

КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НПВС-ГАСТРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

У 65% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) симптомы индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) гастропатий не соответствуют эндоскопическим изменениям. Выявлена высокая степень корреляции ($R^2=0.95$) между частотой НПВС-гастропатий и длительностью применения препаратов.

Алгоритм лечебно-профилактических мероприятий НПВС-гастропатий у больных ИБС предусматривает применение ингибиторов протонной помпы и невсасывающихся антацидов. При выявлении инфекции *H.pylori* необходимо проведение 10-дневной базисной эрадикационной терапии.

Ключевые слова: НПВС-гастропатии, антисекреторная терапия.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) характеризуется развивающимися и прогрессирующими нарушениями системы гемостаза, что диктует необходимость использования постоянной антиагрегантной терапии. «Золотым» стандартом для этой цели являются препараты, созданные на основе ацетилсалициловой кислоты (АСК) [1].

Репрезентативными исследованиями установлено, что применение АСК и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) у $1/3$ пациентов с высоким риском окклюзии коронарных артерий вызывает статистически значимое уменьшение риска развития инфаркта миокарда и инсульта, а также летальных исходов [2]. Однако, несмотря на высокую эффективность, применение АСК в 25% случаев сопровождается развитием побочных эффектов. Самыми значимыми из них является НПВС-гастропатии [3]. Потенциально развитие гастропатии угрожает любому пациенту длительное время принимающему АСК [4].

НПВС-гастропатия – собирательное понятие, включающее язвы и эрозии слизистой оболочки гастродуоденальной зоны (СО ГДЗ) и особую форму гастрита – «химический», в соответствии с Сиднейской классификацией [5].

НПВС способны в кислой желудочной среде непосредственно проникать в клетки СО. Изменение слизисто-бикарбонатного барьера и обратная диффузия ионов водорода приводят к «контактному» повреждению покровного эпителия. Процессы окислительного фосфорилирования, развивающиеся в результате блокирования ферментных систем митохондрий эпителиоцитов, способствуют снижению устойчивости клеток к агрессивному действию соляной кислоты и пепсина, формированию некробиотических процессов, появлению эрозивно-язвенных процессов, нарушению процессов регенерации СО [6].

Факторами риска НПВС-гастропатии являются гастродуоденальная язва в анамнезе; высокие дозы НПВС; их комбинированный прием с препаратами АСК, антиагрегантами, стероидами, антикоагулянтами; возраст старше 65 лет; курение; наличие хеликобактерной инфекции; активность хронического гастрита в антральном отделе по данным морфологического исследования [7].

НПВС-гастропатии приблизительно у 50% больных протекают клинически латентно. Зачастую, только кровотечения могут быть единственным признаком эрозивно-язвенных поражений СО ГДЗ. Лишь у части больных наблюдается диспепсия, боль и дискомфорт в эпигастральной области. Как правило, гастродуоденальные осложнения при приеме НПВС манифестируют без предшествующей диспепсии [8].

Критерии диагностики НПВС-гастропатии [9]:

- ✓ появление на фоне применения НПВС острых, обычно множественных гастродуоденальных эрозий и/или язв с преимущественной локализацией в антральном отделе желудка;
- ✓ отсутствие локального воспаления и гистологических признаков гастрита;
- ✓ малосимптомное или асимптомное течение
- ✓ частая манифестация осложнением;
- ✓ склонность язв к заживлению при отмене НПВС.

Большинство пациентов с факторами желудочно-кишечного риска, кратковременно или длительно принимающие НПВС или АСК, в течение всего времени лечения должны профилактически ежедневно принимать антисекреторные препараты из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП), что уменьшает диспепсию и улучшает качество жизни больных [8].

Длительно протекающая бессимптомная НПВС-гастропатия нередко осложняется гастродуоденальным кровотечением или перфорацией язвы, что является причиной летального исхода. В этой связи вопросы ранней диагностики и адекватной терапии НПВС-гастропатии у больных ИБС представляется весьма актуальной. Проблема имеет особую значимость, как для кардиологов, так и для гастроэнтерологов.

