

УДК:[616.329-02:616.5-004.1]-08

НЕЯЗВЕННАЯ ДИСПЕПСИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ПРИЕМОМ НПВП: ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАЦИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Каратеев А.Е., Насонов Е.Л.
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Наиболее частым нежелательным эффектом НПВП является диспепсия. Магалфил 800 - антацидный препарат с выраженным гастропротективным эффектом, позволяющим рассматривать его как перспективное средство для лечения НПВП - ассоциированной патологии ЖКТ.

Цель. Определить сравнительную эффективность магалфила 800 при НПВП - ассоциированной диспепсии.

Материалы и методы. 30-х больных с РЗ, принимающих НПВП, прошедших ЭГДС и предъявляющих жалобы на гастралгии и диспепсию. Выделены 2 группы: 1 (n=20, муж 2, жен 18, ср. возраст $51,7 \pm 12,3$ лет, у 7 больных единичные эрозии (ЕЭ) желудка или ДПК, у 1 множественные эрозии, 1 язва желудка) и 2 (n=10, муж 1, жен 9, ср. возраст $46,2 \pm 14,6$ лет, у 2 больных ЕЭ желудка). Характер сопутствующей терапии (ГК, цитотоксические препараты) существенно не различался. Больным группы 1 был назначен магалфил 800 1 табл 4 раза в день, группы 2 - ранитидин 150 мг 2 раза в день. Терапия основного заболевания не менялась. Контроль проводился через 2 нед.

Результаты. Диспептические жалобы были купированы у всех больных 1 и у 8 больных группы 2 через $5,2 \pm 2,4$ и $7,3 \pm 3,8$ дня соответственно ($p > 0,05$). У больных группы 1 достигнуто рубцевание язвы и заживление ЕЭ у 5 из 7 больных.

Выводы. Магалфил 800 является эффективным препаратом для купирования НПВП - ассоциированной диспепсии и лечения НПВП - индуцированных гастропатий.

Ключевые слова: НПВП, диспепсия, антацидные препараты.

Гастралгии и диспепсия являются наиболее частым нежелательным эффектом, возникающим на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Имеющиеся данные позволяют считать аспирин и другие препараты из этой группы независимыми факторами развития изжоги и диспепсии [5]. Истинная частота НПВП - ассоциированной диспепсии неизвестна, по мнению различных авторов она может отмечаться у 10 - 40% больных, принимающих НПВП [2].

НПВП - ассоциированная диспепсия, в отличие от НПВП - индуцированных язв и множественных эрозий, по всей видимости, не увеличивает риск развития угрожающих жизни гастродуоденальных осложнений. В то же время диспепсия существенно влияет на качество жизни пациентов с хроническими заболеваниями суставов, вынужденных принимать НПВП длительно и в высоких дозах [1]. Эта патология также существенно затрудняет проведение адекватной терапии основного заболевания и значительно увеличивает реальную стоимость лечения ревматологических больных за счет необходимости сопутствующего приема гастропротективных препаратов [3].

Нами была оценена частота и характер неприятных ощущений со стороны органов пищеварения у больных с ревматоидным артритом (РА), принимающих НПВП. Исследуемую группу составили 718 больных с РА (тотальная выборка), прошедших ЭГДС по общим показаниям в клинике Института ревматологии РАМН в течение 2001 г, у которых при проведении эндоскопического исследования не были выявлены язвы или множественные (более 10) эрозии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Выраженность жалоб оценивалась по условным градациям - "выраженные" (активно предъявляемые паци-

ентом), "умеренные" (выявляемые при опросе) или их отсутствие.

