

УДК: 616.33-002-02:615.276]-085.242

Махер Мбаркі, Є.Я. Склярів

## ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ ТА РЕБАМІПІДУ У ЛІКУВАННІ НПЗП-ГАСТРОПАТІЙ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

*НПЗП-гастропатія характеризується розвитком ерозивно-виразкових уражень гостродуоденальної зони, що виникають внаслідок дисбалансу між факторами агресії та захисту слизової оболонки. Для попередження небажаних ефектів при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів до традиційних схем лікування доцільно включити препарати з гастроцитопротекторною дією, зокрема Ребаміпід. Метою дослідження було провести оцінку ролі лейкотрієна В4 та простагландину Е2 у розвитку НПЗП-гастропатій на тлі призначення інгібіторів протонної помпи та ребаміпиду («Мукоген»). Обстежено 102 хворих з ішемічною хворобою серця та гастропатією, пов'язаною з прийомом ацетилсаліцилової кислоти. Усім хворим проводили загальноклінічні обстеження, лабораторні дослідження, фіброгастродуоденоскопію, визначали вміст ендogenous простагландину Е2 та лейкотрієну В4. Встановлено, що призначення нестероїдних протизапальних препаратів у профілактичній дозі хворим з кардіоваскулярною патологією призводить до пригнічення циклооксигенази, зміщуючи рівновагу між простагландином Е2 та лейкотрієном В4 на користь останнього з подальшим розвитком НПЗП-гастропатій. Застосування пантопразолу та ребаміпиду призводило до зменшення ерозивно-виразкових уражень гостродуоденальної зони на фоні прийому ацетилсаліцилової кислоти. Крім того, призначення пантопразолу призводило до суттєвого зниження показників лейкотрієну В4 без достовірних змін вмісту простагландину Е2, а призначення пантопразолу та мукогену також призводило до суттєвого зниження показників лейкотрієну В4 та підвищення вмісту простагландину Е2, що необхідно враховувати для подальшої корекції лікування таких хворих.*

Ключові слова: НПЗП-гастропатія, пантопразол, простагландин Е2, лейкотрієн В4, ребаміпід.

*Фрагмент НДР кафедри терапії №1 та медичної діагностики ФПДО: «Особливості метаболічних та функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи та органів травлення у хворих на цукровий діабет», № державної реєстрації 0111U000131.*

На сьогодні залишається актуальною проблема гастроінтестинальної безпеки за умови тривалого застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Доведено, що наявність пептичної виразки в анамнезі є провідним фактором ризику розвитку НПЗП-гастропатії і пов'язаних з нею шлункових кровотеч [3, 6]. При хронічному гастриті, так само як і при виразковій хворобі, провідним механізмом формування патологічного процесу є дисбаланс між факторами агресії і захисту слизової оболонки шлунка. Питання ризику розвитку гастропатії/диспепсії при використанні НПЗП у пацієнтів з хронічним гастритом в анамнезі залишається невирішеним [2].

Гастропатія, індукована прийомом НПЗП, характеризується розвитком виразок та ерозій слизової оболонки гостродуоденальної зони [4]. Деякі НПЗП напряму можуть пригнічувати синтез муцину і секрецію бікарбонатів. При застосуванні таких препаратів уражається гідрофобний шар на поверхні слизової оболонки шлунка, збіднюється склад фосфоліпідів і знижується секреція компонентів шлункового слизу. Це обумовлює зниження захисних властивостей шлункового епітелію та його здатності до адекватної репарації. Крім того, НПЗП мають певний вплив на синтез лейкотрієнів, зниження кількості яких веде до зменшення вмісту слизу [7]. Використання неселективних НПЗП викликає інгібування циклооксигенази-1 і, як наслідок, зниження синтезу простагландинів, які мають важливе цитопротекторне значення [3].