Цель исследования – изучение клинических и эндоскопических проявлений гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных средств у больных ишемической болезнью сердца.

Материал и методы

Нами проведен ретроспективный анализ 753 истории болезней пациентов с различными формами ИБС, находившихся на стационарном лечении в 1-ом кардиологическом отделении городского кардиологического центра г.Алматы в 2012 г. Гастродуоденальная патология (ГДП), обусловленная приемом НПВС и АСК (кардиомагнил, тромбоас, аспири-кардио), имела место в 261 случае, что составило 34,9% от общего числа наблюдений. Средний возраст больных составил $67,7 \pm 3,5$ лет. Мужчины составили 72,4%, женщины – 37,6%.

Анализ данных истории болезней включал: оценку основного заболевания, частоты и структуры НПВС-гастропатий и ее осложнений, клинических (диспепсический и болевой) и объективных (локализация и выраженность болевого абдоминального) гастроэнтерологических симптомов, детализацию анамнеза (длительность приема НПВС, возраст, пол, «язвенный анамнез»).

Проанализированы заключения фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС): характер, выраженность, локализация воспалительных и эрозивно-язвенных изменений СО ГДЗ. Эндоскопические исследования проводились больным ИБС по показаниям: с имеющимися гастроэнтерологическими симптомами; перед проведением коронарографии, операции аорто-коронарного шунтирования, стентирования коронарных артерий.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 261 больного ИБС с диагностированной НПВС-гастропатией в 171 случаях (65,1%) клинических проявлений ГДП не наблюдалось. Только у 91 (34,9%) наблюдались различные симптомы поражения верхних отделов пищеварительного тракта (рис.2). При анализе жалоб оказалось, что наиболее частыми симптомами у больных были изжога (16,1%) и непостоянные слабо выраженные абдоминальные боли (10,3%). Диспепсические симптомы тошнота и рвота отмечались лишь в 5,1% и 3,4% случаев соответственно. У большинства пациентов (68,5%) с эрозивно-язвенными поражениями СО ГДЗ отсутствовали клинические симптомы диспепсии и абдоминальных болей.

Признаки гастродуоденального кровотечения - рвота «кофейной гущей» и черный цвет стула (мелена) наблюдались у 14 (из 261)

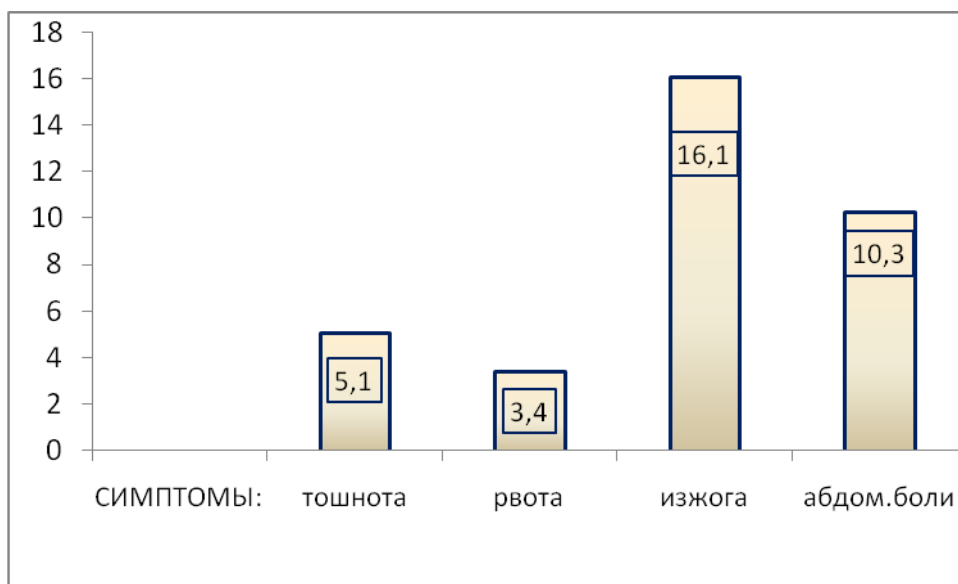


Рисунок 1 - Частота клинических симптомов НПВС гастропатии

больных, что составило 5,4%. Это преимущественно были пациенты с синдромом Мэлори Вейса (4 случая) и эрозиями (2 случая) и язвами (8 случаев) СО ГДЗ.

