



Е. В. Колесникова, Т. А. Соломенцева
ГУ «Национальный институт терапии
имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Медикаментозная профилактика и лечение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — часто назначаемые препараты для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата, а также для антитромбоцитарной терапии. Однако их применение связано с развитием побочных эффектов, наиболее серьезными из которых считают повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, в том числе развитие язв и желудочно-кишечных кровотечений. Профилактика НПВП-гастропатий связана с правильной оценкой факторов риска НПВП-осложнений и рациональным применением средств профилактики. Наиболее рациональной стратегией является применение ингибиторов протонной помпы.

Ключевые слова: НПВП-гастропатия, язва, желудочно-кишечное кровотечение, *Helicobacter pylori*, ингибиторы протонной помпы, пантопразол, «Улсепан».

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — наиболее часто назначаемые лекарственные средства в мире для лечения боли, воспаления и лихорадки [18]. Систематически НПВП принимают больные ревматоидным артритом, остеоартрозом, системными заболеваниями соединительной ткани. Эту группу препаратов часто назначают при артритах разной этиологии, остеохондрозе позвоночника, невритах, невралгиях, как симптоматические средства для купирования боли и воспаления при широком круге заболеваний. В последние годы показания для приема НПВП расширились за счет пациентов, которые нуждаются в антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца и мозга для профилактики тромбозов и тромбоэмболий.

По данным статистики, ежегодно в мире НПВП принимают более 300 млн лиц, что составляет примерно 5–7% населения земного шара [19]. Однако эти цифры не отражают реальной картины, поскольку 2/3 больных принимают НПВП без рецепта и нигде не учитываются.

Широкое применение в клинической практике НПВП обусловлено тенденцией к старению населения и, как следствие, увеличению количества больных с хроническими заболеваниями, из которых наиболее распространенными являются заболевания сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, требующие длительной, иногда — пожизненной терапии препаратами группы НПВП, часто — сочетания нескольких лекарственных средств данной группы. В настоящее время расширяются показания для проведения антитромбоцитарной терапии, увеличиваются сроки лечения препаратами данной группы, поэтому в ближайшее время следует ожидать увеличения количества больных, которым показана длительная терапия НПВП, соответственно, увеличится количество лиц, у которых будут возникать побочные эффекты. Они будут нуждаться в профилактических мероприятиях и лечении данных осложнений [15].

НПВП — мощные средства, обладающие обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительными эффектами, а также рядом неблагоприятных побочных эффектов, важное место среди которых занимает НПВП-гастропатия. В

большом метаанализе общий относительный риск осложнений у пациентов, принимающих НПВП, составил приблизительно 2,4 [3].

Опасное проявление НПВП-гастропатии — образование эрозий и язв на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и, как следствие, — развитие острых желудочно-кишечных кровотечений. Последние являются причиной 400 тыс. госпитализаций в год, при этом смертность от кровотечений, вызванных приемом НПВП, составляет 5—10% [13]. Повторное кровотечение — важный фактор, влияющий на прогноз пациента, поэтому повторное кровотечение непосредственно связано с увеличением смертности [11]. В последнее время отмечено снижение заболеваемости язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), и увеличение количества поврежденных слизистой оболочки ЖКТ, вызванных приемом НПВП [23].

Случай осложнения от приема НПВП в виде острого желудочно-кишечного кровотечения впервые описан в 1938 г. С того времени повреждения слизистой оболочки ЖКТ, индуцированные НПВП, хорошо изучены. Разработаны ограничения к применению препаратов данной группы [21]. Однако даже соблюдение четких рекомендаций приема НПВП не всегда гарантирует отсутствие побочных реакций, которые остаются основной клинической проблемой современной медицины [16].

Предпосылки для возникновения побочных реакций при приеме НПВП многообразны. Можно выделить несколько групп факторов, которые повышают риск развития побочных эффектов при приеме НПВП. Одна из них — комарбидность. Основная группа пациентов, которые нуждаются в лечении НПВП, — это пациенты пожилого возраста с хроническими заболеваниями. Чаще всего они страдают сразу от нескольких болезней. В результате некоторых патологических состояний (недостаточность кровообращения, ожирение и сахарный диабет) нарушается микроциркуляция и повышается риск развития побочных эффектов НПВП [4]. Еще одним отягощающим фактором приема НПВП является полипрагмазия. Пациенты с сочетанной патологией часто принимают несколько препаратов, которые также могут влиять на восприимчивость к НПВП, индуцируют повреждение слизистой оболочки и желудочно-кишечное кровотечение.