Попередження небажаних ефектів при засто-

суванні НПЗП називають гастропротекцією – це терапія, спрямована на захист шлунка, головну роль у якій відіграють інгібітори протонної помпи (ІПП). Проте останнім часом привертає увагу включення до традиційних схем лікування препаратів із гастроцитопротекторною дією, зокрема ребаміпиду («Мукоген»). Ребаміпід зменшує продукцію запальних цитокинів та хемокинів (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), пригнічує нейтрофільну активацію та здатний гальмувати канцерогенез [1, 8]. Механізм цитопротективної дії ребаміпиду пов'язується, в основному, із здатністю цього препарату впливати на продукцію факторів захисту слизової оболонки через посилення синтезу простагландину Е2 та відповідно компонентів мукозного глікопротеїну [1]. Водночас, до кінця не з'ясоване місце ребаміпиду в схемах лікування НПЗП-гастропатій.

### Мета дослідження

Оцінити роль простагландину Е2 (PgE2) та лейкотрієнів В4 (LTB4) у розвитку НПЗП-гастропатій на тлі комбінованого призначення інгібіторів протонної помпи та ребаміпиду.

### Матеріали та методи

Обстежено 102 хворих з НПЗП-гастропатією у поєднанні з ІХС, стабільною стенокардією. Відповідно до мети дослідження хворих було розподілено на 3 групи, серед яких у першу групу увійшли 37 пацієнтів, які з профілактичною метою тривалий час приймали ацетилсаліцилову кислоту (АСК) в дозі 75 мг на добу. В другу групу увійшли 33 пацієнти з відповідною патоло-

гією, яким для запобігання розвитку ускладнень на тлі прийому АСК призначали пантопразол в дозі 40 мг на добу. До третьої групи увійшли хворі НПЗП-гастропатією, яким, окрім пантопразолу, призначали ребаміпід у дозі 100 мг тричі на добу.

Серед пацієнтів першої групи було 22 (59,5%) чоловіки і 15 (40,5%) жінок. Серед пацієнтів другої групи було 19 (57,6%) чоловіків та 14 (42,4%) жінок. Серед пацієнтів третьої групи було 21 (65,6%) чоловік та 11 (34,4%) жінок. Вік пацієнтів коливався від 40 до 87 років (середній вік  $63,5 \pm 2,06$  років).

До контрольної групи увійшло 10 практично здорових осіб, віком від 18 до 28 років, без клінічних ознак захворювання та видимих патологічних змін слизової оболонки під час фіброгастродуоденоскопічного обстеження.

Усім хворим проводили загальноклінічні обстеження, лабораторні дослідження, фіброгастродуоденоскопію (ФГДС), визначали вміст ендогенного простагландину E2 та лейкотрієну B4.

Для верифікації гастродуоденальної патології використовували ФГДС за допомогою апарату Pentax EC-34 JA (Японія) з біопсією слизової оболонки антрального та фундального відділу шлунка. Під час ФГДС проводили візуальну оцінку слизової оболонки гастродуоденальної зони. Звертали увагу на наявність гіперемії, набряку, ерозивно-виразкових дефектів, рубцевої деформації цибулини дванадцятипалої кишки (ДПК), тонуус кардіального сфінктера і воротаря, наявність гастроєзофагеального та дуоденогастрального рефлюксів.

Вміст ендогенного PGE2 у сироватці крові досліджували імуноферментним методом за допомогою набору реагентів PGE2 Immunoassay R&D Systems з побудовою контрольного калібрувального графіку та порівняння отриманих величин.

Концентрацію LTB4 у плазмі крові визначали імуноферментним методом за допомогою тест-

системи LTB4 ELISA test kit (Neogen corporation, USA) з наступною побудовою калібрувального графіка і визначенням концентрації зразків зі стандартної кривої.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм "Microsoft Excel 2007" (Microsoft), "Statistica® 6.0" (StatSoft Inc., США). Оцінювали середнє значення (M) та стандартну помилку середнього (m). Достовірність змін показників оцінювали з використанням парного критерію Ст'юдента. Розбіжності вважали достовірними при  $p < 0,05$ . Для дослідження взаємозв'язку нормально розподілених кількісних ознак використовували кореляційний аналіз Пірсона. Порівняння незалежних груп проводилося за критеріями Манн-Уїтні.

