

Нестероидные противовоспалительные препараты и желудок: старая проблема без новых решений

Актуальность проблемы безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) растет с каждым годом. НПВП широко применяются для лечения разнообразных болевых синдромов в терапевтической, неврологической, ревматологической практике, а также в качестве антиагрегантов в кардиологии. Многие препараты класса НПВП можно приобрести без рецепта, а самолечение этими средствами стало привычным явлением. Однако высокая востребованность НПВП часто оборачивается побочными эффектами, среди которых на первом месте по частоте и тяжести последствий стоит повреждающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

По статистике, 30 млн людей в мире ежедневно принимают НПВП, при этом 2–2,5 тыс. пациентов в год умирают вследствие осложнений со стороны ЖКТ, обусловленных приемом этих препаратов (Deeks J.J., 2002). Приблизительно столько же больных ежегодно умирают от СПИДа (Singh G., Triadafilopoulos G., 2001). Прием НПВП становится причиной 20% всех побочных эффектов фармакотерапии в Англии, 25% — в США, 46,5% — в Украине (Викторов А.П., 2005).

Клинические характеристики НПВП-гастропатий

В специализированной литературе прочно укоренился термин «НПВП-гастропатия». У врачей он ассоциируется в первую очередь с формированием эрозий, язв и опасных осложнений, таких как желудочно-кишечное кровотечение или перфорация. Поражения слизистой оболочки желудка, как правило, возникают остро, их появление четко связано с приемом НПВП. Риск может быть наиболее высоким сразу после начала приема НПВП, но продолжает постоянно возрастать на протяжении всей терапии. Характерны множественность гастродуоденальных эрозий и/или язв, их локализация в антральном отделе желудка, отсутствие воспалительного вала вокруг эрозии/язвы и гистологических признаков гастрита, и, что особенно важно, бессимптомное или малосимптомное течение. Гастропатия может манифестировать желудочным кровотечением без предшествующих жалоб и симптомов. Угрожающие жизни осложнения, такие как кровотечение, перфорация или обструкция, возникают с частотой около 1,5% в год, и им обычно не предшествуют какие-либо гастроинтестинальные симптомы. Асимптомные осложнения, выявляемые только при эндоскопии язвы, определяются у 40% пациентов, длительно принимающих НПВП (Ткач С.М., 2012).

По данным некоторых авторов, наиболее частыми нежелательными эффектами, возникающими на фоне приема НПВП, являются не эрозии и язвы, а различные по характеру и выраженности субъективные симптомы: проявления гастроэзофагеального рефлюкса (изжога и отрыжка), диспепсия, нарушения стула и метеоризм. Истинная частота НПВП-ассоциированной диспепсии неизвестна, но, по мнению некоторых авторов, она может возникать более чем у 40% больных, принимающих НПВП (Jones R.H., Tait C., 1995). Сведения о приеме НПВП, даже простых анальгетиков для купирования головной боли, следует учитывать в дифференциальной диагностике функциональных расстройств ЖКТ. По-видимому, роль НПВП остается во многих случаях недооцененной, и пациенту может быть ошибочно поставлен диагноз функционального расстройства, хотя имеется четкая причина наблюдаемых симптомов. НПВП-ассоциированная диспепсия может значительно увеличивать реальную стоимость терапии НПВП за счет необходимости подбора препарата по переносимости, а также сопутствующего назначения гастропротекторных препаратов.

Механизмы развития и факторы риска

Известно, что анальгетический и противовоспалительный эффекты НПВП обусловлены ингибированием фермента циклооксигеназы. Циклооксигеназа (ЦОГ) катализирует синтез медиаторов воспаления —

простагландинов — из арахидоновой кислоты. Поэтому подавление ЦОГ в первую очередь облегчает симптомы воспаления и боль.