Механизмы повреждения слизистой оболочки ЖКТ изучены достаточно хорошо. Фармакологические эффекты НПВП реализуются путем

ингибирования активности циклооксигеназы (ЦОГ), в результате чего нарушается образование простагландина и тромбоксана. Существуют две изоформы ЦОГ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2, существование которых предположили еще в 1972 г. [6]. Данные изоформы имеют разные функции. Экспрессия ЦОГ-1 обеспечивает нормальную физиологическую защиту слизистой оболочки желудка. Она отвечает за синтез простагландинов, который защищает слизистую оболочку желудка от секретируемой кислоты, сохраняет в ней кровоток и участвует в секреции бикарбонатов [24]. Развитие НПВП-индуцированной гастропатии обусловлено в основном блокадой выработки ЦОГ-1. Большинство НПВП ингибируют активность ЦОГ в конкурентной форме, тогда как ацетилсалициловая кислота является необратимым ингибитором фермента. Способность ацетилсалициловой кислоты необратимо ингибировать синтез тромбоксана тромбоцитами и блокировать способность тромбоцитов синтезировать ЦОГ лежит в основе антитромбоцитарного эффекта низких доз ацетилсалициловой кислоты. Однако совместное применение НПВП и ацетилсалициловой кислоты повышают риск развития гастропатий и желудочно-кишечных кровотечений.

Простагландины в ЖКТ являются важными медиаторами защиты слизистой оболочки желудка. Ингибирование их синтеза значительно повышает чувствительность тканей ЖКТ к повреждениям, вызванным просветными раздражителями, в частности соляной кислотой желудочного сока и желчью. Подавление синтеза простагландинов — ключевой момент в реализации повреждающего действия на слизистую оболочку желудка НПВП. Способность разных НПВС вызывать повреждения слизистой оболочки желудка хорошо коррелирует с их возможностью ингибировать синтез простагландинов. НПВП также могут оказывать прямое цитотоксическое действие на слизистую оболочку желудка и вызывать ее повреждение. Некоторые исследования показали, что прямая цитотоксичность не зависит от ингибирования активности ЦОГ. Местное повреждение такого рода наблюдается в случае приема «кислотных» НПВП, например, ацетилсалициловой кислоты [5]. В результате нарушается эпителиальный барьер, слизистая оболочка желудка теряет способность противостоять агрессивным свойствам соляной кислоты. Кроме того, НПВП способны вызывать некроз и апоптоз непосредственно в клетках слизистой оболочки желудка, что также приводит к повреждению слизистой оболочки и образова-

нию эрозий и язв. Ингибирование синтеза простагландинов обуславливает одновременно активацию липоксигеназы и увеличение синтеза лейкотриенов, которые вызывают воспаление и ишемию в ткани ЖКТ, что приводит к повреждению слизистой оболочки желудка и кишечника [20]. Наряду с этим усиливается продукция провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухолей, ухудшается желудочный кровоток, что также является дополнительным фактором повреждения слизистой оболочки.

Уменьшение повреждения слизистой оболочки желудка при кислотосупрессии предполагает ключевую роль кислоты в патогенезе развития НПВП-гастропатии. Когда защита слизистых оболочек ослаблена из-за подавления синтеза простагландинов, слизистая оболочка теряет способность противостоять разрушающему воздействию кислоты. При pH менее 4 резко снижается способность тромбоцитов к агрегации, что увеличивает риск кровотечения. Роль кислоты в развитии повреждений, индуцированных приемом НПВП, четко продемонстрирована во многих клинических исследованиях [20].

Широкое применение НПВП и вызываемые их приемом серьезные осложнения требуют целенаправленного персонализированного подхода к терапии и профилактике, чтобы минимизировать возможные побочные эффекты и сделать терапию более безопасной.

