

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НПВП ИНДУЦИРОВАННЫХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ



Даминова Лола Тургунпулатовна, Абдашимов Зафар Бахтиярович
Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ОШҚОЗОН- ИЧАК ТИЗИМИДА АСОРАТЛАРНИ КЕЛТИРИБ ЧИҚАРАДИГАН НОСТЕРОИД ЯЛЛИГЛАНИШГА ҚАРШИ ДОРИЛАРНИ РИВОЖЛАНТИРИШ УЧУН ХАВФ ОМИЛЛАРИ

Даминова Лола Тургунпулатовна, Абдашимов Зафар Бахтиярович
Тошкент Давлат стоматология институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

RISK FACTORS FOR NSAID-INDUCED GASTROINTESTINAL COMPLICATIONS

Daminova Lola Turgunpulatovna, Abdashimov Zafar Bakhtiyarovich
Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: info@tdsi.uz

Резюме. Ҳозирги кунда дори-дармонлар тиббиётнинг барча соҳаларида кенг қўлланилмоқда. Улардан фойдаланиш терапиянинг самарадорлиги ва самарадорлигини сезиларли даражада оширади, касалликнинг прогнозини яхшилайди, ўлимни камайтиради ва беморларнинг ҳаёт сифатини сезиларли даражада яхшилайди. Шу билан бирга, жуда фаол дориларнинг пайдо бўлиши, аҳолининг биологик фаол ва кимёвий моддаларга юқори сезгирлиги, полипрагмация, дориларнинг мантқиқсиз бирикмаси салбий дори реакциялари, шу жумладан беморнинг ҳаётига таҳдид соладиган жиддий реакциялар хавфини сезиларли даражада оширади. Маълумки, ножўя дори реакциялари кўпинча касалхонага ётқизилади, кўшимча даволанишни талаб қилади ва ҳатто беморнинг ўлимига олиб келиши мумкин. Ностероид яллигланишга қарши дорилар (НЯҚДлар) кенг қўлланиладиган дорилар гуруҳидир. НЯҚДларни қабул қилишда муҳим муаммо бу ошқозон-ичак трактидан (ОИТ) турли даражадаги - диспепсиядан қон кетиши ёки яра тешилиши каби ҳаёт учун хавфли асоратларгача бўлган салбий дори реакциялари булиб хисобланади. Шу жумладан айтиши керак, илмий дларблиги ошириши янада муҳимрок.

Калим сўзлар: хавф омиллари, НЯҚД, ошқозон-ичак асоратлари.

Abstract. Currently, medicines are widely used in all fields of medicine. Their use significantly increases the effectiveness and efficiency of the therapy, improves the prognosis of the disease, reduces mortality and significantly improves the quality of life of patients. However, the appearance of highly active drugs, high sensitization of the population to biologically active and chemical substances, polypragmasia, irrational combination of drugs significantly increase the risk of adverse drug reactions, including serious ones that pose a threat to the patient's life. It is known that NLR often causes hospitalization, requires additional treatment and can even lead to the death of the patient. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a group of commonly used medicines. An important issue with NSAIDs is gastrointestinal (GI) side reactions at various levels, from dyspepsia to life-threatening complications such as bleeding or wound perforation. The above words confirm that this article is relevant today.

Keywords: risk factors, NSAIDs, gastrointestinal complications.

Введение. НПВП в настоящее время рассматривают как необходимый компонент патогенетической терапии острого и хронического болевого синдрома при различных заболеваниях и состояниях. Наряду с высокой эффективностью и востребованностью НПВП могут вызвать различные нежелательные эффекты, которые в целом встречаются, примерно, в 25% случаев, а у 5% больных представляют серьезную угрозу для жизни. Прием НПВП является одной из самых типичных причин нежелательных реакций на фармакотерапию. В Великобритании НПВП составляют 5% всех назначаемых лекарств, однако на их долю приходится 25% всех побочных эф-

фектов, о которых сообщается в Комитет по безопасности медикаментов. По официальным оценкам, в Великобритании 3–4 тыс. смертельных случаев ежегодно обусловлены побочными эффектами НПВП. В США использование НПВП ежегодно приводит к более 70 тыс. госпитализаций и 7 тыс. смертельных случаев. Так, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ обнаруживаются при эндоскопическом исследовании практически у 40% больных, длительно принимающих НПВП, риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме НПВП возрастает в 3–5 раз, риск прободения - в 6 раз, а риск смерти от осложнений, связанных с поражением ЖКТ - в 8 раз. У 40–50%

