соответствии с протоколом, предоставленным фирмой "Д-р Редди'с Лабораторис Лтд". Больные принимали

препарат в суточной дозе 200 мг, продолжительность лечения составляла 30 дней. Оценивалось влияние препарата у больных, страдающих ОА, РА, ОХ позвоночника с умеренно выраженным корешковым синдромом. Средний возраст больных составил 54,8 г, две трети из которых составили женщины. У 20% больных, включенных в исследование, имелась патология ЖКТ (язвенная болезнь желудка и ДПК в фазе ремиссии; хронический гастрит; хронический колит, синдром раздраженного кишечника). Кроме оценки противовоспалительного и обезболивающего действия препарата, оценивались также возникающие побочные реакции. За время исследования по показаниям части больных была проведена ЭГДС. У отдельной группы пациентов (проф. С.А. Алексеенко, Хабаровск) регистрировалась моторика верхних отделов ЖКТ (пищевод, желудок). В некоторых центрах в рамках исследования проводилась сравнительная оценка переносимости Найза® и неселективных НПВП.

Основной эффект оценивался по динамике боли, подвижности суставов, утренней скованности и воспалительных лабораторных тестов. В этом плане результаты лечения всеми центрами были оценены как положительные (в целом эффективность составила 40%). Переносимость препарата была хорошей, существенных изменений лабораторных показателей (общий анализ и биохимия крови) отмечено не было. Побочные реакции со стороны ЖКТ, таких как боли в животе, изжога, тошнота, расстройства стула (преимущественно диарея), рвота, были зарегистрированы у 9% больных (по разным центрам частота составила от 0 до 20%). Подобный разброс частоты осложнений в разных центрах в значительной степени был связан с возрастным составом исследуемых групп. Так, у детей и лиц молодого возраста осложнения встречались реже (от 0,2 до 5%); у пожилых и старых - чаще (от 5 до 20%). При этом в группу лиц пожилого возраста попали большинство больных с сопутствующей патологией ЖКТ. По данным центров, которые проводили сравнительный анализ переносимости найза и неселективных НПВП, процент осложнений со стороны ЖКТ составил 11 и 31 соответственно. В тех центрах, где проводилась эндоскопическая оценка состояния ЖКТ, обострений язвенной болезни отмечено не было. Интересно, что было выявлено несоответствие субъективных ощущений больных (диспепсии) и видимых при ЭГДС патологических изменений (в абсолютном большинстве случаев эрозивно-язвенные изменения отсутствовали). Данные проф. С.А. Алексеенко показали, что боли и желудочная диспепсия, возникшие у части больных на фоне приема Найза® явились следствием нарушения моторики ЖКТ.

Среди всех больных лишь у 0,2% лечение было прекращено из-за побочных эффектов со стороны ЖКТ (преимущественно из-за диареи и гастралгий у больных, страдающих язвенной болезнью, хотя субстрата обострения зарегистрировано не было).

Подводя итог этой части работы, следует отметить, что при лечении больных с патологией суставов ингибитором ЦОГ-2 (Найз®) осложнения со стороны ЖКТ встречались заметно реже, чем при использовании неселективных НПВП.

Целью второго исследования явилась оценка эффективности и переносимости препарата Найз® у больных с ОА и ОХ, имеющих в анамнезе эрозивно-язвенное поражение желудка и ДПК, хронический холецистит, хронический панкреатит. При этом оценивалось влияние препарата на клинические проявления основного заболевания, а также на течение сопутствующей гастроудоденальной патологии по результатам динамического наблюдения, данным ЭГДС в динамике, биохимических показателей крови, общего анализа крови, УЗИ (до приема препарата, при необходимости - во время приема и в конце лечения).

Всего в исследование было включено 30 больных (20 с ОА - 1-я группа и 10 больных с ОХ различных отделов позвоночника с корешковым синдромом - 2-я группа).

1-ой группе было 14 жен и 6 муж, средний возраст составил - 52,8 г; во 2-ой группе было 6 жен и 4 муж, средний возраст 48,4 г. Сопутствующая патология ЖКТ выявлялась у всех больных. Сопутствующая гастроэнтерологические заболевания у абсолютного большинства больных находились в стадии ремиссии, за исключением одного пациента с обострением язвенной болезни желудка (он получал лечение омезом в суточной дозе 40 мг). Еще один больной с часто рецидивирующей формой язвенной болезни ДПК получал в качестве профилактики омез 20 мг/сут.

Характеристика больных по группам представлена в таблице 1.

4. Больной И., 51 год, страдает язвенной болезнью желудка в течение 12 лет, за эти годы было 7 обострений (последнее - год назад). На 14 день лечения Найзом® появились боли в животе, при ЭГДС выявлен выраженный катаральный гастрит. От приема препарата отказался из-за боязни обострения язвы. Гастралгии были купированы приемом Омеза.

