

УДК: 612.321.5:57.042.2

# Гастропатии, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: патогенез, лечение, профилактика

И.Л. Кляритская, Халед А.М. Абугазле, О.Н. Крючкова

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского, Симферополь*

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, гастропатии, лечение

**Н**естероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются основой терапии воспалительных и невоспалительных (дегенеративных) заболеваний суставов, а также воспалительных процессов различной природы и локализации, боли, лихорадки, склонности к развитию тромбозов (аспирин) [1, 2]. После открытия в 1898 г. первого НПВП аспирин эти препараты улучшили качество жизни миллионов больных, страдающих артритами. НПВП выписывают более 80% врачей-терапевтов и ревматологов. Примечательно, что только 100 млн пациентов НПВП назначают врачи (это составляет около 5% всех выписываемых рецептов), а ос-

тальные используют безрецептурные лекарственные формы. В настоящее время в мире ежегодно выписывается более 480 млн рецептов на НПВП. В действительности НПВП применяются значительно шире и используются для лечения разных болевых синдромов. Считается, что ежедневно около 30 млн людей принимают НПВП, а ежегодно — более 300 млн человек. [1]. Эти препараты регулярно принимают более двух третей больных ревматическими заболеваниями.

На сегодняшний день НПВП представляют собой обширный класс, насчитывающий более 25 наименований.

В Украине диклофенак на-трия до настоящего времени явля-

ется наиболее популярным среди врачей средством при проведении обезболивающей и противовоспалительной терапии. В то же время покинули фармакологический рынок, в основном из-за обнаруженных при длительном клиническом использовании серьезных нежелательных эффектов, оксифенбутазон и амидопирин (гематологические осложнения), пипрофен (гепатотоксичность). В большинстве стран прекращена продажа фенилбутазона и метамизола натрия.

Еще в 30–е годы было доказано, что АСК может вызывать повреждение слизистой желудка с формированием эрозий. Douthwait A., Lintoff J. в 1938 г. представили в Lancet эндоскопи-

## Факторы риска НПВП-гастропатии

Факторы риска	Комментарий
Определенные	
Возраст старше 65 лет	
Патология ЖКТ в анамнезе	Особенно пептические язвы и желудочное кровотечение
Сопутствующие заболевания	Застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, почечная и печеночная недостаточность
Лечение сопутствующих заболеваний	Диуретики, ингибиторы АПФ
Прием высоких доз НПВП	Относительный риск 2,5 у лиц, принимающих низкие дозы, и 8,6 у лиц, принимающих высокие дозы НПВП; 2,8 при лечении стандартными дозами НПВП и 8,0 при лечении высокими дозами
Одномоментный прием нескольких НПВП (кроме низких доз аспирина)	Риск удваивается
Сочетанный прием НПВП и глюкокортикоидов	Относительный риск в 10,6 выше, чем при приеме только НПВП
Сочетанный прием НПВП и антикоагулянтов	
Лечение НПВП меньше 3 мес.	Относительный риск 7,2 у леченных в течение менее 30 дней и 3,9 у леченных более 30 дней; риск 8,0 при лечении меньше 1 мес., 3,3 – 1 – 3 мес. и 1,9 более 3 мес.
Прием НПВП с длительным периодом полужизни и неселективных в отношении ЦОГ-2	
Возможные	
Наличие ревматоидного артрита	
Женский пол	
Курение	
Прием алкоголя	
Инфекция <i>H. pylori</i> ?	Данные противоречивы

ческую картину «аспириновых» эрозий слизистой желудка.

Например, в 1997 г. в США от НПВП-индуцированных гастропатий погибло 16500 больных (данные Национального центра статистики здоровья, 1998 г.).

Так, в течение длительного времени весьма ulcerогенными препаратами считались глюкокортикоиды (ГК), а диагноз «стероидные язвы» был весьма распространенным. В настоящее время способность ГК вызывать язвы представляется сомнительной, и можно предположить, что подавляющее число случаев т.н. «стероидных» язв было связано с неуч-

тенным приемом НПВП.

Считается, что термин «НПВП – гастропатии» («NSAID – gastropathy») для описания патологии слизистой верхних отделов ЖКТ, возникающей на фоне приема НПВП и характеризующейся развитием эрозий и язв, был впервые предложен Roth S. и Bennet R.E. в 1987 г. А еще в 1971 г. в «Клинической медицине» была опубликована передовая статья Василенко В.Х. и соавт. «Влияние некоторых противоревматических средств на слизистую оболочку желудка». Известный американский гастроэнтеролог Graham D., сделал заключение в 1996 году:

«Важнейшими причинами развития язвенной болезни является *Helicobacter pylori* и прием НПВП».

Таким образом, несмотря на несомненную клиническую эффективность, применение НПВП имеет свои ограничения. Это связано с тем, что даже кратковременный прием этих препаратов в небольших дозах может приводить к развитию побочных эффектов, которые в целом встречаются примерно в 25% случаев, а у 5% больных могут представлять серьезную угрозу для жизни [2]. Особенно высок риск побочных эффектов у лиц пожилого и стар-

Риск поражения ЖКТ на фоне лечения НПВП и соотношение концентрации препаратов, необходимых для 50% ингибции (IC<sub>50</sub>) ЦОГ-2 и ЦОГ-1