пациентов, госпитализируемых с диагнозом острого желудочно-кишечного кровотечения, оно обусловлено приемом данной группы ЛП. Пациенты, регулярно принимающие НПВП, погибают от подобных осложнений в два раза чаще, чем в популяции. Также НПВП вызывают ряд серьезных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, почек, печени, органов дыхания, гемостаза, костно-мозгового кроветворения, ЦНС и т.д. Это требует индивидуализированного подхода к выбору препаратов данной группы с учетом особенностей ЛП, наличия у пациента факторов риска развития НЛР, коморбидной патологии и лекарственного взаимодействия, т.е. в каждом конкретном случае необходимо взвешивать соотношение «польза / риск» для пациента. НПВП-индуцированное поражение ЖКТ было зафиксировано у 102 из 353 больных (28,8%), в том числе, у 55 больных (53,9%) была выявлена НПВП-гастропатия, у 38 (24,5%) — НПВП-энтеропатия и у 9 (8,8%) — НПВП-колопатия (рис. 1). При этом у 46 пациента (45,1%) было выявлено сочетанное поражение как минимум двух различных отделов ЖКТ (например, НПВП-гастропатия + НПВП-энтеропатия). Длительность применения НПВС у этих пациентов составила $16,5 \pm 11,4$ дня. Из 102 пациентов, 62 применяли диклофенак (60,7%), 15 - ревмоксикам (14,7%), 8 - артраксан (7,8%), 6 - мелбек (5,9%), 6 - руброкс (5,9%), 5 - нимесил (4,9%). При этом 78 (76,5%) пациентов применяли данные ЛС внутрь, 15 (14,7%) - парентерально, 9 (8,8%) - и внутрь и парентерально. Пациенты применяли данные НПВС по следующим показаниям: 50 человек (49,1%) - деформирующий ос-

теоартроз, 38 человек (37,2%) – остеохондроз позвоночника со вторичным корешковым синдромом, 10 человека (9,8%) – ревматоидный артрит, 4 человек (3,9%) - головная боль.

С помощью шкалы Нарапжо, используя данные историй болезни и анамнеза, собранного непосредственно у пациентов во время контактов, у этих 102 пациентов мы оценивали причинно-следственную связь между развитием НПВП-индуцированное поражение ЖКТ и применением НПВС. Из 102 пациентов сумма баллов от 5 до 9 по шкале Нарапжо была получена у 94 пациентов (92,2%), что соответствует определенной и вероятной связи между развитием НПВП-индуцированное поражение ЖКТ и применением НПВС. 8 (7,8%) пациента получили менее 3 баллов по шкале (табл. 1). НПВП-индуцированные поражения ЖКТ наиболее часто развивались у пациентов старше 50 лет (72,4%), женщин (56,8%), больных остеоартрозом (42,7%) и остеохондрозом (37,2%). Средний балл по шкале Нарапжо составляет $5,7 \pm 0,4$ балла. НПВП-гастропатия и НПВП-энтеропатия чаще фиксировались в возрасте старше 50 лет (74,2% и 52,3% соответственно). НПВП-колопатия чаще выявлялась среди мужчин в возрасте 30-50 лет (81,3%). Средний балл по шкале Нарапжо составляет $5,7 \pm 0,4$ балла и $6,1 \pm 0,2$ балла соответственно. НПВП-гастропатия достоверно чаще выявлялась при приеме диклофенака (79,8%), чем на фоне использования селективных ингибиторов ЦОГ-2 - ревмоксикама (14,7%) ($p < 0,001$). Аналогичная картина отмечалась и в отношении развития НПВП-энтеро- и НПВП-колопатии.