Кровотечения при эрозивно-язвенных поражениях СО ГДЗ наблюдались преимущественно у пациентов с острым или повторным инфарктом миокарда. Во всех случаях проведенная консервативная гемостатическая терапия (квamatел 40 мг в 200 мл изотонического раствора NaCl внутривенно капельно в системе, этамзилат 40 мг внутривенно), позволяла остановить кровотечение. Летального исхода, обусловленного тяжелой кровопотерей не наблюдалось.

У пациентов, принимавших НПВС или АСК, осуществлялся поиск факторов гастроэнтерологического риска. Для этого, оценивался «язвенный» анамнез и, уточнялось, было ли осложнение (кровотечение, пенетрация или перфорация). При отсутствии «язвенного» анамнеза оценивались другие факторы риска.

Анализ факторов риска показал, что у пациентов ИБС с НПВС-гастропатией преобладают в основном два фактора риска: возраст старше 65 лет (82,5%) и длительный прием препаратов АСК или НПВС (79,6%). «Язвенный» анамнез был выявлен лишь в 7,7% случаев.

Детализация данных анамнеза позволила установить, что по мере возрастания длительности течения заболевания и, соответственно, длительности применения НПВС в качестве профилактической антиагрегантной терапии, отмечается прямо-пропорциональная зависимость повышения частоты гастропатии (рис.2).

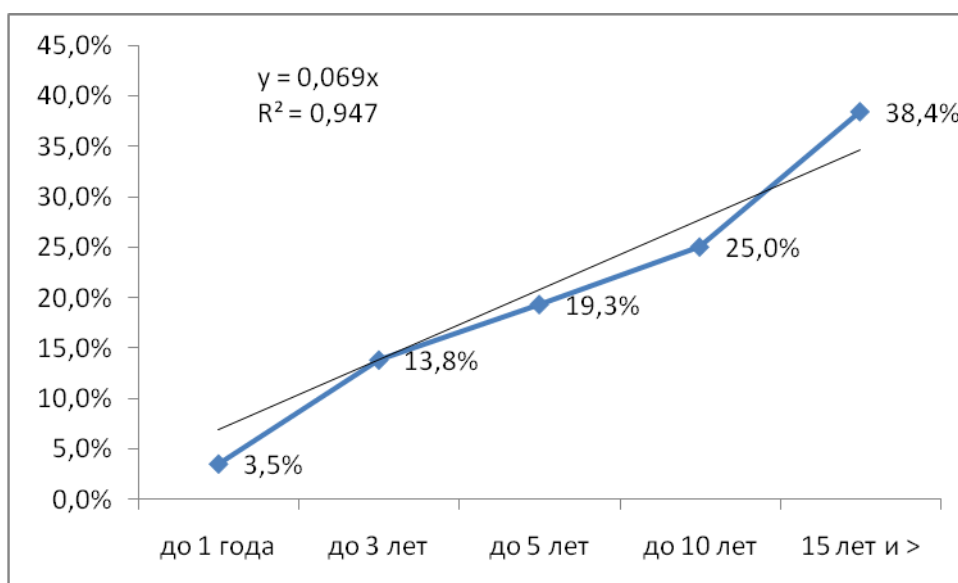


Рисунок 2 - Зависимость частоты ГДП и длительности приема НПВС

Линия тренда на графике показывает высокую степень корреляционной зависимости ($R^2=0.95$) частоты ГДП от длительности применения препаратов из группы НПВС или АСК. Основную массу составляли пациенты, принимающие НПВС и препараты АСК от 10 до 15 лет (25,0%) и более 15 лет (38,4%). Меньше всего было пациентов принимающих эти лекарственные препараты до 1 года (3,5%).