Препарат	Значения относительно риска				Соотношение ЦОГ-2/ЦОГ-1 (IC50)				
	McGriffin и соавт.	J. R. Laporte и соавт.	D. Henry и соавт.	R. Savage и соавт.	M. Langman и соавт.	L. Garcia и соавт.	J. Mitchell и соавт.	G. Engelhardt и соавт.	O. Laneuville и соавт.
Ибупрофен	2,3	-	-	1,2	2,1	2,9	15	-	3,1
Диклофенак			7,9	3	3,7	3,9	0,7	2,2	7,6
Напроксен	4,3	6,5	5,3	3,6	6,5	3,1	0,6	-	5,9
Индометацин	3,8	4,9	2,4	7,3	5,9	6,3	60	30	>74
Пироксикам	6,4	19,1	3,7	6,3	7,7	18	250	33	>28

ческого возраста, которые составляют более 60% потребителей НПВП. Одной из важнейших проблем, связанных с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов, является их повреждающее действие на желудочно-кишечный тракт, которое иногда приводит к тяжелым осложнениям. НПВП могут поражать любой отдел пищеварительного тракта – от пищевода до прямой кишки. Спектр поражения пищевода включает эзофагит, язвы и формирование стриктур. Возможно отрицательное воздействие на тонкую кишку, которое проявляется эрозиями, язвами, сужением просвета кишки и (редко) своеобразной энтеропатией с синдромом мальабсорбции.

Известны случаи, когда НПВП расценивали в качестве провоцирующего фактора, предшествующего развитию неспецифического язвенного колита или эозинофильного колита. Описано возникновение ректальных язв и стриктуры при ведении этих препаратов в виде свечей.

Гастроэнтерологические побочные эффекты НПВП условно подразделяются на несколько основных категорий [6, 7]:

1. Симптоматические (диспепсия): тошнота, рвота, диарея, запоры, изжога, боли в эпигастриальной области.

2. НПВП-гастропатия (NSAID-induced gastropathy): субэпителиальные геморрагии, эрозии и язвы желудка, реже – двенадцатиперстной кишки, выявля-

емые при эндоскопическом исследовании, и желудочно-кишечные кровотечения.

3. Энтеропатия и воспаление кишечника.

Энтеропатия является частым и серьезным осложнением, возникающим на фоне приема НПВП. Ее основными клиническими проявлениями являются хроническая железодефицитная анемия и гипоальбуминемия. НПВП-индуцированная энтеропатия может приводить к развитию профузных кишечных кровотечений, перфорации ТК, формированию клапаноподобных стриктур и развитию сепсиса. Кроме того, длительный прием НПВП вызывает колонопатию.

Симптоматические побочные эффекты наблюдаются у 30-40% больных, чаще при длительном приеме НПВП, и в 5-15% случаев могут являться причиной прерывания лечения уже в течение первых 6 мес. терапии. Однако наличие диспепсии плохо коррелирует с эрозивно-язвенными изменениями слизистой ЖКТ, по данным эндоскопического исследования. Установлено, что примерно у 40% больных с эрозивным гастритом отсутствуют какие-либо симптомы диспепсии, а у 50% больных с диспепсией при эндоскопии не обнаруживаются патологических изменений. Поэтому особое клиническое значение имеют определенные эндоскопические проявления НПВП-гастропатии (множественные эрозии, геморрагии, язвенные дефекты), по-

скольку их развитие может приводить к тяжелым потенциально смертельным осложнениям, таким как перфоративные язвы и желудочные кровотечения.

Хотя в общей популяции абсолютный риск этих тяжелых осложнений не столь велик и составляет 1 – 2% у пациентов, получающих НПВП в течение менее 3 мес., и 2 – 5% у пациентов, леченных НПВП в течение 1 года и более, широкое применение НПВП ставит НПВП-гастропатию в число актуальных проблем современной медицины. Действительно, согласно анализу, проведенному Комитетом по контролю за лекарственными препаратами (FDA), ежегодно поражение ЖКТ, связанное с приемом НПВП, является причиной

100 000 – 200 000 госпитализаций и 10 000 – 20 000 смертельных исходов [8]. При этом у больных с ревматическими заболеваниями осложнения со стороны ЖКТ встречаются чаще, чем в общей популяции, примерно у 10% (или 2–4% пациентов в год), леченных высокими (противовоспалительными) дозами НПВП и имеющих соответствующие факторы риска. В целом у больных с ревматическими заболеваниями, принимающих НПВП, абсолютный риск гастроэнтерологических осложнений увеличивается в 7 раз, потребность в стационарном лечении – в 6 раз, а смертность в 2 раза выше, чем в популяции (J. Fries, 1991). В США только у больных ревматоидным артритом

Табл. 3

Заживление (в %) эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных НПВП, через 8 нед лечения (результаты исследования OMNIUM; по С. Hawkey и соавт., 1998)

Препарат	Заживление эрозивно-язвенных поражений		
	язва желудка	язва двенадцатиперстной кишки	эрозии
Омепразол 20 мг	87	93	77
Омепразол 40 мг	80	89	79
Мизопростол 800 мкг	73	77	87

серьезные желудочно-кишечные побочные эффекты, связанные с приемом НПВП, ежегодно приводят к 20 000 госпитализаций и 2 000 смертельных исходов. Поэтому в последние годы особое внимание привлечено к проблеме безопасного применения этих препаратов.

Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки (сопровождающиеся диспепсией или бессимптомные) обнаруживаются при эндоскопическом исследовании практически у 40% больных, длительно принимающих НПВП. По данным А.Е. Каратеева, В.А. Насоновой (2000), частота выявления эрозивно-язвенных изменений у больных, наблюдавшихся в клинике Института ревматологии РАМН и принимавших НПВП на момент проведения гастроскопии, составила 33,8%.

В США смертность от осложнений терапии НПВП значительно выше, чем от бронхиальной астмы или миеломной болезни и увеличивается с возрастом. В России были проанализированы 989 случаев острых желудочно-кишечных кровотечений; 34,9% из них оказались связанными с приемом НПВП [5].