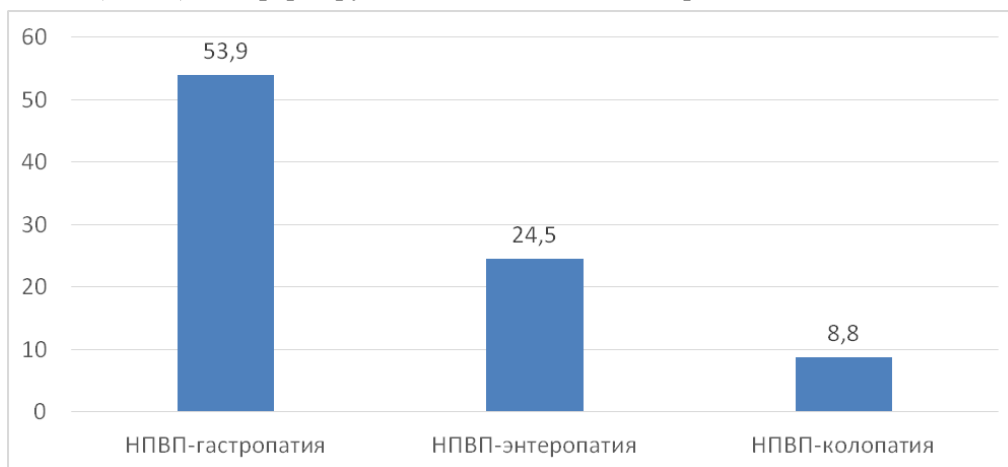


Рис. 1. Частота НПВП-гастропатии, НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии

Таблица 1. Показатели по шкале Нарапжо среди пациентов с НПВП-индуцированные поражения ЖКТ (n=102)

Показатели по шкале Нарапжо	Количество пациентов		Средний балл
	абс.	%	
Определенная взаимосвязь	14	13,7	$9,1 \pm 0,03$ (9-10 баллов)
Вероятная связь	80	78,4	$6,7 \pm 0,1$ (5-8 баллов)
Возможная связь	3	7,8	$3,6 \pm 0,01$ (1-4 балла)
Сомнительная связь	0	0	0