Анализ нозологических форм ИБС показал, что наибольший удельный вес составили пациенты с прогрессирующей стенокардией (49,5 %) и острым инфарктом миокарда (26,1%). Пациентов с повторным инфарктом миокарда оказалось 17,6%, с впервые возникшей стенокардией – 6,5%. Детализация данных анамнеза позволила установить, что и пациентам с впервые возникшей стенокардией назначались препараты АСК в связи с имеющейся в течение ряда лет артериальной гипертензией различной степени.

Клиническая картина при НПВС индуцированных гастропатиях характеризовалась дисбалансом между симптоматикой и эндоскопическими изменениями. Так, у ряда пациентов, отмечающих боли или другие диспепсические расстройства, при ФЭГДС выявлялись минимальные изменения СО ГДЗ. Напротив, при наличии множественных эрозий и язв НПВС-гастропатии часто протекали бессимптомно. При ФЭГДС у больных ИБС выявлялись различные изменения СО ГДЗ (табл.1).

Таблица 1 - Эндоскопические признаки НПВС- гастропатии

Ns / №	Эндоскопические изменения	абс	%
	Хронический поверхностный гастрит	93	35,6
	Дуоденогастральный рефлюкс	38	14,6
	Острые эрозии желудка	34	13,0
	Острые язвы желудка	22	8,4
	Острые эрозии двенадцатиперстной кишки	29	11,1
	Острые язвы двенадцатиперстной кишки	10	3,8
	Хронические эрозии желудка	11	4,2
	Хроническая язва желудка	14	5,4
	Хроническая язва ДПК	6	2,3
	Синдром Мэллори Вейса	4	1,5
	ИТОГО	261	100,0

Анализ результатов эндоскопических исследований позволил констатировать, что у пациентов, длительное время принимающих препараты АСК или НПВС, преимущественно наблюдались изменения по типу хронического гастрита (35,6%). На втором месте по частоте наблюдался дуоденогастральный рефлюкс (14,6%). Острые эрозии и язвы локализовались преимущественно в желудке, составив 13,0% и 8,4%, в двенадцатиперстной кишке они составили 11,1% и 3,8% соответственно.

В клинической практике трудно провести четкую грань между НПВС-гастропатиями и т.н. «стрессовыми» эрозиями и язвами, возникающими у пациентов с острым инфарктом миокарда и другой тяжелой патологией или оперативными вмешательствами. Только тщательно детализированный анамнез, указывающий на длительность приема препаратов АСК и НПВС позволяет идентифицировать эти повреждения верхних отделов пищеварительного тракта.

Термин «стрессовые» острые повреждения СО ГДЗ также является собирательным и обозначает эрозивно-язвенное поражение, развившееся у критически больного человека. Патогенез их универсален и практически не зависит от особенностей основного заболевания. «Стрессовые» острые повреждения развивается в результате пептического (кислотного) повреждения СО ГДЗ на фоне глубокой ишемии с угнетением всех механизмов гастропротекции: секреции бикарбоната, муцина, пролиферации эпителия [10].

Многие исследователи рассматривают их как острое, ассоциированное с гиперацидностью повреждение СО ГДЗ, при котором первичным этиологическим фактором является не хеликобактерный гастрит, как при пептической язве и не длительный прием НПВС. Тяжелое заболевание приводит к гипотонии, ишемии СО ГДЗ, которая, в свою очередь, вызывает обратную диффузию H⁺, ацидоз, истощение буферных систем, гибель клеток эпителия, приводящие к повреждению целостности СО [11].

При анализе истории болезней нами было констатировано, что все пациенты длительное время принимали различные препараты АСК или НПВС. Поэтому, все представленные случаи ГДП у больных ИБС, выявленные при проведении ретроспективного анализа истории болезней, позволяют нам полагать наличие у них НПВС- гастропатии.