Наличие "выраженных" неприятных ощущений отмечено у 49% больных, "умеренных" у 20% и отсутствие у 31%. Наиболее часто больные предъявляли жалобы на изжогу, ощущение "тяжести" и боли в эпигастрии после еды, (36,9%, 35,6% и 30,1% соответственно от общего числа обследованных). Полученные данные, конечно, невозможно использовать для оценки истинной частоты НПВП - ассоциированной диспепсии. Однако определенное представление о распространенности данной патологии можно получить, используя следующий расчет. Общее число больных с РА, находившихся на лечении в клинике ИР РАМН в 2001 г, составило 1581 чел. ЭГДС по различным показаниям была проведена 825 из них. Можно предположить, что больные, которым ЭГДС не была назначена, не испытывали каких-либо неприятных ощущений со стороны ЖКТ. Соотнеся число больных, прошедших ЭГДС и предъявлявших жалобы, с общим числом лечившихся больных (за вычетом 107 пациентов, у которых были выявлены язвы или множественные эрозии), можно определить, что число пациентов, имевших различные диспепсические симптомы и гастралгии, составляет 33,6%.

Медикаментозная терапия НПВП-ассоциированной диспепсии зависит от выраженности симптомов и необходимости проведения дальнейшего лечения этими препаратами. Отмена НПВП является действенным методом купирования симптомов, связанных с их приемом. Поэтому вопрос о медикаментозной терапии НПВП-ассоциированной диспепсии возникает в тех случаях, когда выраженность суставного синдрома не позволяет прервать прием НПВП из-за опасности вызвать обострение и значительно ухудшить состояние больного. Наиболее часто такие показания возникают на фоне терапии комплексом противоревматических препаратов, включающим помимо НПВП, например,

глюкокортикоиды (ГК) и цитотоксиксы.

Учитывая, что в патогенезе ЖКТ патологии важнейшее значение может иметь обратная диффузия ионов водорода, возникающая вследствие контактного воздействия НПВП на мембраны эпителиоцитов [4], патогенетически оправданно использование антисекреторных и антацидных препаратов. По нашим наблюдениям в России наиболее часто для купирования выраженной НПВП - ассоциированной диспепсии применяются Н2 - блокаторы, в частности, ранитидин. Возможно, это связано с невысокой стоимостью и доступностью этого препарата.

Антацидные препараты занимают важное место в ряду лекарственных средств, применяемых для купирования изжоги, диспепсии и гастралгий. Лекарства данной группы широко используются для симптоматического лечения этой патологии. Их отличает быстрый эффект, удобство применения, невысокая стоимость и практически полная безопасность.

Нами было проведено исследование эффективности препарата магалфил 800 для купирования неприятных ощущений со стороны ЖКТ у больных с ревматическими заболеваниями (РЗ), принимающих НПВП.

Исследуемую группу составили 30 больных с РЗ, находившихся на стационарном лечении в ИР РАМН в мае 2002 г. Критериям включения являлось наличие на момент поступления активных жалоб на неприятные ощущения со стороны верхних отделов ЖКТ, субъективно связываемых с приемом НПВП. В соответствии с планом исследования больные были рандомизировано разделены на 2 группы (группа 1 - 20 и группа 2 - 10 чел, соответственно). Характеристика больных представлена в таблице 1. В обеих груп-

Таблица 1

Демографические показатели и характер терапии основного заболевания у больных в исследуемых группах

Группы	1 (n=20)	2 (n=10)
Пол (м : ж)	2:18	1:9
Возраст, лет	51,7±12,3	46,2±14,6
Диагнозы (число больных)	РА (12), ОА (5), ПА (1), АС (1)	РА (8), СКВ (1), ОА (1)
Прием ГК, %	30	20
Средняя доза ГК (мг в эквиваленте преднизолона)	7,2±2,8	10,0±3,1
Прием цитотоксиков, %	40	30
Курение, %	20	30

пах преобладали женщины среднего возраста больные РА, некурящие. Статистически значимого различия по представленным параметрам (оценено с использованием точного критерия Фишера и t-критерия Стьюдента) выявлено не было. В таблице 2 представлена характеристика диспепсических жалоб, предъявляемых пациентами. Они отличались разнообразием, однако ведущими неприятными ощущениями были боли в эпигастральной области.

