

Слово гастроэнтерологу:

— Юрий Миронович, на сегодняшний день НПВП-гастропатии несомненно являются основной причиной образования Нр-негативных язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и наиболее частым осложнением фармакотерапии, с которым приходится сталкиваться в своей практике врачу-гастроэнтерологу. У каких категорий пациентов риск развития гастроинтестинальных осложнений при приеме НПВП наиболее высок?



— Эпидемиологические данные свидетельствуют, что 8-16% пациентов, принимающих НПВП, имеют побочные гастроинтестинальные симптомы. Три и более дозы НПВП в неделю в течение месяца принимают миллионы людей во всем мире, в связи с чем эта проблема является глобальной. По данным статистики, во всем мире НПВП ежедневно принимают около 30 млн человек, причем 40% из них старше 60 лет. Приблизительно около 70% пациентов принимают НПВП по собственной инициативе, без рецептов, поэтому они могут частично «выпадать» из поля зрения врачей.

НПВП на сегодняшний день остаются основной группой препаратов для лечения многих патологических состояний, а также часто используются в качестве анальгетиков. В то же время прием этих лекарственных средств — одна из наиболее частых причин возникновения побочных эффектов медикаментозной терапии. В Украине прием НПВП обуславливает 46,6% всех побочных реакций при проведении фармакотерапии. Ежегодно растет число госпитализаций и смертей, связанных с приемом НПВП, увеличиваются экономические затраты на лечение НПВП-гастропатий.

Существует ряд факторов, которые влияют на степень риска возникновения НПВП-гастропатий:

- пожилой возраст (старше 60 лет);
 - язвы, кровотечения из ЖКТ в анамнезе;
 - сопутствующие болезни и их лечение (артериальная гипертензия, печеночная или почечная недостаточность, сердечная недостаточность, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), диуретиков);
 - высокая доза НПВП;
 - одновременный прием 2 и более НПВП (риск возрастает вдвое);
 - длительный период полувыведения принимаемого НПВП, использование ретардных форм, ЦОГ-2-неселективность НПВП;
 - комбинация НПВП с антикоагулянтами/стероидами.
- К возможным факторам риска развития НПВП-гастропатий также относят ревматоидный артрит, женский пол, табакокурение, употребление алкоголя, предшествующий НПВП-терапии прием антацидов или блокаторов H₂-рецепторов, Нр-инфекцию.

— Каковы основные принципы первичной профилактики НПВП-гастропатии у пациентов, вынужденных в силу наличия тяжелой сопутствующей патологии (в частности, заболеваний опорно-

двигательного аппарата) длительно принимать эти препараты?

— Основой профилактики и лечения НПВП-гастропатий, особенно активных язв желудка, является глубокое угнетение кислотообразования путем дополнительного применения безопасных ингибиторов протонной помпы (ИПП), не вступающих в конкурентные межлекарственные взаимодействия с НПВП, метаболизирующимися системой цитохрома P450. Хотя все ИПП относятся к безопасным лекарственным средствам, определенный риск их применения у пациентов, принимающих НПВП (особенно у лиц пожилого и старческого возраста), должен быть минимизирован путем выбора ИПП с наименьшим известным потенциалом метаболических побочных эффектов. В качестве универсального и оптимального ИПП в настоящее время следует рассматривать оригинальный препарат пантопразола Контролок, который наряду с безопасностью и прекрасной переносимостью обеспечивает выраженный и стойкий кислотоснижающий эффект.

Согласно рекомендациям ACCF/ACG/АНА ИПП являются препаратами выбора для терапии и профилактики гастроинтестинальных осложнений, развивающихся вследствие приема НПВП. Более того, в Маастрихтском консенсусе II (2000) было подчеркнуто, что Нр-инфекция и длительный прием НПВП являются самостоятельными факторами риска язвенной болезни, а в Маастрихтском консенсусе III (2005) расширены показания для эрадикации за счет включения в рекомендации к ее проведению пациентов, получающих НПВП.

двигательного аппарата) длительно принимать эти препараты?

— Если диагноз НПВП-гастропатии установлен, в чем должна заключаться наиболее оптимальная тактика комплексной терапии при наличии у пациента сопутствующих заболеваний?