По результатам проведенного анализа истории болезней алгоритм лечения НПВС-гастропатия включал следующие положения: назначение лечебной диеты (Стол 1); у всех больных с эрозивно-язвенными поражениями СО ГДЗ решался вопрос о возможности отмены или снижении дозы НПВС и антиагрегантов; ИПП назначались в стандартных дозах и режимах.

Пациентам с язвенным анамнезом, а также при обнаружении инфекции *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) или дыхательного уреазного теста, назначалась эрадикационная 10-дневная терапия, которая включала: омепрозол 20 мг по 1 таб 2 раза в день+амоксциллин 1000 мг по 2 таб 2 раза в день+кларитромицин 500 мг по 2 таб 2 раза в день.

При обнаружении *H.pylori* эрадикацию необходимо провести до применения НПВС или АСК. Эрадикация имеющейся инфекции целесообразна и в случае предполагаемого длительного профилактического применения ИПП. При отсутствии язвенного анамнеза и в условиях уже продолжающейся терапии НПВС или АСК также следует проводить эрадикационную терапию. Следует учитывать, что во всех ситуациях успешная эрадикация инфекции *H.pylori* не исключает необходимости последующего профилактического применения ИПП [12].

В качестве симптоматического лечения больным назначались широко используемые в гастроэнтерологической практике невсасывающиеся антациды (алмагель, маалокс или др.). Они адсорбируют соляную кислоту, снижают протеолитическую активность желудочного сока (посредством адсорбции пепсина, повышения pH среды), в результате чего пепсин становится неактивным. Антациды обладают обволакивающими свойствами, связывают лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное воздействие на СО ГДЗ. В последние годы экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что цитопротективный эффект антацидов обусловлен повышением простагландинов в стенке желудка, усилением секреции бикарбонатов и увеличением гликопротеинов желудочной слизи. Их применение показало достаточную терапевтическую эффективность как лечебного средства для устранения диспепсического синдрома [13].

Проведенный нами анализ истории болезней позволил выявить, что больным ИБС проводилось адекватное лечение и профилактика НПВС-гастропатии и их осложнений.

Эрозивные изменения СО ГДЗ, при отсутствии признаков кровотечения, не требовали отмены НПВС или АСК. В случае выявления язвенных поражений на любом этапе НПВС-терапии наиболее рациональной тактикой была их отмена и назначение ИПП. Эти же средства применялись в случаях, когда прекратить прием НПВС был невозможен из-за высокого риска тромбозомболических осложнений ИБС. Больным рекомендовалось продолжение лечения ИПП от 4 до 8 недель с последующим эндоскопическим контролем.

Выводы:

1. Клинические проявления НПВС-гастропатии и выявляемые при эндоскопическом исследовании изменения в СО ГДЗ больных ИБС в большинстве случаев не соответствуют, поэтому эндоскопический контроль, особенно в ранние сроки лечения (первые 1–2 месяца), является обязательным и адекватным методом профилактики тяжелых осложнений.