По данным метаанализа S. Gabriel и соавт. (1991), прием НПВП в 2,7 раза увеличивает риск возникновения серьезного гастроэнтерологического ослож-

нения, которое является причиной госпитализации в стационар. По данным М. Langman и соавт. (1994), НПВП и аспирин увеличивают риск язвенного кровотечения в 3,5 и 3,1 раза соответственно. Т. MacDonald и соавт. (1997) на основании результатов когортного исследования продолжительностью 3 года, включавшего 126 000 больных, пришли к заключению, что НПВП увеличивают риск серьезного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в 3,9 раза, а если учитывать только кровотечение и перфорацию — в 8(!) раз.

## Факторы риска НПВП-гастропатии

Более высокому риску развития осложнений от приема НПВП подвержены больные старшего возраста (старше 65 лет); имеющие язвенную болезнь в анамнезе; с сопутствующими заболеваниями, особенно сердечно-сосудистой системы. F. Silverstein и соавт. (1995) при полугодовом наблюдении за больными, постоянно принимающими НПВП, обнаружили, что при отсутствии перечисленных факторов риска серьезные явления НПВП-гастропатии развиваются только у 0,4%, в то время как при наличии всех факторов — у 9%. В числе прочих факторов риска повышенной «токсичности» лекарственных препа-

ратов этой группы называют их прием в высоких дозах или прием нескольких НПВП, прием НПВП вместе с кортикостероидами, ацетилсалициловой кислотой или варфарином. Предполагается, что у разных противовоспалительных препаратов разный «повреждающий» потенциал. Однако, по данным А.Е. Каратеевой, В.А. Насоновой (2000), при использовании НПВП в дозах ниже и выше среднетерапевтических частота развития язв и эрозий статистически достоверно не различалась. Кроме того, в этом российском исследовании было показано, что совместный прием НПВП и кортикостероидов не только не повышал, но даже снижал риск развития эрозивно-язвенных поражений. Исследования 80–90-х годов позволили охарактеризовать основные особенности НПВП-индуцированных гастропатий: преимущественную локализацию изменений в антральном отделе желудка и умеренно выраженную субъективную симптоматику (зачастую — ее полное отсутствие, т.н. «немые» язвы). Среди многочисленных эпидемиологических работ, посвященных НПВП-индуцированным гастропатиям, следует выделить классическое исследование группы доктора J.T. Fries из США, основанное на многолетнем анализе базы данных ARAMIS, которые позволили выделить важнейшие факторы риска развития данной патологии (Табл.1).

Один из важных факторов риска, поддающихся контролю, связан с фармакологическими свойствами самих НПВП. Установлено, что прием пироксикама связан с наибольшим, а прием ибупрофена (<1200 мг/сут) — с наименьшим относительным риском развития НПВП-гастропатии [10]. При этом лечение ибупрофеном в высоких дозах ассоциировалось с таким же относительным риском этого осложнения, как и другими производными пропионо-

Табл. 4

Заживление (в %) эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных НПВП, через 8 нед лечения (результаты исследования ASTRONAUT; по N. Yeomans и соавт., 1998)

Препарат	Заживление эрозивно-язвенных поражений		
	язва желудка	язва двенадцатиперстной кишки	эрозии
Омепразол 20 мг	84	92	89
Омепразол 40 мг	87	88	86
Ранитидин 300 мг	64	81	77

Эти данные позволяют сделать несколько важных выводов. Во-первых, прием низких (анальгетических) доз НПВП, особенно производных пропионовой кислоты, связан с меньшим риском НПВП-гастропатии. Во-вторых, все современные НПВП вызывают развитие гастроэнтерологических осложнений примерно с одинаковой частотой, если применяются в эквивалентных противовоспалительных дозах. В-третьих, риск НПВП-гастропатии особенно высок при приеме пролонгированных препаратов и тех из них, которые имеют энтеропеченочную рециркуляцию.

В середине 90-х годов было окончательно документально подтверждено положение о различной ulcerогенности различных классов НПВП. В 1996 г. в *BMJ* вышла знаменитая статья D. Henry и соавторов, представляющая собой мета-анализ данных крупнейших исследований переносимости НПВП. В этой работе была представлена градация наиболее известных препаратов в зависимости от гастродуоденальной токсичности, причем минимальная (I) была признана за низкими дозами ибупрофена, максимальная – за азапропазоном, толметином и кетопрофеном; АСК же и индометацин занимали средние позиции. Эрозивно-язвенные поражения желудка встречаются и при парентеральном применении

НПВП, и при их применении в свечах, что подтверждает угнетение выработки простагландинов и в этих случаях. Особенно важное значение с точки зрения склонности НПВП вызывать поражение ЖКТ имеет их селективность в отношении изоформ ЦОГ. Именно блокада ЦОГ–2 определяет терапевтический эффект НПВП, а токсичность НПВП в основном связана с соотношением ЦОГ–2/ЦОГ–1 ингибирующей способности. Это дало возможность объяснить феномен различной ulcerогенности НПВП. Наиболее токсичными оказались препараты, способные уже в малой концентрации блокировать ЦОГ–1 (например, кетопрофен и индометацин), т.е. иметь высокое соотношение ЦОГ–2/ЦОГ–1 ингибирующей способности. Напротив, препараты, у которых соотношение ингибирующей активности оказывалось низким (ибупрофен, диклофенак натрия), показывали относительно меньшую ulcerогенность. Открытие ЦОГ–2 позволило создать новый класс НПВП – селективные ЦОГ–2 ингибиторы (нимесулид и этодолак). Первым из новых селективных ЦОГ–2 ингибиторов стал мелоксикам. Нимесулид, весьма популярный в Украине, используется уже более 15 лет в 50-ти странах мира. Затем была создана группа коксибов (целекоксиб, рофекоксиб, этерококсиб, вальдекоксиб, лумеро-