### Результати дослідження та їх обговорення

Під час госпіталізації при ендоскопічному дослідженні у хворих першої групи виразки шлунка та ДПК знаходили 17,1% та 14,3% випадків; ерозивні дефекти, часто множинного характеру, виявляли в тілі шлунка у 63,0% і в ДПК – в 43,0% випадків відповідно.

Серед пацієнтів 2 групи, які окрім АСК додатково приймали пантопразол, виразки шлунка та ДПК знаходили у 7,4% та 3,7% випадків відповідно. На фоні лікування пантопразолом кількість ерозивних дефектів у тілі шлунка знаходили у 51,8% та в ДПК – в 29,6% випадків.

Серед пацієнтів 3 групи, які окрім пантопразолу додатково приймали ребаміпід, не було діагностовано виразок шлунка та ДПК. На фоні лікування пантопразолом кількість ерозивних дефектів у тілі шлунка знаходили у 21,9% та в ДПК – в 12,5% випадків.

При порівнянні показників ендогенного простагландину у пацієнтів з НПЗП-гастропатією та у контрольній групі практично здорових осіб відмічалось суттєве зниження концентрації PGE2 на фоні прийому АСК ( $p < 0,01$ ) (рис. 1).

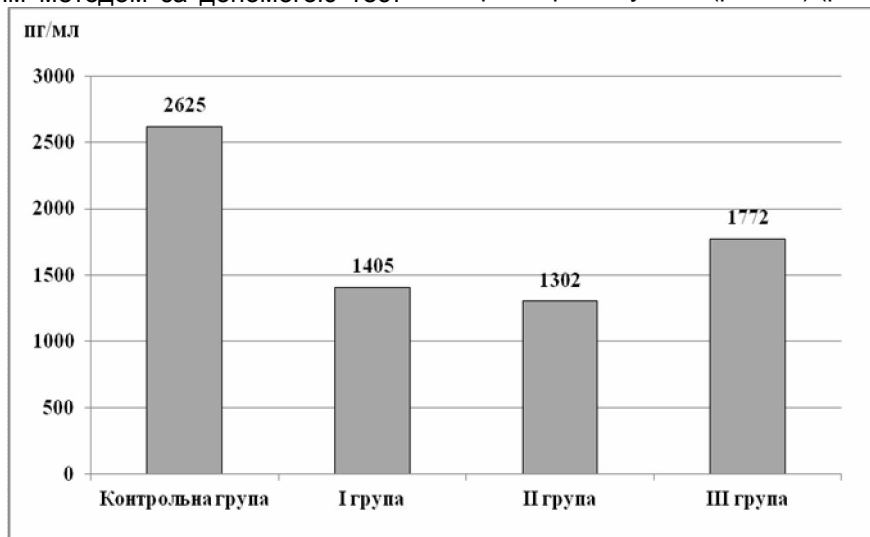


Рис. 1. Рівень PGE2 у практично здорових осіб та пацієнтів з НПЗП-гастропатіями

В той же час курсовий прийом лише пантопразолу не призвів до будь-яких суттєвих змін величин PGE2 ( $p > 0,05$ ) у пацієнтів 2-ої групи. Натомість відмічено достовірне підвищення вмісту PGE2 на тлі одночасного застосування пантопразолу та ребаміпіду у пацієнтів 3-ої групи (рис. 1).

Рівень LTB4 вірогідно не відрізнявся у практично здорових осіб та у пацієнтів 1-ої групи з

НПЗП-гастропатією ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

При курсовому призначенні пантопразолу пацієнтам 2-ої групи з НПЗП-гастропатіями відбувалось достовірне зниження вмісту LTB4 ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів 3-ої групи також відмічено достовірне зниження концентрації LTB4 відносно контролю та не виявлено змін відносно хворих, які приймали лише пантопразол (рис. 2).