— В настоящее время существуют три основные стратегии профилактики и лечения НПВП-гастропатии у пациентов, вынужденных в силу наличия тяжелой сопутствующей патологии (в частности, заболеваний опорно-двигательного аппарата) длительно принимать эти препараты.

Первая стратегия — полное прекращение приема НПВП или ЦОГ-2-ингибитора, отказ от курения, алкоголя, сопутствующего приема стероидов, антикоагулянтов, дезагрегантов, а также лечение язв и эрозий ИПП, которое является эффективным в 90% случаев.

Вторая стратегия — это продолжение приема НПВП и одновременное лечение язв и эрозий ИПП, при этом заживление

язв проходит менее эффективно, чем в первом случае (54% больных).

Третья стратегия — это проведение профилактического лечения для предупреждения язвообразования во время приема НПВП, что рекомендуется при высоком риске НПВП-гастропатий. В этих случаях препаратами выбора являются ИПП, которые на сегодняшний день по эффективности и безопасности превосходят все другие противовоспалительные препараты и рассматриваются как препараты выбора для лечения и профилактики НПВП-гастропатий.

Таким образом, наиболее распространенной превентивной и лечебной стратегией при лечении НПВП является дополнительное применение ИПП, которые способны устранить или резко уменьшить вторичный повреждающий компонент воздействия НПВП — следующую за ингибированием простагландинового синтеза кислотную атаку, которая является непосредственной причиной образования и углубления эрозий и язв слизистой оболочки ЖКТ.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что для устранения повреждающего действия кислотно-пептического фактора и предупреждения ульцерогенеза необходимо повысить интрагастральный pH выше 3. Этого можно добиться, только используя такие мощные кислотоснижающие препараты, как ИПП.

— Как сочетанный прием НПВП, средств базисной терапии ревматических заболеваний и ИПП влияет на функциональное состояние печени и активность ферментов цитохрома P450?

— Учитывая что многие НПВП и ИПП проходят биотрансформацию с участием печеночной системы цитохрома P450, их совместное применение может ингибировать метаболизм, сопровождаться ослаблением выделения препарата и повышением его концентрации до нежелательного уровня, в связи с чем могут проявляться его побочные эффекты. Поэтому становится понятным, что в таких случаях для уменьшения риска возможных межлекарственных реакций и побочных эффектов должен применяться наиболее безопасный ИПП, слабо взаимодействующий с цитохромной системой. К таким препаратам относится пантопразол (Контролок).

— Существуют ли в этой связи какие-то особенности назначения ИПП с целью профилактики и лечения НПВП-гастропатий пациентам, страдающим

ревматологической патологией? Должна ли при этом учитываться степень аффинности конкретного ИПП к ферментам цитохрома P450?

— Для профилактики и лечения НПВП-гастропатий пациентам, страдающим ревматологической патологией, рекомендуется назначать пантопразол (Контролок), так как он имеет более низкую аффинность к ферментной системе цитохрома P450, не влияет на ее активность и не дает клинически значимых перекрестных реакций с НПВП, в первую очередь с диклофенаком, который является одним из наиболее часто применяющихся препаратов этой группы. Поэтому при высоком риске возникновения НПВП-гастропатий, когда требуется дополнительное превентивное назначение ИПП, или при необходимости продолжения приема диклофенака даже в случае развития НПВП-гастропатии дополнительным препаратом выбора является пантопразол (Контролок), который также читается лучшим ИПП по переносимости. При его приеме незначительные побочные эффекты наблюдаются у 1,1% больных. В случаях, когда для профилактики возникновения НПВП-гастропатии рекомендуется эрадикация Нр-инфекции, лучшим базисным препаратом также является пантопразол (Контролок), который не вступает в конкурентные взаимоотношения с кларитромицином — основным антибиотиком в составе антихеликобактерной терапии, также метаболизирующимся ферментами системы цитохрома P450.