коксиб), обладающих настолько высокой селективностью, что в течение нескольких лет в медицинской литературе для обозначения этой группы лекарств обсуждался термин «специфические ЦОГ–2 ингибиторы». Огромные по своим масштабам, многоцентровые контролируемые исследования, включавшие десятки тысяч пациентов (MELISSA, CLASS, VIGOR и др.), показали, что селективные ЦОГ–2 ингибиторы обладают хорошим обезболивающим и противовоспалительным эффектом, сопоставимым с «классическими» препаратами, однако значительно реже вызывают серьезные гастродуоденальные осложнения – возникновение язв, кровотечения и перфорации. Эти препараты существенно безопаснее классических НПВП в плане развития патологии тонкого кишечника (НПВП–индуцированная энтеропатия).

В последние годы было проведено сравнительное исследование влияния целекоксиба и напроксена на слизистую ТК с использованием последнего достижения эндоскопической техники – капсульной эндоскопии. Данные этого исследования убедительно показали, что целекоксиб значительно реже вызывает повреждение слизистой ТК по сравнению с напроксеном. Интересно, что согласно протоколу исследования напроксен назначался в сочетании с омепразолом, и поэтому частота развития патологии верхних отделов ЖКТ в исследуемых группах достоверно не различалась.

Вместе с тем данные последних лет свидетельствуют о том, что проблема НПВП–индуцированных гастропатий еще далека от своего решения. Оказалось, что использование селективных ЦОГ–2 ингибиторов не устраняет полностью возможность развития опасных осложнений, особенно в группах больных, имеющих серьезные факторы риска развития. Так, серьезное и объемное исследование частоты ЖКК у



Табл. 5

Профилактика эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных НПВП, через 6 мес. лечения (результаты исследования OMNIUM; по C.Hawkey и соавт., 1998)

Препарат	Удалось поддержать ремиссию на фоне приема НПВП (% больных)
Омепразол 20 мг	61
Мизопростол 400 мкг	48
Плацебо	27

Табл. 6

Профилактика эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных НПВП, через 6 мес. лечения (результаты исследования ASTRONAUT; по N. Yeomans и соавт., 1998)

Препарат	Удалось поддержать ремиссию на фоне приема НПВП (% больных)
Омепразол 20 мг	72
Ранитидин 300 мкг	59

больных, принимающих различные НПВП, проведенное в Канаде, показало, что относительный риск развития этого опасного осложнения у пациентов, принимающих рофекоксиб ( $n=14583$ ), оказался почти в 2 раза выше (1,9), чем у лиц, не получавших НПВП. Совместный прием селективных ЦОГ-2 ингибиторов и низких, антиагрегантных доз АСК (такая комбинация оправдана для снижения риска развития сердечно-сосудистых катастроф вследствие тромбозов), существенно повышает частоту серьезных гастроуденальных осложнений и фактически отменяет преимущества этого класса препаратов. В исследовании CLASS было показано, что частота развития ЖКК и перфораций язв у больных, принимавших целекоксиб вместе с антиагрегантными дозами АСК, и у пациентов, получавших «классические» НПВП (ибупрофен и диклофенак), практически не различалась – 2,01 и 2,12% соответственно. Чрезвычайно важные данные были получены группой доктора F. Chan из Гонконга (2002 г.). Была оценена частота рецидивов ЖКК у пациентов

( $n=287$ ), имевших в анамнезе подобное осложнение и получавших целекоксиб 400 мг/сутки или диклофенак натрия 150 мг/сутки в комбинации с омепразолом 20 мг/сутки. Частота ЖКК через 6 месяцев достоверно не различалась, составив 4,9% и 6,4% соответственно. Последующая фармакоэкономическая оценка результатов данного исследования (работа была опубликована в 2003 г.) показала, что суммарная стоимость терапии целекоксибом, с учетом оплаты лечения эпизодов ЖКК, была лишь на 10% ниже, чем стоимость терапии диклофенаком и омепразолом. Интересным представляется тот факт, что стоимость лечения ЖКК, возникших на фоне приема целекоксиба, значительно и достоверно превосходила стоимость лечения подобного осложнения в группе больных, получавших препараты сравнения. Это исследование поднимает очень важную проблему фармакоэкономического обоснования применения различных НПВП. Вероятно, именно данный вопрос будет занимать исследователей проблемы НПВП-индуцированных гастропатий в ближай-

шие годы. Весьма продуктивным будет выделение групп высокого и низкого риска развития гастропатий с последующим использованием индивидуальных схем профилактики и лечения развившихся осложнений.

## Патогенез НПВП-гастропатий

Как известно, гастродуodenальные пептические язвы развиваются при дисбалансе факторов агрессии, к которым относятся соляная кислота и пепсин, и факторов защиты. Более чем в 70% случаев таким язвам сопутствует инфекция *Helicobacter pylori* или применение НПВП, которые разрушают факторы защиты слизистой оболочки, в связи с чем, факторы агрессии начинают доминировать.

Поворотным моментом в изучении НПВП-ассоциированной патологии ЖКТ стало открытие J. Vane в 1971 г. механизма действия этих препаратов. Основной механизм лечебного действия НПВП связан с прерыванием циклооксигеназного (ЦОГ) пути метаболизма арахидоновой кислоты, в результате чего подавляется синтез простагландинов - важнейших продуктов воспаления. В настоящее время открыты и изучены две формы ЦОГ: структурная (ЦОГ-1) и индуцированная (ЦОГ-2). ЦОГ-1 отвечает за защитные свойства слизистой ЖКТ, а ЦОГ-2 участвует в образовании простагландинов в очаге воспаления [1, 3]. Причем НПВП подавляют продукцию простагландинов не только в очагах воспаления, но и на системном уровне, поэтому развитие гастропатий является запрограммированным фармакологическим эффектом этих препаратов [4].