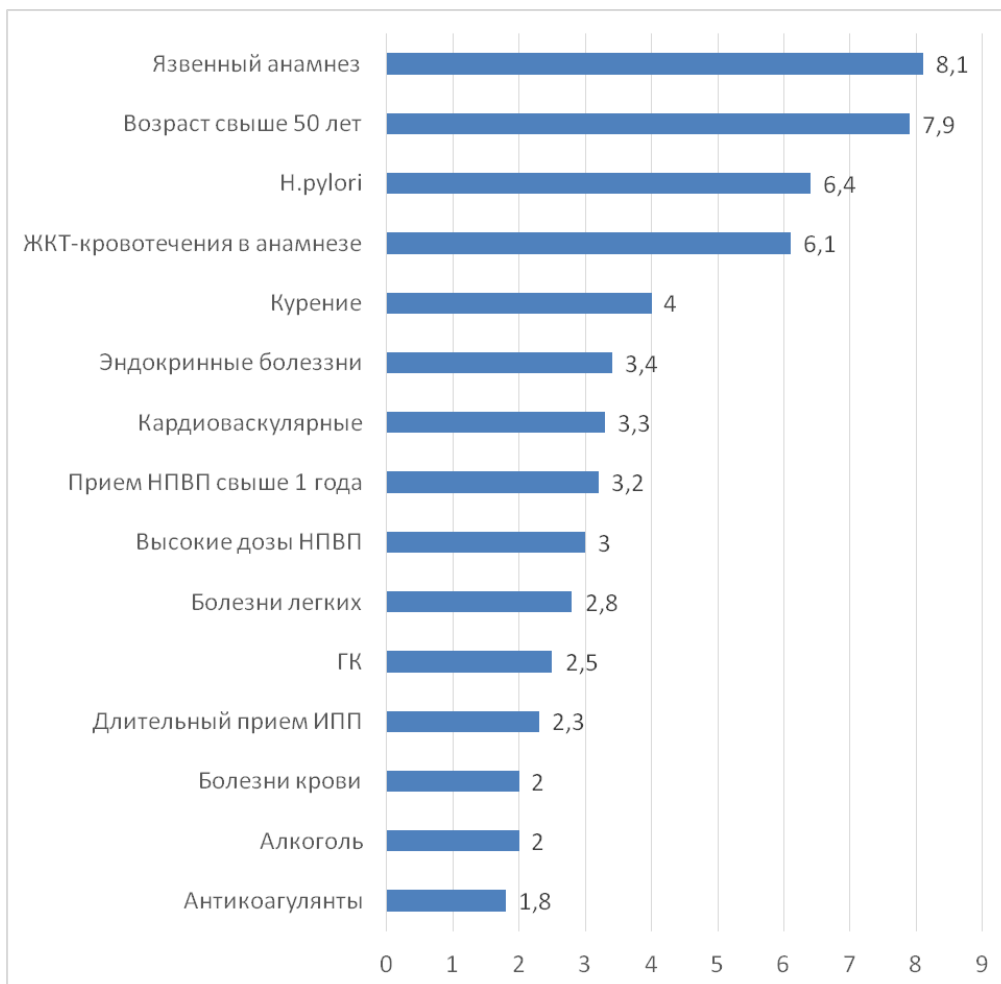


Рис. 2. Риск развития НПВП-индуцированных поражений ЖКТ в зависимости от ряда факторов (ОШ)

Большая часть случаев НПВП-гастропатии возникла при длительности приема НПВП менее 3 месяцев (74,9%). Аналогичная картина наблюдалась и при развитии НПВП-энтеро- и колопатий (67,1% и 59,4% соответственно).

При проведении мультифакторного анализа существенное влияние на развитие НПВП-гастропатии имели инфекция *H. pylori*, которая выявлялась у 70% больных с НПВП-гастропатией ($p = 0,001$), язвенный анамнез и наличие ЖКТ-кровотечения в анамнезе ($p = 0,001$), употребление одновременно нескольких НПВП ($p = 0,001$) и прием высоких доз НПВП ($p = 0,004$), возраст > 60 лет ($p = 0,003$), коморбидная легочная, сердечная, гастроэнтерологическая патология ($p < 0,013$, $0,003$ и $0,001$ соответственно), курение ($p = 0,003$) и прием алкоголя ($p = 0,004$).

У 47,1% больных с НПВП-гастропатией отмечалась умеренно выраженная симптоматика: боли в эпигастрии, тяжесть в эпигастрии и изжога (соответственно 66,5%, 58,1% и 33,5% случаев). Реже отмечались тошнота и рвота (соответственно 18% и 9,7% случаев), а также нарушения стула (29,7%). У 12 больных отмечались симптомы ЖКТ-кровотечения: стул черного цвета, мелена, анемия, тахикардия. У большинства больных (52,9%) клиника отсутствовала или была выражена минимально.

Эндоскопическая картина НПВП-гастропатии характеризовалась эрозиями желудка (46,5%), эрозиями ДПК (29,7%), сочетанием эрозий желудка и ДПК (16,8%), язвами желудка (17,4%), язвами ДПК (23,9%), сочетанием язв желудка и ДПК (3,3%). Эндоскопические признаки ЖКТ-кровотечения были отмечены у 27 больных (Форрест 2, 17,4%).

По классификации Lanza, НПВП-гастропатия легкой степени (степень 1) выявлялась только у 16,8%, в то время как поражение средней тяжести (степень 2,3) у 28,4%, а тяжелой (степень 4,5) — более чем у половины больных (54,8%). Нами было проведено изучение зависимости частоты и выраженности НПВП-гастропатии от инфицированности *H. pylori*. Было показано, что среди 55 больных с НПВП-гастропатией, 70,0% были инфицированы *H. pylori*, что оказалось достоверно выше, чем уровень инфицирования *H. pylori* среди пациентов без НПВП-гастропатии (55%), $p < 0,05$. Частота выявления *H. pylori* была достоверно выше у больных с тяжелыми НПВП-гастропатиями.

Таким образом, наличие инфекции *H. pylori* у больных с НПВП-гастропатией существенно повышает риск развития ЖКТ-кровотечения. Нами проведено изучение клинико-эндоскопических, функциональных и микробио-

логических особенностей НПВП-энтеропатии. Наиболее часто эта патология выявлялась у больных остеоартрозом (35,8%) и остеохондрозом (30%), на фоне приема диклофенака (52,1%). НПВП-энтеропатия чаще возникла при длительном приеме НПВП - более 3 месяцев (76,1%). Клиническими проявлениями НПВП-энтеропатии были метеоризм (47,7%), боли в околопупочной области (19,3%) и диарея (28,4%). Признаки кишечного кровотечения были отмечены у 2,3%, а кишечной обструкции - у 1,1% больных. НПВП-индуцированное поражение толстой кишки (НПВП-колопатия) наиболее часто возникало у больных остеохондрозом позвоночника со вторичным корешковым синдромом (46,1%) и деформирующий остеоартроз (30,0%), на фоне приема диклофенака (33,3%). НПВП-колопатия достоверно чаще выявлялась при длительности приема НПВП свыше 1 года (19,3% больных). Клиническими проявлениями НПВП-колопатии была диарея (78,1%), боль в животе (62,5%) и метеоризм (46,9%). Признаки кишечного кровотечения были отмечены в 6,3% случаях. У больных определялись эрозии (81,3%), геморрагии (12,6%), язвы (6,3%) и признаки кровотечения (6,3%) толстой кишки.