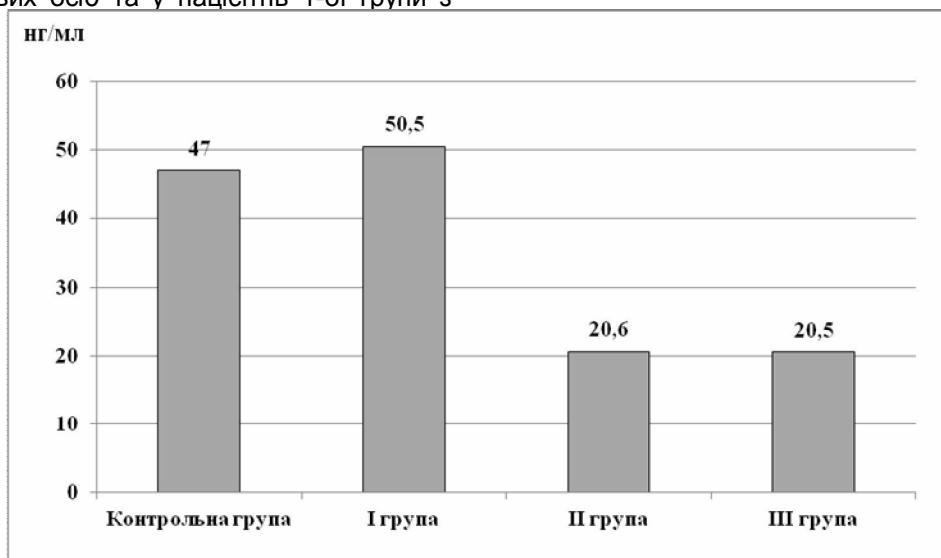


Рис. 2. Рівень LTB4 у практично здорових осіб та пацієнтів з НПЗП-гастропатіями

Найбільш вагомими факторами, які залучені у процеси агресії та захисту слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, є LTB4 та PGE2. У фізіологічних умовах існує рівновага між продукцією цих похідних арахідонової кислоти. Призначення НПЗП хворим з кардіоваскулярною патологією для профілактики тромбозів та емболій призводить до пригнічення циклооксигенази, зміщуючи рівновагу між PGE2 та LTB4 на користь останнього з подальшим розвитком НПЗП-гастропатій [5].

Методом вибору лікування ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони є застосування не лише ІПП, а й ребаміпіду. В процесі лікування пацієнтів з НПЗП-гастропатіями було встановлено значне зменшення ерозій та виразок після комбінованого призначення пантопразолу та мукогену. Розгляд співвідношень між величинами LTB4 та PGE2 показав, що під впливом поєднання пантопразолу та мукогену рівень LTB4 переважно зменшувався, в той час як вміст PGE2 зростав.

Такі особливості механізму комбінованої дії ІПП та ребаміпіду необхідно приймати до уваги при лікуванні пацієнтів з ІХС, які змушені тривалий час приймати нестероїдні протизапальні препарати.

### Висновки

1. За даними ФГДС курсове призначення пантопразолу та мукогену призводило до зменшення ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони на фоні прийому АСК.

2. У пацієнтів з НПЗП-гастропатіями відбувалось достовірне зменшення вмісту ендogenous простагландину E2 та тлі високих значень лейкотрієну B4.

3. Призначення лише пантопразолу при НПЗП-гастропатіях призводило до суттєвого зниження показників LTB4 без значущих змін вмісту PGE2. Додаткове призначення мукогену призводило до достовірного зростання вмісту PGE2.

### Перспективи подальших досліджень

Отримані дані співвідношення PGE2 і LTB4 при НПЗП-гастропатіях обґрунтовують необхідність подальших досліджень даних ейкозаноїдів з метою корекції лікувальної тактики та профілактики.