Как известно, подавление синтеза простагландинов слизистой ЖКТ вызывает уменьшение секреции слизистого геля, снижение секреции бикарбонатов, ухудшение кровотока слизистой же-

## История изучения НПВП–индуцированных гастропатий

№	Год	Событие
1.	1876 г.	Начало использования салицилатов при остром ревматизме. Первое сообщение о нежелательных эффектах, связанных с ЖКТ.
2.	1876–98 гг.	Широкое использование салицилатов в клинической практике. Появление антипирина. Определена связь между приемом салицилатов и развитием тяжелых гастродуоденальных осложнений.
3.	1898 г.	Осуществлен синтез ацетилсалициловой кислоты.
4.	1934 г.	Первое описание эндоскопической картины НПВП–индуцированных гастропатий («аспириновые» эрозии).
5.	1971 г.	Открытие основного механизма действия НПВП (блокада ЦОГ). Определено основное звено патогенеза НПВП–индуцированных гастропатий.
6.	Конец 70–х – начало 80–х годов XX в.	Начало использования H <sub>2</sub> –гистаминоблокаторов при НПВП–индуцированных гастропатиях.
7.	Конец 80–х годов	Появление мизопростол и ИПП и начало их использования при НПВП–индуцированных гастропатиях.
8.	Конец 80–х годов – начало 90–х годов XX в.	Основные эпидемиологические исследования НПВП–индуцированных гастропатий. Выделение факторов риска.
9.	1989 г.	Открытие изомеров ЦОГ.
10.	90–е годы XX в.	Создание селективных ЦОГ–2 ингибиторов. Сравнительные исследования лечебного и профилактического эффекта H <sub>2</sub> –гистаминоблокаторов, мизопростол и ИПП при НПВП–индуцированных гастропатиях. Дискуссия о роли H. pylori в патогенезе НПВП–индуцированных гастропатий. Клинические исследования эффективности и гастродуоденальной переносимости ЦОГ–2 ингибиторов.
11.	Конец 90–х годов XX в. – начало XXI в.	Разработка четких рекомендаций по применению селективных ЦОГ–2 ингибиторов. Изучение безопасности использования селективных ЦОГ–2 ингибиторов в группах высокого риска развития гастродуоденальных осложнений. Начало использования капсульной эндоскопии для диагностики НПВП–индуцированной энтеропатии.

лудка, в результате чего происходит нарушение защитных и репаративных функций ее клеток, а это ведет к образованию эрозий и язв.

В результате экскреции желчью кислотных печеночных метаболитов НПВП с последующим дуоденогастральным рефлюксом развивается местное повреждение [6]. Однако в повреждении слизистой играет роль не только местное действие НПВП, что подтверждается образованием гастродуоденальных язв при применении парентеральных и ректальных форм НПВП.

Теперь, когда было определено основное звено патогенеза НПВП–индуцированных гастропатий (блокада ЦОГ) и снижения

локального синтеза простагландинов, являющихся центральным регулятором цитопротективных механизмов слизистой оболочки ЖКТ), появилась возможность разработки методик ее специфического лечения и профилактики.

#### Тактика лечения НПВП

В начале лечения (особенно у больных с факторами риска побочных эффектов) следует назначать менее токсичные НПВП с коротким периодом полужизни, к которым относятся производные пропионовой кислоты (ибупрофен), диклофенак и особенно селективные ингибиторы ЦОГ–2. Дозу НПВП необходимо увеличивать постепенно, оценивать эффект в течение 5–10 дней и лишь при его отсутствии использовать

более токсичный НПВП. При наличии факторов риска и развитии диспепсических симптомов показано проведение эндоскопического исследования. При обнаружении признаков НПВП–гастропатии необходимо решить вопрос о возможности отказаться от приема НПВП. Отмена препаратов, хотя и не приводит к излечиванию НПВП–гастропатии, но позволяет купировать симптоматические побочные эффекты, повышает эффективность противоязвенной терапии и снижает риск рецидивирования язвенно–эрозивного процесса в ЖКТ. При невозможности прервать лечение следует максимально уменьшить среднюю суточную дозу этих препаратов. В ряде случаев это достигается при

Табл. 8

Показания к эрадикации *H. pylori*

Показания (при наличии <i>H. pylori</i> )	Научная доказательность*
Поражения гастродуоденальной слизистой оболочки, обусловленные приемом НПВП	
Эрадикация <i>H. pylori</i> :	
- снижает частоту язв, если проводится до начала курса НПВП	2
- сама по себе не является достаточной для предотвращения повторных язвенных кровотечений при приеме НПВП	2
- не ускоряет заживление дуоденальных и желудочных язв у больных, получающих антисекреторную терапию на фоне приема НПВП	1
<i>H. pylori</i> и НПВП/аспирин являются независимыми факторами риска ulcerации	2
Примечание. * - Данные рекомендации по доказательности соотнесены с пятью уровнями: 1 - хорошо организованные исследования с правильным контролем; 2 - хорошо организованные когортные исследования или исследования случай-контроль, исследования с незначительными недоработками, исследования с убедительными, но непрямыми доказательствами; 3 - исследования, основанные на единичных наблюдениях, исследования с серьезными недостатками, исследования с непрямыми доказательствами; 4 - клинический опыт; 5 - недостаток доказательств для формирования определенного мнения.	