Важно, что фармакокинетика оригинального пантопразола (Контролок) существенно не отличается у молодых и пожилых людей, которые чаще всего страдают ревматической патологией и относятся к группе пациентов, принимающих НПВП и имеющих наибольший риск возникновения НПВП-гастропатий. По конечному клиническому эффекту, особенно при пептических язвах, все ИПП примерно одинаковы, однако считается, что в лечении язв желудка эффективность 4-недельного лечения оригинальным препаратом пантопразола (Контролок) достоверно выше по сравнению с другими ИПП. Это подтверждают наблюдения за больными с ревматоидным артритом и остеоартрозом, имеющими высокий риск НПВП-гастропатий. По данным литературы, на протяжении непрерывного сочетанного применения диклофенака и оригинального пантопразола в дозе 20 мг/сут в течение 3 месяцев ни в одном случае не зафиксировали возникновения пептических язв.

В реальной клинической практике:

Где же поставить запятую?

Слово кардиоревматологу:

— Георгий Викторович, при каких ревматических заболеваниях может потребоваться длительная терапия НПВП?



— Терапия НПВП требуется при всех без исключения ревматических заболеваниях, потому что одним из основных их клинических проявлений является хронический болевой синдром.

При таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, спондилоартрозы, синдром Шегрена, реактивные артриты, он особенно выражен и часто вынуждает пациентов принимать НПВП длительно, практически постоянно. Главная задача терапии НПВП в таких случаях состоит именно в устранении боли, и важность ее решения в ведении пациентов с ревматологической патологией действительно трудно переоценить. Применение лекарственных средств этой группы позволяет контролировать симптомы заболевания и существенно улучшает качество жизни пациентов. Благодаря своим анальгетическим и противовоспалительным свойствам НПВП стали одними из наиболее часто применяемых в клинической практике лекарственных средств, но в то же время их широкое и, к сожалению, далеко не всегда рациональное применение является причиной развития у больных разнообразных побочных эффектов.

— Каковы основные осложнения терапии НПВП у пациентов ревматологического профиля? Существуют ли какие-то особенности течения НПВП-гастропатий у пациентов с ревматологической патологией?

— Побочные реакции при терапии НПВП возникают очень часто. При этом наиболее распространенными из них, безусловно, являются желудочно-кишечные осложнения. Риск развития на фоне лечения НПВП эрозивно-язвенных поражений ЖКТ заложен в самом механизме фармакологического действия этих лекарственных средств, заключающемся в подавлении ими активности циклооксигеназы (ЦОГ) — ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты. Как известно, терапевтический эффект НПВП реализуется преимущественно за счет подавления активности ЦОГ-2, ответственной за синтез провоспалительных простагландинов. Угнетение же ЦОГ-1, отвечающей за выработку простагландинов, участвующих в защите слизистой оболочки ЖКТ, регуляции функций тромбоцитов и почечного кровотока, напротив, обуславливает все основные побочные эффекты неселективных НПВП. Классические НПВП (диклофенак, пироксикам, ибупрофен, индометацин и др.) блокируют ЦОГ-1 и в меньшей степени — ЦОГ-2, обуславливая развитие эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, кровотечений, проявлений нефро- и гепатотоксичности. Создание селективных ингибиторов ЦОГ-2 позволило значительно улучшить профиль желудочно-кишечной безопасности терапии НПВП, но вместе с тем поставило перед клиницистами новые проблемы, связанные с кардиоваскулярной безопасностью этих препаратов, особенно у пожилых пациентов. Кроме того, как показывает клинический опыт,

по своей анальгетической активности при воспалительных поражениях суставов и позвоночника селективные ингибиторы ЦОГ-2 оказались менее эффективны, чем неселективные НПВП.

Как уже отмечалось, риск развития лекарственных осложнений очень высок при длительном приеме НПВП, и подавляющее большинство пациентов с ревматическими заболеваниями обычно не могут обойтись без достаточно продолжительных курсов терапии этими препаратами. При этом в настоящее время четко установлено, что риск развития НПВП-гастропатий наиболее высок у лиц пожилого и старческого возраста, женщин, курильщиков, у пациентов, имеющих патологию ЖКТ в анамнезе, а также у больных, одновременно получающих терапию антикоагулянтами. Кроме того, на риск развития осложнений терапии НПВП влияют и фармакологические характеристики препарата, в частности период его полувыведения и степень связывания с белками сыворотки крови. Поэтому для каждого пациента, нуждающегося в терапии НПВП, необходим индивидуальный подбор препарата, его дозы и длительности применения, а также следует учитывать клиническую эффективность того или иного НПВП при конкретном ревматическом заболевании и наличие сопутствующей патологии. Более того, в настоящее время считается, что по возможности в качестве препарата для купирования болевого синдрома у пациентов с ревматическими заболеваниями следует использовать парацетамол — показано, что по сравнению с НПВП он является гораздо более безопасным анальгетиком.