Достигнуты определенные успехи в лечении и профилактике НПВП-индуцированных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки. Исходя из патогенеза НПВП-гастропатии, в настоящее время наиболее эффективной считается стратегия комбинированной терапии НПВП и блокаторами желудочной секреции [12].

Антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов были первыми препаратами, которые использовали для профилактики и лечения НПВП-индуцированной гастропатии. Они хорошо купировали клинические симптомы, способствовали эпителизации эрозивных повреждений и язв, однако были малоэффективными в случае желудочного кровотечения [11]. В исследовании, проведенном в 2010 г., в котором сравнивали эффект ИПП и блокатора H_2 -гистаминовых рецепторов для профилактики осложнений НПВП, установлена высокая эффективность ИПП [14]. Авторы сравнили эффективность пантопразола в дозе 20 мг и высокой дозы фамотидина (80 мг) у пациентов, которые находились на антитромбоцитарной терапии низкими дозами ацетилсалициловой кислоты. За период наблюдения (12 мес) в группе пациентов, прини-

мавших пантопразол, побочные эффекты не наблюдали, тогда как в группе больных, принимавших фамотидин, диспепсические явления или кровоточащие язвы и эрозии развились у 20% больных. В настоящее время для лечения и профилактики НПВП-гастропатий блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов не рекомендуют.

Получены убедительные доказательства того, что ИПП снижают тяжесть повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и минимизируют риск кровотечений. Согласно результатам исследований, внутривенное или пероральное введение ИПП одинаково эффективно, особенно после нескольких дней приема препаратов [22].

В настоящее время золотым стандартом лечения кислотозависимых повреждений слизистой оболочки желудка, индуцированных приемом НПВП, признано применение ИПП [2]. Последние являются наиболее эффективными препаратами с точки зрения подавления желудочной кислоты и профилактики образования язв и эрозий при приеме НПВП. Препараты данной группы можно применять длительный период времени, так как они имеют высокий профиль безопасности и редко вызывают побочные эффекты [9].

Врачи, назначающие НПВП, сталкиваются с двумя проблемами. Прежде всего, это выявление пациентов высокого риска и выбор соответствующих стратегий для предотвращения осложнений НПВП [8].

Факторы риска развития желудочно-кишечных осложнений, связанных с приемом НПВП, были идентифицированы с помощью ряда когортных исследований типа случай — контроль, в которых сравнивали результаты пациентов, принимающих эти препараты, и контрольной группы. Наиболее важными признаны следующие факторы риска: язвенные кровотечения в анамнезе, возраст старше 65 лет (отношение шансов (ОШ) 4,7), высокие дозы НПВП (ОШ 8,0), прием НПВП менее 1 мес (ОШ 7,2); одновременный прием НПВП и кортикостероидов (ОШ 4,4) или антикоагулянтов (ОШ 12,7) [12].

На основании проведенных исследований выделены группы риска развития осложнений для пациентов, принимающих НПВП. Пациенты высокого риска имеют в анамнезе осложнения язвенной болезни, особенно если они возникли незадолго до назначения терапии НПВП, множественные (более двух) факторы риска. Пациенты умеренного риска имеют один или два фактора риска из перечисленных: возраст старше 65 лет, высокие дозы НПВП, неосложненная язвенная болезнь в анамнезе, одновременный

прием ацетилсалициловой кислоты (включая низкие дозы), кортикостероидов или антикоагулянтов. Пациенты с низким риском имеют один отягощающий фактор.

Инфекция *H. pylori* — независимый и аддитивный фактор риска и должна рассматриваться отдельно. Наличие инфекции *H. pylori* увеличивает риск развития осложнений у пациентов, принимающих НПВП. Поэтому все больные, которым показано лечение НПВП, должны быть обследованы на наличие инфекции *H. pylori*. В случае ее обнаружения больным необходимо провести эрадикацию бактерии *H. pylori*. Пациентам без факторов риска с низким риском связанных с НПВП осложнений язвенной болезни никакие защитные меры не требуются.

Таким образом, все пациенты с высоким и умеренным факторами риска осложнений при приеме НПВП должны принимать ИПП с целью профилактики развития НПВП-гастропатии.