использовании простых анальгетиков (парацетамол), а при ревматоидном артрите - назначением низких доз ГК. Необходимо помнить о том, что альтернативные пути введения НПВП (парентеральный, ректальный) не предохраняют больных от возможности развития гастроэнтерологических побочных эффектов. Следует подчеркнуть, что монотерапия невоспалительными антацидами (маалокс, алмагель) и сукральфатом (препарат, обладающий пленкообразующими, антипепсическими и цитопротективными свойствами), хотя и может быть использована для купирования симптомов диспепсии, неэффективна как в отношении лечения, так и профилактики НПВП-гастропатии. Наиболее эффективными препа-

ратами являются мизопростол (200 мкг 2 – 3 раза в сутки) и омепразол (20 – 40 мг/сут).

## Профилактика и лечение НПВП - гастропатий

В середине 80-х годов прошлого века был синтезирован мизопростол – синтетический аналог простагландина E, являющийся специфическим антагонистом негативного влияния НПВП на слизистую ЖКТ. Проведенные в 87–88 гг. контролируемые клинические испытания показали высокую эффективность мизоprostола при лечении НПВП-индуцированных гастропатий.

Особое значение имело исследование MUCOSA (F. Silverstain

и соавт., 1995), результаты которого показали, что мизопростол предотвращает серьезные гастроинтестинальные проблемы, связанные с НПВП – перфорацию язвы, кровотечение, сужение выходного отдела желудка. У больных ревматоидным артритом на фоне приема НПВП в течение 6 мес. наблюдения удалось продемонстрировать снижение частоты этих осложнений на 40% при приеме мизоprostола. Поэтому мизопростол рассматривается как препарат первой линии для первичной профилактики осложненной НПВП-гастропатии, особенно при наличии факторов риска, а в США и Канаде мизопростол считается препаратом первой линии как для лечения, так и профилактики НПВП-индуцированных гастропатий. На основе мизоprostола были созданы комбинированные лекарственные средства, содержащие НПВП, например, Артротек, содержащий 50 мг диклофенака натрия и 200 мкг мизоprostола. К сожалению, мизопростол имеет ряд существенных недостатков, в первую очередь, нежелательных эффектов, связанных с его системным действием (прежде всего – диспепсии и диареи). Достаточно высокая стоимость препарата, нежелательные эффекты и неудобная схема применения ограничили его распространение в нашей стране, а внедрение в клиническую практику селективных ЦОГ-2 ингибиторов существенно снизило значение Артротека.

Параллельно с мизопростолом для лечения и профилактики НПВП-индуцированных гастропатий стали использовать новые противоязвенные средства. После открытия Black J. в 1976 г. блокаторов  $H_2$  –гистаминорецепторов в лечении язвенной болезни произошла настоящая революция. Вполне естественно было использовать  $H_2$  –блокаторы – сначала циметидин, а затем более эффективный и обладавший значительно лучшей переносимостью рани-



тидин — при НПВП-индуцированных гастропатиях. Классические многоцентровые контролируемые двойные слепые исследования Lancaster-Smith M. (1991) и Tildesley G. (1993) показали, что Н2-блокаторы (ранитидин) эффективны при НПВП-индуцированных гастропатиях лишь в тех случаях, если язвы локализовались в ДПК. При язвах желудка (а такая локализация патологии типична именно для НПВП-индуцированных гастропатий) эффективность ранитидина не превышала эффективности плацебо. Наиболее мощный препарат из данной группы — фамотидин — оказался при НПВП-индуцированных гастропатиях более эффективным, чем ранитидин. Большое многоцентровое исследование, проведенное в Европе, показало, что этот представитель

Н2-блокаторов все же может рассматриваться, как действенное средство для профилактики НПВП-индуцированных язв и эрозий (Taha A. et al., 1998). Однако профилактический эффект фамотидина был значимым лишь при использовании его в дозе, равной лечебной — 40 мг/сутки, в то время как обычная профилактическая доза — 20 мг/сутки не превосходила по эффективности плацебо.

Тем не менее, возможности антисекреторной терапии вовсе не были исчерпаны. В 1987 г. в странах Европы появился новейший и наиболее мощный антисекреторный препарат — первый ингибитор протонной помпы (ИПП) омепразол. Омепразол оказался самым эффективным из всех противоязвенных препаратов. ИПП быстро заняли ведущее место в терапии кислотозависимых заболеваний и стали одним из центральных компонентов многих режимов антигеликобактерной терапии. Принципиально важно, что эти лекарства имеют удобную схему применения и хорошо переносятся. Их длительный (и даже сверхдлительный, многолетний!) непрерывный

прием не сопровождается развитием серьезных нежелательных эффектов. По своему лечебному действию ИПП превосходят Н2-блокаторы (ASTRONAUT), (табл. 4,6). Классическое исследование OMNIUM (омепразол vs. мизопростол) показало, что омепразол в целом столь же эффективен для лечения и профилактики НПВП-индуцированных гастропатий, как и мизопростол, используемый в стандартной дозировке (800 мг/сутки на 4 приема для лечения и 400 мг на 2 приема для профилактики). При этом омепразол лучше купирует диспепсические явления и значительно реже вызывает побочные эффекты (табл. 3,5).

В настоящее время для предотвращения и лечения НПВП-индуцированных гастропатий применяются три группы препаратов: блокаторы Н2-рецепторов второго (ранитидин) и третьего (фамотидин) поколений (1-я группа); блокаторы Н<sup>+</sup>, К<sup>+</sup>-АТФазы (омепразол и др.; 2-я группа); синтетический аналог простагландинов Е1 мизопростол (3-я группа).