Больные группы 1 получали магалфил 800 по 1 табл 3 раза в день через 1 час после еды и 1 табл на ночь при отсутствии эрозивно-язвенных изменений и по 2 табл 3 раза в день и 1 на ночь при наличии эрозий или язв. Больные группы 2 получали ранитидин 300 мг/сутки на 2 приема. Курс лечения составил 2 недели. Терапия основного заболевания при этом не менялась. Перед началом лечения всем больным проводилась ЭГДС. Эффективность лечения оценивалась по субъективным ощущениям больных - купированию жалоб и скорости наступления эффекта. Статистическая достоверность отличия оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента и точного критерия Фишера.

Таблица 2
Характер жалоб и изменения слизистой верхних отделов ЖКТ у больных в исследуемых группах

Жалобы (% от общего числа больных)	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=10)
"Голодные" боли	35	60
Боли после еды	55	30
Изжога	75	60
Тошнота	60	10
Ощущение тяжести в эпигастрии	65	70
Отрыжка	35	10
Запоры	45	30
Эндоскопическая картина (число больных)		
Единичные эрозии	7	2
Множественные эрозии	1	0
Язва желудка	1	0

Результаты

Исследование завершили 19 больных группы 1 (1 пациентка не явилась на контрольный визит) и все больные группы 2. Купирование основных жалоб со стороны ЖКТ было отмечено у всех больных группы 1 на 3-10 день от начала терапии (в среднем через $5,2 \pm 2,4$ дней), у 8 из 10 больных группы 2 на 4-11 день (в среднем через $7,3 \pm 3,8$ дней) соответственно ($p > 0,05$). Таким образом, эффективность терапии была несколько выше, а эффект наступал быстрее на фоне приема магалфила, однако статистически достоверной разницы в этих показателях отмечено не было. В то же время следует отметить, что применение магалфила привело к нормализации стула у большей части пациентов (у 6 из 9, или у 67%), страдавших запорами. Подобного эффекта при приеме ранитидина отмечено не было.

Через 2 нед приема магалфила отмечено рубцевание язвы желудка, эпителизация единичных эрозий у 5 из 6 больных (одна больная отказалась от проведения контрольной ЭГДС). Эпителизации множественных эрозий у больной с этой патологией не наступило (хотя число эрозий уменьшилось в 2 раза). В группе, получавшей ранитидин была отмечена эпителизация единичных эрозий у одной и сохранение их у второй пациентки.

Переносимость исследуемых препаратов была хорошей. Нежелательные эффекты отмечались у 3-х больных (15%) на фоне приема магалфила (один случай возникновения тошноты, один случай диареи и один эпизод кожных высыпаний). Все нежелательные эффекты купировались самостоятельно и не потребовали прекращения приема магалфила или назначения специальной терапии. При применении ранитидина нежелательных эффектов не отмечено.

Полученные данные позволяют говорить о хорошем эффекте магалфила в отношении купирования неприятных ощущений, возникающих на фоне приема НПВП у больных с РЗ, продолжающих прием препаратов этой группы.

Следует отметить, что многие пациенты, включенные в исследование, принимали помимо НПВП препараты, способные сами по себе вызывать диспепсию и гастралгии - такие как ГК и цитотоксические препараты, что повышает значимость полученных результатов. Положительный эффект на фоне приема магалфила развивался быстрее, чем у пациентов, принимавших ранитидин. К сожалению, малочисленность исследуемых групп не позволяют оценить достоверность данного отличия. К тому же больные в исследуемых группах различались по ряду параметров, хотя различия были статистически недостоверными. Так, больные в

группе 1 были несколько старше, чем в группе 2. В группе 2 доля больных с РА и курящих была выше, но меньшее число пациентов принимали ГК и цитотоксические препараты. Индивидуальное влияние этих факторов на развитие диспепсии и эффективность направленной на ее купирование терапии, вероятно, весьма значительно, однако едва ли может оцениваться в рамках столь небольшого исследования. Из-за малочисленности исследуемых групп оценка эффективности препаратов в отношении отдельных диспепсических симптомов не входила в цели данного исследования (эффективность оценивалась комплексно). Также не ставилась задача сопоставить действие препаратов в зависимости от наличия эрозивно-язвенных изменений слизистой, т.к. нет достоверных данных о взаимосвязи между данной патологией и НПВП - ассоциированной диспепсией.