### Література

1. Вдовиченко В.І. Ефективність включення препарату «Мукоген» до стандартних схем лікування ерозивно-виразкових захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки / В.І. Вдовиченко, О.Є. Склярєва // Буковинський медичний вісник. – 2011. – №2(58). – С.196-198.
2. Зак М.Ю. Хронічний гастрит і передрак шлунка: Практ. посібник / М.Ю. Зак, Л.М. Мосійчук. – Дніпропетровськ: Сіапринт, 2011. – 71с.
3. Зак М.Ю. Особенности течения и выбор терапии хронического гастрита при приеме селективных НПВП по поводу остеоартроза / М.Ю. Зак, Л.М. Пасиешвили, М.Ю. Кныш // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – №6(80). – С.121-128.
4. Свінціцький А.С. Роль фізіологічних медіаторів в адаптивних процесах слизової оболонки шлунка / А.С. Свінціцький, А.В. Антоненко, А.Б. Гладчук // Сучасна гастроентерол. – 2012. – № 2. – С.95-98.
5. Стефанюк М.Ф. Гастропатія, асоційована з прийомом ацетилсалicyлової кислоти: місце омепразолу у профілактиці та лікуванні / М.Ф. Стефанюк, Ю.А. Кобірніченко, Н.М. Сидорова // Therapia. – 2011. – № 10. – С.102-105.

6. Ткач С.М. Современные подходы к профилактике и лечению НПВП-гастропатий / С.М. Ткач // Гастроэнтерология. – 2013. – №4(50). – С.95-102.
7. Lanza F.L. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications / F.L. Lanza, F. Chan, E. Quigley // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol.104. – P.728-738.
8. Tanigawa T. Rebamipide inhibits gastric cancer cell growth / T. Tanigawa, R. Pai, T. Arakawa [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2007. – Vol.52, №1. – P.240-247.

### References

1. Vdovichenko V.I. Efektivnist' vključenija preparatu «Mukogen» do standartnih shem likuvannja erozivno-virazkovih zahvorjuvan' shlunka i dvanadcatipaloj kishki / V.I. Vdovichenko, O.Č. Skljarov // Bukovins'kij medicnij visnik. – 2011. – №2(58). – S.196-198.
2. Zak M.Ju. Hronichnij gastrit i peredrak shlunka: Prakt. posibnik / M.Ju. Zak, L.M. Mosijchuk. – Dnipropetrovs'k: Siaprint, 2011. – 71s.
3. Zak M.Ju. Osobennosti techenija i vybor terapii hronicheskogo gastrita pri prieme selektivnyh NPVP po povodu osteoartroza / M.Ju.

- Zak, L.M. Pasieshvili, M.Ju. Knysn // Suchasna gastroenterologija. – 2014. – №6(80). – S.121-128.
4. Svincic'kij A.S. Rol' fiziologichnih mediatoriv v adaptivnih procesah slizivoj obolonki shlunka / A.S. Svincic'kij, A.V. Antonenko, A.B. Gladchuk // Suchasna gastroenterol. – 2012. – № 2. – S.95-98.
5. Stefanjuk M.F. Gastropatija, asocijovana z prijomom acetilsalicilovoi kisloti: misce omeprazolu u profilaktici ta likuvanni / M.F. Stefanjuk, Ju.A. Kobirnichenko, N.M. Sidorova // Therapia. – 2011. – № 10. – S.102-105.
6. Tkach S.M. Sovremennye podhody k profilaktike i lecheniju NPVP-gastropatij / S.M. Tkach // Gastroenterologija. – 2013. – №4(50). – S.95-102.
7. Lanza F.L. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications / F.L. Lanza, F. Chan, E. Quigley // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol.104. – P.728-738.
8. Tanigawa T. Rebamipide inhibits gastric cancer cell growth / T. Tanigawa, R. Pai, T. Arakawa [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2007. – Vol.52, №1. – P.240-247.