Обоснованием для назначения препаратов, блокирующих выработку соляной кислоты (1 и 2-я группы), является, во-первых, снижение обратной диффузии Н<sup>+</sup> и их повреждающего действия на слизистую оболочку, во-вторых, снижение активности пепсина или его инактивация при повышении интрагастрального рН до 4,0 и выше, что приводит к снижению агрессивного действия желудочного сока. В-третьих, при высоком внутрижелудочном рН резко уменьшается диффузия НПВП в слизистую оболочку, а, следовательно, и их повреждающее действие.

Таким образом, длительная супрессия кислотной продукции желудка с поддержанием интрагастрального рН выше 4,0 и, особенно на уровне 6,0 является одной из главных задач при лечении НПВП-индуцированных гастропатий.

патий.

Однако в последние годы стали накапливаться сведения, что ИПП при НПВП-индуцированных гастропатиях не всегда производят ожидаемый эффект. Их лечебное и профилактическое действие в значительной степени может зависеть от различных эндо- и экзогенных факторов, и, прежде всего, от инфицированности слизистой Н. pylori. В подтверждение этого можно привести результаты одного из последних исследований профилактического эффекта ИПП (лансопразол) и мизопростол при НПВП-индуцированных гастропатиях, проведенного в США (Graham D. и сотр., 2002 г.). В исследование были включены 537 больных, имевших в анамнезе эндоскопически выявленные язвы желудка и длительно принимавших НПВП. Критерием включения являлось отсутствие Н. pylori. Частота рецидивов оценивалась через 3 месяца. Результаты исследования показали, что у данного контингента больных ИПП (как профилактическое средство) оказались достоверно менее эффективными, чем гастропротектор мизопростол.

На фоне определенных проблем, связанных с использованием ИПП при НПВП-индуцированных гастропатиях, в последнее время вновь отмечается повышение интереса к использованию при этой патологии гастропротекторов. Весьма перспективным представляется, в частности, использование для лечения и кратковременной профилактики НПВП-индуцированных гастропатий давно и хорошо известного широкой массе врачей препарата — коллоидного субцитрата висмута, как монотерапии или при комплексном лечении, в комбинации с ИПП. Контролируемое исследование (n=45), проведенное в Институте ревматологии в 2003 г., показало существенное превосходство субцитрата висмута, используемого в качестве монотера-

пии, по сравнению с ранитидином, при 4–х недельной курсовой терапии НПВП–индуцированных язв и множественных эрозий. При этом эффективность препарата не зависела от наличия *H. pylori* и не увеличивалась при дополнительном назначении антигеликобактерных антибиотиков. Этот факт представляется весьма важным, поскольку служит доказательством собственно гастропротективного действия, не зависящего от влияния на *H. pylori*. Почти десять лет – с начала 90–х годов, между крупнейшими представителями медицинской науки идет дискуссия о значении инфекции *H. pylori*, которая является основным этиологическим фактором развития *H. pylori* – ассоциированной язвенной болезни, в патогенезе НПВП–индуцированных гастропатий. Данные по этой проблеме весьма противоречивы и многочисленны. Наиболее важным заключением, касающимся взаимодействия *H. pylori* и НПВП, является положение Маастрихтского соглашения–2000, в котором запротоколированы основные показания к проведению антигеликобактерной терапии. В них указано, что *H. pylori* и НПВП являются независимыми этиологическими факторами развития пептического изъязвления.

Нужно ли проводить эрадикацию инфекции *H. pylori* для лечения и профилактики НПВП–гастропатии?

Мнения различных исследователей по этому вопросу противоречивы. D. Graham (2000) отвечает на этот вопрос однозначно утвердительно. С. Hawkey (2000) придерживается противоположного мнения. Он высказывает оригинальную концепцию о том, что язвы, возникающие у больных, принимающих НПВП и инфицированных *H. pylori*, являются особой группой и подчиняются другим закономерностям, чем язвы, индуцированные НПВП у больных без инфекции, или “чистые” хеликобактерные язвы.

Ниже приведен фрагмент резюме итогового документа конференции, которая называет НПВП–гастропатию в группе желательных показаний для эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. Из резюме итогового доклада согласительной конференции по проблемам диагностики и лечения инфекции *H. pylori* Маастрихт (21–22 сентября 2000 г.): показания к эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, отвечающие уровню «целесообразности» лечения [2].

В Европейском исследовании HELP NSAID [8], в котором дана оценка эффективности эрадикации *H. pylori* как метода предупреждения рецидива НПВП–индуцированных язв и эрозий желудочно-кишечного тракта, было показано, что частота рецидивов язв и эрозий у больных после курса антигеликобактерной терапии оказалась не ниже при продолжении приема НПВП, чем у больных, получавших только базовое противовоспалительное лечение (омепразол).

Рекомендации Маастрихтского консенсуса–3, 2005 по лечению пациентов, принимающих НПВП, обобщили опыт за последние пять лет и продемонстрировали преемственность предыдущему соглашению.

Рекомендации Маастрихтского консенсуса–3, 2005 по лечению пациентов, принимающих НПВП

- Эрадикация *H. pylori* показана лицам длительно применяющих НПВП, но она недостаточна для полного предотвращения НПВП–индуцированных язв.

- Пациенты, получающие НПВП, должны быть исследованы на *H. pylori*, и при положительном результате должны получать эрадикационную терапию для предотвращения пептической язвы или кровотечения.

- Пациенты, длительно получающие ацетилсалициловую кислоту, с кровотечением в анамнезе, должны быть исследованы на

*H. pylori* и, при положительном результате, им необходимо провести эрадикационную терапию.

- У пациентов, длительно принимающих НПВП с язвенным кровотечением или язвой, поддерживающая терапия ИПП превосходит результаты эрадикации *H. pylori* в предотвращении рецидива язвы или кровотечения.