5. Больная Я., 37 лет., страдает язвенной болезнью в течение года (язва впервые выявлена). На 7 день лечения Найзом® появилась изжога. При контрольной ЭГДС выявлен эрозивный антральный гастрит, эрозивный эзофагит. Изжога купирована после применения омеза, который

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Патология (основная)	Возраст (средний), годы	Пол М:Ж	Сопутствующая патология:				
			язвенная болезнь 12п.к	язвенная болезнь желудка	хр. холецистит	хр. панкреатит	эрозивный дуоденит
ОА (1 гр.)	52,8	6 : 14	10	4	1	-	5
Остеохондроз позвоночника с корешковым синдромом (2 гр.)	48,4	4 : 6	5	1	2	2	-

Найз® был единственным препаратом из группы НПВП, который получали пациенты в течение 30 дней в дозе 200 мг/сут на 2 приема. Полностью завершили лечение 25 больных. 5 чел не прошли полный курс лечения по следующим причинам:

1. Больная А., 49 лет, страдает язвенной болезнью ДПК и желудка 12 лет; обострения 2-3 раза в год. Через 10 дней от начала приема Найза® появились боли в животе. При контрольной ЭГДС был выявлен катаральный гастродуоденит; УЗИ - патологии не установило. Больная продолжила прием препарата, но через 15 дней появилась сыпь на руках по типу крапивницы, что явилось причиной прекращения приема Найза® (высыпания исчезли вскоре после отмены препарата). При этом пациентка отметила хороший обезболивающий эффект препарата.

2. Больная П., 45 лет, страдает язвенной болезнью ДПК в течение 5 лет (с ежегодными обострениями в виде эрозивного бульбита) и хроническим панкреатитом. По пово-

больная продолжила принимать и в дальнейшем в дозе 20 мг/сут. От приема Найза® отказалась.

Динамика симптомов со стороны основного заболевания представлены в таблице №2.

Эти данные позволяют оценить эффективность лечения как вполне удовлетворительную в обеих группах. Больший эффект отмечался у больных второй группы (проявления корешкового синдрома были практически купированы). Суммарно улучшение было зафиксировано у 90% больных. Каких-либо отклонений в общих анализах крови, мочи и биохимических показателях отмечено не было. Контрольная ЭГДС была проведена всем больным по окончании курса терапии и у части по показаниям - в процессе лечения. У одной больной был выявлен бульбит (больная описана в примерах); у другой больной с гастралгией обнаружено обострение антрального гастрита и эрозивный эзофагит (см. выше); еще у одного больного при отсутствии каких-либо клинических проявлений диагностирован эрозив-

Таблица 2

Динамика клинических показателей в результате лечения Найзом

Основные симптомы	Локальная скованность, мин.	Боль при движении, баллы	Боль при пальпации, баллы	Припухлость суставов, баллы
1 группа	95,7	До лечения	2,5	2,0
		3,2		
		После лечения		
2 группа	10,5	До лечения	2,0	-
		2,5		
		После лечения		
	-	0,3	0,5	-

ду ОА начато лечение Найзом®. На 5 день появились боли в животе, послабление стула, которые больная расценила как обострение язвенной болезни. Проведенная ЭГДС и УЗИ обострения заболевания не установили, но от дальнейшего приема препарата больная отказалась. Боли в животе прошли на фоне приема антацидных препаратов.

3. Больной К., 53 лет, страдает язвенной болезнью ДПК в течение 3 лет (с момента установления язвы было всего одно обострение). Прекратил прием найза на 9 день в связи с отсутствием эффекта. Контрольная ЭГДС не выявила обострения язвенной болезни.

ный эзофагит и выраженный дуоденит. Как было отмечено ранее, в одном случае лечение Найзом® проводилось у больного на фоне обострения язвенной болезни ДПК (по поводу чего пациент получал Омез 40мг/сут). По окончании курса лечения Найзом® было отмечено рубцевание язвенного дефекта.

Обсуждение

Итак, на сегодняшний день считается общепринятым, что профилактика НПВП - гастропатии в значительной мере связана: с правильным выбором препарата; с использо-

ванием селективных ингибиторов ЦОГ-2; с использованием в качестве профилактического средства Н2-блокаторов в удвоенной дозе, стандартной дозы ИПП или стандартной дозы мизопростала.