Как правильно выбрать ИПП? На сегодняшний день существует несколько классов лекарственных средств данной группы. Все препараты являются необратимыми блокаторами желудочной секреции, однако их эффективность и безопасность зависит от свойств молекулы и некоторых параметров (концентрация в крови, скорость превращения в активную форму, концентрации в канальцах, образование комплекса насос-ингибитор, изменение скорости распада комплекса фермент-ингибитор) [17]. Пантопразол существенно отличается от других ИПП по нескольким свойствам [10]. Фармакокинетика данного препарата характеризуется быстрым всасыванием из ЖКТ. Биодоступность при приеме внутрь составляет 77%. Время достижения максимальной концентрации препарата в плазме при приеме внутрь составляет 1,1–3,1 ч. При регулярном приеме пантопразола значение максимальной концентрации препарата в плазме сохраняется постоянным. Показатель площади под фармакокинетической кривой «концентрация–время» (AUC) отражает количество препарата, достигшее мишени действия — молекул протонной помпы, и коррелирует с выраженностью антисекреторного эффекта. Для пантопразола AUC составляет 9,93 ммоль/(л·ч), что является самым высоким показателем среди всех ИПП. Пантопразол быстро активизируется в кислой среде, специфическое связывание с дополнительным цистеином в протонной помпе

обеспечивает более прочную ковалентную связь. Побочные эффекты некоторых ИПП связаны с тем, что они могут ингибировать активность ферментов системы цитохрома P450, CYP2C19, изменяя фармакокинетику других лекарственных средств [1]. Пантопразол также метаболизируется с участием фермента CYP2C19, но по сравнению с другими ИПП обладает самой низкой аффинностью к этому ферменту, а следовательно, имеет небольшую степень межлекарственного взаимодействия [7].

Пантопразол представлен на украинском рынке препаратом «Улсепан» (World Medicine) в форме кишечнорастворимых таблеток по 40 мг. Опыт применения препарата «Улсепан» (таблетки) в клинике ГУ «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины» свидетельствует о высокой эффективности и безопасности для профилактики и лечения НПВП-гастропатий и сопутствующей инфекции *H. pylori*. Препарат назначали в дозе 40 мг/сут внутрь всем больным с высоким и умеренным риском развития НПВП-гастропатий одновременно с приемом ацетилсалициловой кислоты или других препаратов с противовоспалительным действием. В группе больных, принимавших «Улсепан», не отмечено развития острых желудочно-кишечных кровотечений ни в одном случае. Препарат также назначали для лечения клинически манифестной НПВП-гастропатии с целью купирования клинических симптомов и эпителизации язв и эрозий. Купирование боли в эпигастральной области, а также исчезновение диспепсических проявлений наблюдали на 3–4-й день приема препарата «Улсепан», заживление язв и эрозий отмечено у всех обследованных больных. У пациентов с выявленной инфекцией *H. pylori* «Улсепан» применяли в составе антихеликобактерной терапии. Препарат показал высокую эффективность в лечении инфекции *H. pylori*. Эрадикации инфекции удалость достичь в 85% случаев. Побочные эффекты при применении препарата не отмечены.

Статья написана при поддержке компании World Medicine Ukraine.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования, редактирование — Е. К.

Сбор и обработка материала, написание текста — А. С.