В Украине значительная часть населения инфицирована *H. pylori*, а подходы к лечению и профилактике НПВП–индуцированных гастропатий до сих пор не систематизированы.

## Литература

1. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Проблема НПВП–индуцированных гастропатий: прошлое и настоящее. БОП; Т. 1, №6. - 2004.
2. Paulus HE. FDA Arthritis Advisory Committee meeting: postmarketing surveillance of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1985;28: 1168–9.
3. Earnest DL. *Sem Arth Rheum* 1990; 19(suppl 2): 6–10.
4. Насонова В.А. Гастропатии, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. // *Российский журнал гастроэнтерологии и гепатологии*. 1994. – Т. 3. – № 1. – С. 7–10.
5. Шостак Н.А., Рябкова А.А., Савельев В.С., Мазурова Л.П. Желудочно-кишечные кровотечения как осложнения гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Тер. архив*, 2003, 75 (5). – С. 70–73.
6. Lanza FL. Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin, and other nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Am J Med* 1984; 77: 19–24.
7. Konturec SJ, Kwiecien N, Oblubowicz W, Kopp B, Oleksy J. Double blind controlled study on the effect of sucralfate on gastric prostaglandin formation and microbleeding in normal and aspirin treated men. *Gut* 1986; 27: 1450–6.
8. Gracham DY, Smith JL, Holmes GI, Davies RO. Nonsteroidal anti-inflammatory effect of sulindac sulfoxide and sulfide on gastric mucosa. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:65–70.

9. Berkowitz JM, Rogenes pr, Sharp JT, Warner CW. Ranitidine protects against gastroduodenal mucosal damage associated with chronic aspirin therapy. *Arch Intern Med* 1987; 147:2137-9.
10. Griffin MR, Ray WA et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons. *Ann Intern Med* 1988; 109:359-63.
11. Gracham DY, Agrawal NM, Roth S. *Lancet* 1988; 2: 1318-23.
12. Gracham DY, Smith JL. Aspirin and the stomach. *Ann Intern Med* 1986; 104:390-8.
13. Eastwood GL, Quimby GE. Effect of chronic aspirin ingestion on epithelial proliferation in rat fundus, antrum, and duodenum. *Gastroenterology* 1982; 82:852-6.
14. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М. М-Суму. 1996; 345.
15. Brooks P.M. Treatment of rheumatoid arthritis: from symptomatic relief to potential cure. *Br. J. Rheumatol.* 1998; 37: 1265-71.
16. Vane J. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature (New Biol.)* 1971; 231: 232-5.
17. Vane J. Towards a better aspirin. *Nature* 1994; 367: 215-6.
18. Vane J.R., Botting R.M. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs: an overview. In: *Selective COX-2 inhibitors. Pharmacology, clinical effects and therapeutic potential.* Ed. J. Vane, J. Botting. Kluwer Academic Publisher, 1997; 1-17.
19. Насонова В.А. Гастропатии, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии.* 1994; 1: 7-10.
20. Lichtenstein D.R., Syngal S., Wolfe M.M. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract: the double-edged sword. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 5-18.
21. Fries J.F., Williams C.A., Bloch D.A., Michel B.A. Nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk models. *Am.J.Med.* 1991; 91: 212-22.
22. Henry D., Lim LL-Y., Garcia-Rodriguez L.A. et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroid anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *Br.Med.J.* 1996; 312: 1563-6.
23. Насонов Е.Л., Тов Н.В., Насонова В.А. Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертензия. *Клин. медицина* 1999 (принята к печати).
24. Fierro-Carrion G., Ram C.V. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and blood pressure. *Amer.J.Cardiol.* 1997; 80: 775-6.
25. Насонов Е.Л., Цветкова Е.С., Балабанова Р.М. и др. Новые аспекты противовоспалительной терапии ревматических заболеваний: теоретические предпосылки и клиническое применение мелоксикама. *Клин. медицина* 1996; 4: 4-8.
26. Насонов Е.Л., Цветкова Е.С., Тов Н.Л. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: новые перспективы лечения заболеваний человека. *Терапевт. архив* 1998; 5: 8-14.
27. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX-2) inhibitors, meloxicam, compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX-inhibiting therapies (Select) trial in osteoarthritis. *Br. J. Rheumatol.* 1998; 37: 946-51.
28. Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis. *Br. J. Rheumatol.* 1998; 37: 037-945.
29. Насонов Е.Л. Перспективы применения нового нестероидного противовоспалительного препарата нимесулид. *Клин. фармакол. терапия* 1999; 8(1):65-69.
30. Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы циклооксигеназы 2 и воспаления: перспективы применения препарата целебрекс. *Российская ревматология* 1999; 4: 2-13.

## **Гастропатії, пов'язані з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів: патогенез, клініка, лікування**

**І.Л. Кляритська, Халед А.М. Абугазле, О.М. Крючкова**

У статті представлена історія питання, огляд і результати багатоцентрових досліджень з епідеміології, факторів ризику, профілактики та лікуванню НПЗП-гастропатій. Представлена характеристика і токсичність препаратів цього класу та протоколи ведення таких пацієнтів з метою максимально уникнути побічних ефектів та ускладнень в результаті прийому НПЗП.

## **Nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy: pathogenesis, course of disease, and treatment.**

**I.L. Klyaritskaya, Khaled A.M. Abugazleh, O.N. Kryuchkova**

The article regards history, review and results of multicenter trials of epidemiology, risk factors, prophylaxis and management of NSAID-induced gastropathy. These drugs, their toxicity and management protocols have been characterized, with the purpose of to avoid of the side effects and complications as a NSAID taken result.