### Реферат

ОСОБЕННОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ И РЕБАМИПИДА В ЛЕЧЕНИИ НПВП-ГАСТРОПАТИЙ

Махер Мбарки, Склярів Е.Я.,

Ключевые слова: НПВП-гастропатия, пантопразол, простагландин E2, лейкотриен B4, ребамипид.

НПВП-гастропатия характеризуется развитием эрозивно-язвенных поражений гостродуоденальной зоны, возникающих вследствие дисбаланса между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки. Для предупреждения нежелательных эффектов от применения нестероидных противовоспалительных препаратов в традиционные схемы лечения целесообразно включить препараты из гастроцитопротекторным действием, в частности ребамипид («Мукоген»). Целью исследования было провести оценку роли лейкотриена B4 и простагландина E2 в развитии гастропатий, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов на фоне назначения ингибиторов протонной помпы и ребамипида. Обследовано 102 больных с ишемической болезнью сердца и гастропатией, связанной с приемом ацетилсалициловой кислоты. Всем больным проводили общеклинические обследования, лабораторные исследования, фиброгастроуденоскопию, определяли содержание эндогенного простагландина E2 и лейкотриена B4. Установлено, что назначение нестероидных противовоспалительных препаратов в профилактической дозе больным с кардиоваскулярной патологией приводит к угнетению циклооксигеназы, смещая равновесие между простагландином E2 и лейкотриеном B4 в пользу последнего с последующим развитием гастропатий. Применение пантопразола и ребамипида приводило к уменьшению эрозивно-язвенных поражений гостродуоденальной зоны на фоне приема ацетилсалициловой кислоты. Кроме того, назначение пантопразола приводило к существенному снижению показателей лейкотриена B4 без достоверных изменений содержания простагландина E2, а назначение пантопразола и Мукогена также приводило к существенному снижению показателей лейкотриена B4 и повышению содержания простагландина E2, что необходимо учитывать для дальнейшей коррекции лечения таких больных.

### Summary

PECULIARITIES OF INTEGRATED ACTION OF PROTON PUMP INHIBITORS AND REBAMIPIDE IN THE THERAPY OF NSAID GASTRIC DISEASES

Makher Mbarky Sklyarov E.Ya.

Key words: NSAID gastric diseases, pantoprazole, prostaglandin E2, leukotriene B4, rebamipide.

NSAID gastric diseases are characterized by the development of erosive and ulcerative lesions within gastroduodenal area resulting from an imbalance between factors of aggression and protect the mucous membrane. To prevent adverse effects which might result from taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), the traditional treatment regimens are to include agents aimed to provide protection of gastric mucosa, and, in particular, rebamipide ("Mucogen"). The aim of the study was to assess the role of leukotriene B4 and prostaglandin E2 in the development of gastric diseases induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs against the background of the administration of proton pump inhibitors and rebamipide. The study involved 102 patients with coronary heart disease and gastric diseases induced by taking aspirin. All patients underwent clinical examination, laboratory tests, fibrogastroduodenoscopy, the content of endogenous prostaglandin E2 and leukotriene B4 was also determined. It was found that the administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs in a small preventive dose to the patients with cardiovascular pathology led to inhibition of cyclooxygenase, shifting the balance between prostaglandin E2 and leukotriene B4 in favor of the latter, followed by the development of gastric disease. The use of pantoprazole and rebamipide led to a reduction of erosive and ulcerative lesions of gastroduodenal segment in the patients taking aspirin. In addition, the administration of pantoprazole resulted in a significant decline in leukotriene B4, but caused no significant changes in prostaglandin E2, and the administration of pantoprazole and Mucogen also resulted in a significant decline in leukotriene B4 and improves the content of prostaglandin E2, which should be considered for further correction of the therapy courses of such patients.