Список літератури

- Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA, 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103 (11). — P. 2890—2907.
- Boparai V., Rajagopalan J., Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients // *Drugs.* — 2008. — Vol. 68. — P. 925—947.
- Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al., and Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project) // *Drug Saf.* — 2012. — Vol. 35 (12). — P. 1127—1146.
- Crooks C.J., West J., Card T.R. Comorbidities affect risk of non-variceal upper gastrointestinal bleeding // *Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 144. — P. 1384—1393.
- Endo H., Sakai E., Higurashi T. et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy // *Dig Liver Dis.* — 2012. — Vol. 44. — P. 833—838.
- Flower R.J., Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol) // *Nature.* — 1972. — Vol. 240. — P. 410—411.
- Gawrońska-Szkłarcz B., Adamiak-Giera U., Wyska E. et al. CYP2C19 polymorphism affects single-dose pharmacokinetics of oral pantoprazole in healthy volunteers // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 68 (9). — P. 1267—1274.
- Goldstein J., Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies // *Drug Health Patient Saf.* — 2015. — Vol. 7. — P. 31—41.
- Ito T., Jensen R.T. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2010. — Vol. 12. — P. 448—457.
- Kamdi S., Palkar P. Bioequivalence Study of Pantoprazole Sodium-HPBCD and Conventional Pantoprazole Sodium Enteric-Coated Tablet Formulations // *Pharmacol.* — 2013. — Vol. 2013. — P. 347457.
- Khamaysi I., Gralnek I.M. Acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB) — initial evaluation and management // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 27. — P. 633—638.
- Lanza F.L., Chan F.K., Quigley B. and Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104 (3). — P. 728—738.
- Nadler M., Eliakim R. The role of capsule endoscopy in acute gastrointestinal bleeding // *Ther. Adv. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 7. — P. 87—92.
- Ng F.H., Wong S.Y., Lam K.F. et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions // *Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 138. — P. 82—88.
- Pal S.N., Olsson S., Brown E.G. The Monitoring Medicines Project: A multinational pharmacovigilance and public health project // *Drug Safety.* — 2015. — Vol. 38 (4). — P. 319—328.
- Scarpignato C., Hunt R.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2010. — Vol. 39. — P. 433—464.
- Shin Jai Moo, Kim Nayoung. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2013. — Vol. 19 (1). — P. 25—35.
- The WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring // *WHO Drug Information.* — 2016. — Vol. 30, N 1.
- Uppsala Monitoring Centre: Annual Report 2015. — Uppsala, 2015.
- Wallace J.L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies // *Br. J. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 165. — P. 67—74.
- Wallace J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: Why doesn't the stomach digest itself? // *Physiol. Rev.* — 2008. — Vol. 88. — P. 1547—1565.
- Yen H.H., Yang C.W., Su W.W. et al. Oral versus intravenous proton pump inhibitors in preventing re-bleeding for patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic therapy // *BMC Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 12. — P. 66.
- Yeomans N.D. The ulcer sleuths: The search for the cause of peptic ulcers // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26, suppl. 1. — P. 35—41.
- Zidar N., Odar K. et al. Cyclooxygenase in normal human tissues — is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform? // *Cell. Mol. Med. B.* — 2009. — Vol. 13 (9). — P. 3753—3763.

О. В. Колеснікова, Т. А. Соломенцева

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Медикаментозна профілактика і лікування гастропатій, пов'язаних з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) часто призначають для лікування захворювань опорно-рухового апарату, а також для антитромбоцитарної терапії. Однак їх застосування пов'язане з розвитком побічних ефектів, найсерйознішим з яких вважають пошкодження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, зокрема розвиток виразок і шлунково-кишкових кровотеч. Профілактика НПЗП-гастропатій пов'язана з правильною оцінкою чинників ризику НПЗП-ускладнень і раціональним застосуванням засобів профілактики. Найраціональнішою стратегією є застосування інгібіторів протонної помпи.

Ключові слова: НВПВ-гастропатія, виразка, шлунково-кишкова кровотеча, *Helicobacter pylori*, інгібітори протонної помпи, пантопразол, «Улсепан».

T. A. Solomentseva

SI «L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

The medicament prevention and treatment of the gastropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

The nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely administered for the treatment of the musculoskeletal system disorders as well as for the purpose of antiplatelet therapy. However, their use is associated with the development of side-effects, most serious of which is considered to damage the mucosa of the gastrointestinal tract, including the development of ulcers and gastrointestinal bleeding. Prevention of the NSAID-induced gastropathy is connected with the correct assessment of the risk factors of NSAID-induced complications and rational use of the preventive measures, the proton pump inhibitors are the most advisable agents.

Key words: NSAID-induced gastropathy, ulcers, gastrointestinal bleeding, *Helicobacter pylori*, proton pump inhibitors, pantoprazole, *Ulsepan*. □

Контактна інформація

Соломенцева Тетяна Анатоліївна, к. мед. н., ст. наук. співр.
61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а
Тел.: (57) 373-90-01, 777-56-77. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 12 травня 2016 р.