— Очевидно, что при лечении пациентов с тяжелой ревматологической патологией, в частности с ревматоидным артритом, врач вынужден, помимо НПВП, одновременно применять и другие лекарственные средства (в том числе препараты базисной терапии), а при развитии у такого больного НПВП-гастропатии ему необходимо обязательно назначать ИПП. Насколько клинически значимы в такой ситуации возможные лекарственные взаимодействия?

— Безусловно, ни одно ревматическое заболевание не лечится только НПВП — одновременно пациенту назначают средства базисной терапии, зачастую глюкокортикостероиды, а также различные препараты для лечения сопутствующих заболеваний. Подчеркну, что НПВП ни в коем случае не следует рассматривать как основное средство лечения ревматических заболеваний — это симптоматическая терапия, прежде всего направленная на купирование болевого синдрома. В случаях когда пациенту необходимо длительное применение этих препаратов, при их назначении врач обязан подумать о мерах профилактики развития НПВП-гастропатий. На сегодняшний день оптимальной стратегией снижения риска НПВП-гастропатии, убедительно подтвердившей свою высокую эффективность с позиций доказательной медицины, бесспорно, является профилактическое назначение ИПП. Принимать эти препараты необходимо сразу же, одновременно с началом приема НПВП. На сегодняшний день это единственный подход, благодаря которому доказано снижается риск возникновения НПВП-гастропатий.

Следует отметить, что частота возникновения НПВП-гастропатий различна и зависит от того, какой именно препарат

принимает пациент. Так, по данным исследований, относительный риск возникновения повреждений слизистой оболочки ЖКТ, индуцированных НПВП, выше при применении неселективных ЦОГ-блокаторов и составляет при приеме ибупрофена 4,1; напроксена — 7,3; кетопрофена — 8,6; индометацина — 9; пироксикама — 12,6. При этом установлено, что относительный риск желудочно-кишечных осложнений, в частности кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта, напрямую зависит от дозы НПВП и существенно выше при приеме препаратов с длительным периодом полувыведения. При применении селективных блокаторов ЦОГ-2 относительный риск развития желудочно-кишечных осложнений ниже, однако терапия, к примеру, коксибами ассоциирована с более высоким, чем при лечении неселективными НПВП, риском кардиоваскулярных осложнений.

Что же касается клинически значимых лекарственных взаимодействий, их риск закономерно повышается при одновременном приеме нескольких лекарственных препаратов. И в этом контексте комплексную фармакотерапию любой патологии, в частности ревматологической, можно образно сравнить с «весами», на одной чаше которых — положительные терапевтические эффекты, на другой — возможный риск побочных реакций, возникающих в том числе и в результате лекарственных взаимодействий. Поэтому искусство врача заключается в том, чтобы еще до начала терапии оценить соотношение пользы и риска, подобрав для комплексного лечения такие препараты, которые позволят свести к минимуму риск побочных реакций и осложнений. Безопасность комплексного медикаментозного лечения сегодня приобретает ключевое значение при ведении пациентов с сочетанной патологией, поскольку полиморбидность встречается в клинической практике все чаще и чаще.