Анализ полученных данных по использованию селективного блокатора ЦОГ-2 Найза® у больных с высоким риском развития гастродуоденальной патологии (имевших в анамнезе изъязвление желудка или ДПК) показал, что НПВП - гастропатии развиваются при этом значительно реже, чем при применении неселективных НПВП. Повреждения слизистой не носили серьезного характера (в основном отмечалось наличие эрозий). Не было отмечено ни одного случая развития тяжелых осложнений (кровотечения, перфорации, пенетрации язвы желудка и ДПК).

Очень важным клиническим аспектом НПВП - гастропатий является несоответствие жалоб на состояние верхних отделов ЖКТ и объективных данных, полученных при ЭГДС. Это диктует необходимость эндоскопического контроля за больными, получающими НПВП. Особенно важно проведение такого контроля у больных, имевших в анамнезе эрозивно-язвенные изменения верхних отделов ЖКТ, в ранние сроки от начала приема НПВП (через

один-два месяца). При более длительном приеме НПВП риск развития гастропатий снижается, т.к. развивается феномен адаптации слизистой оболочки ЖКТ к неблагоприятному воздействию лекарственных препаратов, как было показано для ГК [3, 4], аспирина [9] и других НПВП (диклофенак, ибупрофен).

Выводы

1. Найза® явился эффективным средством лечения больных с ОА и ОХ позвоночника с корешковым синдромом. Месячный курс лечения привел к купированию симптомов заболевания у 90% больных.

2. НПВП - гастропатии у больных с РЗ и сопутствующей патологией ЖКТ при применении Найза® развиваются в 3 раза реже, чем при использовании неселективных НПВП.

3. Клинические проявления НПВП - гастропатий не соответствуют эндоскопической картине, поэтому ЭГДС, особенно в ранние сроки лечения (первые 2 мес.), является обязательным и адекватным методом контроля и профилактики тяжелых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев С.А. Нестероидные противовоспалительные препараты и гастропатии: сколь велик риск. Фарматека, 2003, 7, 29-33.
2. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А. Влияние анальгетиков на слизистую оболочку желудка и состояние печени. Клин.фарм. тер., 2003, 1, 57-60.
3. Минускин О.Н., Сучков А.В. Гастрит и пероральная преднизолонотерапия. Тез. докл. 10-й годичной конф. I ММИ, М., 1972, 25-27.
4. Минускин О.Н. Состояние слизистой оболочки желудка больных, получавших глюкокортикоидные гормоны по поводу коллагеновых заболеваний и некоторых заболеваний системы крови. Дисс.к.м.н., М., 1973.
5. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине), М., 2000, 143с.
6. Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы ЦОГ-2: решенные и нерешенные проблемы. Клин. фарм. тер., 2000, 1, 57-64.
7. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматических заболеваний: итоги и перспективы. Клин. фарм. тер., 2002, 1, 65-70.
8. Graham D. Y., Lacey Smith J., Dobbs S. M. Gastric adaptation occurs with aspirin administration in man. Dig. Dis. Sci, 1983, 28, 1-6.
9. Hurley Y. W., Crandall L. A. The effect of salicylates upon the stomachs of dog. Gastroenterol., 1964, 46, 36-43.
10. Rostom A., Dube C., Wells G. et al. -Prevention of NSAID - induced gastroduodenal ulcers (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Iss. 4. Oxford: Update Software 2002.

Abstract

Treatment tactics in patients with articular pathology and concomitant disorders of upper gastrointestinal tract

O.N. Minushkin

Objective. To study nise efficacy and safety in pts with rheumatic diseases (RD) with concomitant disorders of upper gastrointestinal tract (GIT).

Material and methods. An open uncontrolled multicenter nise study was conducted on 600 pts (mean age 54,8 years) with RD (rheumatoid arthritis - RA, osteoarthritis - OA, spine osteochondrosis with radicular syndrome - OC). 20% of pts had GI diseases at inclusion. Nise® was administered 200 mg/day for 30 days. An additional examination (esophagogastroduodenoscopy - EGDS, US, laboratory investigation) was performed in 30 pts with RD (20 - OA, 10 - OC, mean age 48,4 years) and concomitant GI disorders (gastric ulcer in remission, erosive duodenitis, chronic pancreatitis, cholecystitis).

Results. Nise® was effective in 40% from 600 pts with RD. (% of pts had non severe GI adverse events. The drug was withdrawn due to dyspepsia in only 0,2% of cases. Pain syndrome was eliminated in 90% from 30 pts with RD and GI disorders. 25 from them completed the trial. Severe adverse events did not appear. EGDS did not revealed exacerbation or appearance of new GI ulcers.

Conclusion. Nise® is an effective and relatively safe NSAID which can be administered in pts with RD and concomitant GI disorders with EGDS control.

Key words: Nise®, upper gastrointestinal tract, rheumatic diseases

Поступила 10.04.03