Таким образом, поражение различных отделов ЖКТ возникает у 28,9% больных с болевым синдромом, принимающих НПВП, причем НПВП-гастропатии - у 53,9% больных, НПВП-энтеропатия — у 24,5% больных и НПВП-колопатия — у 8,8% больных. Основными факторами риска развития НПВП-гастропатии являются язвенный анамнез (ОШ 8,1), язвенное кровотечение в анамнезе (ОШ 6,1), инфекция *Helicobacter pylori* (ОШ 6,4), возраст старше 50 лет (ОШ 7,9), коморбидная патология: гастроэнтерологическая (ОШ 5,0) и кардиоваскулярная (ОШ 3,3), одновременный прием нескольких НПВП (ОШ 3,2), а также прием высоких доз НПВП (ОШ 3,0).

Заключение. Таким образом, при применении НПВС отмечается высокая частота развития НЛР, чаще со стороны ЖКТ. Кроме того, отмечена высокая частота серьезных НЛР при применении НПВС. Это является обоснованием поиска предикторов безопасности лечения НПВС, что позволило бы персонализированно подойти к выбору как самих ЛС, так и их доз, что могло бы снизить частоту НЛР. При этом наиболее перспективным в этом отношении может считаться фармакогенетическое тестирование по полиморфизмам генов, ассоциированным с НЛР при применении НПВС.

Литература:

1. Кляритская И.Л., Работягова Ю.С. Полиморфизм гена CYP2C19 и клиническое

значение его определения. Крымский терапевтический журнал 2013;1:19-25.

2. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике». Современная ревматология. 2015; 1: 4-23.

3. Обжерина А.Ю. и др. Полиморфизм CYP2C9: новый фактор риска развития желудочно-кишечных осложнений при применении нестероидных противовоспалительных препаратов. Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2009; 2(5): 20-5.

4. Даминова Л.Т Мавлянов И.Р. Абдашимов З.Б. Места нестероидных противовоспалительных препаратов и анальгетиков в лечении скелетно-мышечной боли. Медицинский журнал Узбекистана, 2018, №2, С.80-84.

5. Gaybullaev E., Rizaev J. A. et al. Evaluation of retrospective analysis of surgical treatment // International Journal of Psychosocial Rehabilitation. – 2020. – Т. 24. – №. 4. – С. 2195-2200.

6. Rizaev J. et al. The dental status of dentists with burnout syndrome // Journal of Critical Reviews. – 2020. – Т. 7. – №. 12. – С. 512-514.

4. Rizaev J. A. et al. Medical and organizational measures to improve the provision of medical care in the dermatovenerology profile // International Journal of Current Research and Review. – 2020. – Т. 12. – №. 24. – С. 120-122.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НПВП ИНДУЦИРОВАННЫХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Даминова Л.Т., Абдашимов З.Б.

Резюме. В настоящее время лекарственные препараты широко используются во всех областях медицины. Их использование существенно повышает результативность и эффективность проводимой терапии, улучшает прогноз заболевания, снижает смертность и значительно повышает качество жизни пациентов. Однако, появление высокоактивных ЛП, высокая сенсibilизация населения к биологически активным и химическим веществам, полипрагмазия, нерациональное комбинирование ЛП значительно повышают риск развития нежелательных лекарственных реакций, в том числе серьезных, представляющих угрозу жизни пациента. Известно, что часто НЛР становятся причиной госпитализаций, требуют дополнительного лечения и даже могут приводить к смерти пациента. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) - это группа широко используемых лекарств. Важной проблемой при приеме НПВП являются побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на различных уровнях - от диспепсии до опасных для жизни осложнений, таких как кровотечение или перфорация раны. Вышеизложенные слова подтверждают, что данная статья является актуальной на сегодняшний день.

Ключевые слова: факторы риска, НПВП, желудочно-кишечные осложнения.