Акцентирую внимание врачей на опасности полипрагмазии у пациентов с патологией печени. Дело в том, что метаболизм подавляющего большинства лекарственных препаратов осуществляется с участием печеночной системы ферментов цитохрома P450. Поэтому при совместном назначении тех или иных препаратов обязательно нужно учитывать пути их биотрансформации в организме и степень средства к изоферментам системы P450. На основании этих данных следует подбирать оптимальные комбинации лекарственных средств. В противном случае ввиду изменения концентрации препаратов в сыворотке крови это может быть чревато повышением риска проявления побочных реакций или же снижением терапевтической эффективности одного из препаратов. Такие примеры хорошо известны — так, в последние годы в научной литературе появилось несколько работ, в которых продемонстрировано снижение антитромбоцитарной активности клопидогрела на фоне его одновременного применения с омега-3 жирными кислотами и повышение у таких больных риска кардиоваскулярных событий, в частности острого инфаркта миокарда. Это неблагоприятное влияние омега-3 жирных кислот на фармакокинетику клопидогрела связано с тем, что оба эти препарата метаболизируются одним и тем же изоферментом системы цитохрома P450 — CYP2C19. Поэтому в настоящее время не рекомендуется сочетать терапию клопидогрелом с назначением омега-3 жирных кислот, а при необходимости приема ИПП рекомендуется отдавать предпочтение препаратам с наименьшим сродством к ферментам системы цитохрома P450 и минимальным потенциалом нежелательных лекарственных взаимодействий, в частности пантопразолу (Контролок).

— Какие практические рекомендации вы можете дать врачам, пациентами которых являются ревматологические больные, в отношении профилактики и лечения НПВП-гастропатий препаратами из группы ИПП?

— Успешное лечение болевого синдрома у пациентов с ревматическими заболеваниями предполагает соблюдение трех основных правил, которые позволяют снизить риск осложнений при терапии НПВП:

- эффект назначаемого препарата должен быть максимально быстрым;
- терапия должна быть максимально безопасной;
- выбор конкретного препарата должен быть обоснован генезом боли.

Практикующим врачам необходимо помнить о факторах, которые усложняют понимание механизмов формирования хронического болевого синдрома у пациентов с ревматическими заболеваниями и могут стать причиной неадекватного выбора НПВП. В первую очередь, это разнообразие генеза болевого синдрома при ревматических заболеваниях — он может быть обусловлен воспалением суставных оболочек и сухожилий (например, при артритах и тендинитах), дегенерацией хряща, патологическими изменениями субхондральной кости, периферической нейропатией, спазмом периартикулярных мышц, определяющим потребность в дополнительном назначении миорелаксантов и др. При выборе НПВП обязательно следует учитывать их влияние на метаболизм хряща, отдавая предпочтение хондронейтральным препаратам.

В фокусе особого внимания кардиоревматологов, гастроэнтерологов и терапевтов, безусловно, должны находиться пациенты с высоким риском желудочно-кишечных и кардиоваскулярных осложнений терапии НПВП — прежде всего это лица пожилого и старческого возраста, имеющие сопутствующую патологию ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. В настоящее время четко установлено, что наличие у пациента хеликобактерной инфекции достоверно повышает риск развития НПВП-гастропатии, особенно желудочно-кишечных кровотечений. Поэтому все пациенты, которым планируется длительная терапия НПВП, должны быть в обязательном порядке обследованы на наличие хеликобактерной инфекции, и в случае ее обнаружения им следует провести эрадикацию. При назначении длительной терапии НПВП с целью профилактики НПВП-гастропатии пациенту обязательно следует назначить ИПП. Учитывая что фармакотерапия ревматических заболеваний всегда является комплексной и пациент принимает сразу несколько лекарственных средств, для профилактики НПВП-гастропатии рекомендую назначать ИПП с минимальным потенциалом лекарственных взаимодействий. Таким препаратом является Контролок, применение которого на фоне терапии НПВП доказано снижает частоту госпитализаций по причине НПВП-гастропатий. Основное преимущество Контролока по сравнению с другими ИПП (в частности, с омега-3 жирными кислотами) — его низкая аффинность к изоферментам CYP2C13 и CYP3A4 системы цитохрома P450, обуславливающая стабильность его фармакологических эффектов и минимальный риск нежелательных лекарственных взаимодействий с другими препаратами. Пантопразол высокоэффективен и безопасен как в профилактике, так и в лечении НПВП-гастропатий: благодаря высокой селективности и максимальной длительности блокирования кислотопродукции (46 ч) этот препарат обеспечивает надежное заживление эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Подготовила Елена Барсукова