Среди благоприятных эффектов магалфила, отмеченных в данном исследовании, важным представляется наличие мягкого послабляющего действия. Это выгодно выделяет магалфил среди других антацидных препаратов, многие из которых способны потенцировать развитие запоров, являющихся серьезной проблемой для больных с РЗ.

Весьма интересными (хотя и основанными на неболь-

шом числе наблюдений) являются данные об эффективности магалфила в отношении эрозивно-язвенных изменений слизистой желудка. Хотя оценка эффективности препарата при этой патологии выходит за рамки задач настоящего исследования, полученные предварительные результаты позволяют говорить о перспективности использования магалфила при НПВП-индуцированных гастропатиях. Возможно, эффективность препарата связана с определенным гастропротективным эффектом, определяющимся наличием в его составе соединений алюминия, усиливающих синтез эндогенных простагландинов в слизистой желудка.

Это может явиться основой для курсового применения магалфила на фоне активной противоревматической терапии, которое позволит не только предупредить развитие гастралгий и диспепсии, но и может оказать профилактический эффект в отношении развития НПВП-индуцированных гастропатий. Быстрое наступление эффекта, удачная лекарственная форма и отсутствие серьезных побочных реакций позволяет также рекомендовать магалфил 800 как удобный препарат, используемый "по требованию" для симптоматического лечения НПВП-ассоциированной диспепсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (Часть 1). Клин. мед., 2000, 3, 4-10, (Часть 2) Клин. мед., 2000, 4, 4-9
2. Brun J., Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: the scale of the problem. Am. J. Med., 2001, 110, 12-13
3. De Pouvourville G. The iatrogenic cost of non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. Br. J. Rheumatol., 1995, 34, suppl.1, 19-24
4. Jones J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: basis mechanisms and future research. Am. J. Med., 2001, 110, 14-18
5. Talley N.J., Evans J.M., Fleming K.C. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and dyspepsia in the elderly. Dig. Dis. Sci., 1995, 40, 1345-1350

Поступила 10.03.03

Abstract

Non-ulceral dyspepsia associated with NSAIDs: possibility of antacide drugs application

Karateev A.E., Nassonov E.L.

Objective. To investigate the comparative efficacy of Magalphil 800 in NSAID-associated dyspepsia.

Patients and methods. 30 pts with rheumatic diseases (RD) receiving NSAIDs and having dyspeptic symptoms were included. Pts were divided into 2 groups: group 1 (n=20, 2 males, 18 females, mean age $51,7 \pm 12,3$ yrs, 7 pts had single erosion of stomach, 1 - multiple erosions, 1 - ulcer of stomach); group 2 (n=10, 1 male, 9 females, mean age $46,2 \pm 14,6$ yrs, 2 pts had single erosion of stomach). Concomitant therapies (corticosteroids, cytotoxics) were approximately the same in both groups. Pts in Group 1 received one tablet of Magalphil 800 four times a day; pts in Group 2 were treated by ranitidine 150 mg bid. Therapy of RD was not changed during the study. Subjective complains were controlled after 2 weeks.

Results. Complains related to dyspepsia disappeared in all pts of Group 1 and in 8 pts of Group 2 after $5,2 \pm 2,4$ and $7,3 \pm 3,8$ days of treatment respectively ($p > 0,05$). Healing of ulcer in 1 and healing of erosions in 5 pnts was observed in Group 1.

Conclusions. Magalphil 800 is effective in NSAID-associated dyspepsia and can be used for treatment of NSAID-induced gastropathy.

Key words: dyspepsia, NSAIDs, antacide drugs