2. У больных ИБС при наличии язв и эрозии ГДЗ с кровотечением или его угрозой рекомендуется отменить НПВС, если это невозможно, то дозу препарата необходимо снизить и назначить ИПП+антациды.
3. Стратегия лечения и профилактики ИБС-гастропатий должна заключаться на назначении гастропротекторов при наличии факторов риска и симптомов диспепсии.
4. При выявлении *H.pylori*, в соответствии с рекомендациями консенсуса Маастрихт IV (2011 г) необходимо проведение 10-дневной базисной эрадикационной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Вёрткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС //Русс.мед.журн. - 2009. - №8. - С.15-19.
- 2 Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis //JAMA. – 1999. – Vol.282(21). – P.2058-2067.
- 3 Ярустовский М.Б. Эффективность применения антисекреторных препаратов в лечении острых эрозивно-язвенных повреждений у больных с приобретенными заболеваниями сердца // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. Кол опроктол. – 2004. – Т. 14, № 6. – С. 33–39.
- 4 Singh G., Rosen R.D. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective - 1997. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. Review. // Rheumatol Suppl. – 1998. – Vol.51. – P.8-16.
- 5 Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of gastritis, houston 1994 //Am.J.Surg.Pathol.-1996.-Vol.20.-P.1161-1181
- 6 Дроздов В.Н. Гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами: патогенез, профилактика и лечение //Гастроэнтерология. Приложение к журналу "Consilium medicum" – 2005/ - Том 07. - №1. – С.29-33.
- 7 Пиманов С.И., Семенова Е.В., Макаренко Е.В. Факторы риска и профилактика гастропатии при использовании нестероидных противовоспалительных средств (инструкция по применению). - Минск, 2008. – 28 с.
- 8 Лапина Т.Л. Лечение и профилактика гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами, в практике терапевта //Росс.жур.гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2009.-Т.19.-№ 4. - С.13-18.
- 9 Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (Часть 1) //Клин. Мед. – 2000. - №3. - С. 4–10;
- 10 Spirt M.J. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy //ClinTher. – 2004 – Vol.26(2). – P.197-213.
- 11 Peterson W.L. The role of acid in upper gastrointestinal haemorrhage due to ulcer and stress-related mucosal damage //Aliment.Pharmacol.Ther. – 1995. - №1. – С.43-46.
- 12 Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J. Management of Helicobacter pylori infection the Maastricht IV/ Florence Consensus Report //Gut. – 2012. – Vol.61. – P.646-664.
- 13 Терещенко С.Н., Джаиани Н.А. Антитромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту //Трудный пациент. – 2008. - №11. – С.34-37.

Б.С.ИСКАКОВ, А.Б.КАЛЫКОВ, Г.К.МУКАНОВА, А.К.БУРАЛКИЕВА, Д.М.МАМЫРАЛИЕВА
ЖҮРЕК ИШЕМИЯ АУРУЫ БАР НАУҚАСТАРДАҒЫ
СҚҚП-ГАСТРОПАТИЯЛАРДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ЭНДОСКОПИЯЛЫҚ МІНЕЗДЕМЕЛЕРІ

Түйін: Жүрек ишемия ауруы (ЖИА) бар 65% науқастарда стероидты емес қабынуға қарсы препараттардың (СҚҚП) әсерінен пайда болған гастропатиялардың сипаттамалары эндоскопиялық көріністерге сәйкес келмейді. СҚҚП-гастропатиялардың жиілігімен препараттарды қабылдау ұзақтығы жоғары деңгейдегі корреляциямен ($R^2=0.95$) бағаланады.

ЖИА бар науқастардағы СҚҚП-гастропатиялардың емдеу мен алдын алу шаралар алгоритмі протон помпасының ингибиторларымен сіңбейтін антацидтердің қолдануын қарастырады. *H.pylori* инфекциясы анықталатын болса негізгі 10 күндік эрадикациялық емдеу қолдану қажет.

Түйінді сөздер: СҚҚП-гастропатиялар, антисекреторлық терапия.

B.S.ISKAKOV, A.B.KALYKOV, G.K.MUKANOVA, A.K.BURALKIEVA, D.M.MAMYRALIEVA
CLINICAL AND ENDOSCOPIC CHARACTERISTICS OF NSAID- GASTROPATHY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Resume: The retrospective analysis of the history of the disease ischemic heart disease (IHD) patients with gastropathy, induced non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), has allowed to establish their non clinical and endoscopic changes. Discovered the high degree of correlation ($R^2=0.95$) between the frequency of non-steroidal anti-inflammatory drugs -gastropathies and duration of application of the sick drugs. The algorithm of treatment and prophylactic measures non-steroidal anti-inflammatory drugs -gastropathies in patients with ischemic heart disease should include for the necessary appointment of proton pump inhibitors and nonabsorbable antacids. When detecting an infection *H.pylori* it is necessary to conduct basic eradication therapy during the 10 days.

Keywords: Non-steroidal anti-inflammatory agents - gastropathies, antisecretory therapy.