Однако физиологические эффекты простагландинов этим не исчерпываются, они имеют большое значение для регулирования функций сосудов, почек, костной ткани, ЖКТ и других органов и тканей. Известны две основные изоформы ЦОГ, получившие обозначения ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Обе изоформы катализируют одну и ту же биохимическую реакцию. Однако ЦОГ-1 обнаруживается во всех тканях, и ее экспрессия не зависит от воспаления, а ЦОГ-2 не определяется в нормальных тканях. Экспрессия ЦОГ-2 индуцируется медиаторами воспаления — липополисахаридами, интерлейкином-1, фактором некроза опухоли α . Повреждение слизистой оболочки ЖКТ при приеме НПВП вызвано ингибированием ЦОГ-1 и снижением синтеза простагландинов, имеющих цитопротекторное значение. Такие простагландины, как PGI_2 и PGE_2 , синтезируются эпителиоцитами желудочного эпителия с участием ЦОГ-1. Они снижают секрецию соляной кислоты париетальными клетками желудка, увеличивают местный кровоток, стимулируют слизеобразование и секрецию бикарбонатов, защищая таким образом эпителий от повреждающих воздействий. Угнетение синтеза защитных простагландинов наиболее выражено в антральном отделе желудка, что и объясняет преимущественную локализацию повреждений слизистой оболочки при НПВП-гастропатиях.

Еще один механизм повреждения связан с тем, что большинство НПВП по химической структуре являются кислотами. В кислой среде желудка они легко ионизируются и проникают внутрь эпителиоцитов слизистой оболочки, оказывая прямой токсический эффект. Доказано, что некоторые НПВП напрямую могут ингибировать синтез муцина и секрецию бикарбонатов, а также влиять на пролиферацию эпителиоцитов, нарушая процесс репарации желудочного эпителия (Lichtenberger L.M. et al., 2006).

Факторы риска развития НПВП-гастропатий специально изучались в исследовании MUCOSA. К установленным факторам риска относятся пожилой возраст, гастродуоденальные язвы, желудочно-кишечные кровотечения или другие гастроэнтерологические заболевания в анамнезе, инфекция *Helicobacter pylori*, артериальная гипертензия, сердечная, печеночная, почечная недостаточность, совместный с НПВП прием антикоагулянтов, глюкокортикоидов, одновременный прием нескольких НПВП. Также риск потенцируют курение и употребление алкоголя.

Риск повышается пропорционально дозе и длительности приема НПВП. Назначение НПВП в суппозиториях, инъекциях, кишечнорастворимых таблетках, а также прием препаратов после еды не снижают риска.

Подходы к профилактике

Вопросам профилактики нежелательных воздействий НПВП на слизистую оболочку ЖКТ и лечению осложнений терапии посвящено множество популяционных и клинических исследований, метаанализов и рекомендаций различных врачебных сообществ и официальных организаций здравоохранения. Согласно современным представлениям выделяют четыре направления профилактики НПВП-гастропатий:

- индивидуальный подбор безопасного и хорошо переносимого НПВП;
 - эрадикация инфекции *H. pylori* при ее обнаружении;
 - применение антисекреторных препаратов (H_2 -блокаторов, ингибиторов протонной помпы (ИПП));
 - применение цитопротекторных препаратов.
- Рассмотрим каждое из направлений более детально.

Выбор НПВП

Закономерно, что самый высокий риск развития гастропатий отмечается при приеме НПВП с длительным периодом полувыведения (в лекарственных формах с пролонгированным высвобождением) и неселективных в отношении ЦОГ-2 препаратов. Назначение даже низких доз ингибиторов ЦОГ-1 приводит к развитию НПВП-гастропатии. Достоверно выше гастроинтестинальная безопасность высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов). Их назначение действительно снижает риск развития гастропатий по сравнению с неселективными НПВП, однако в масштабных исследованиях показано их негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, в частности, существенное повышение риска инфаркта миокарда. В реальной практике применение коксибов ограничено сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов пожилого возраста, которые одновременно являются основными потребителями НПВП. Кроме того, практически каждый пациент кардиолога принимает ацетилсалициловую кислоту (АСК). Даже в низких (кардиологических) дозах АСК оказывает ulcerогенное действие, а назначение еще одного НПВП, в том числе из группы коксибов, в дополнение к АСК существенно повышает риск возникновения гастропатии и кровотечения. Одновременный прием АСК с коксибами нивелирует их преимущество в гастроинтестинальной безопасности по сравнению с неселективными НПВП (Rostom A., 2007). Покрываемая кишечнорастворимой оболочкой таблетки АСК или лекарственные формы с пролонгированным высвобождением не показали никаких преимуществ в снижении частоты возникновения гастроинтестинальных осложнений (Ткач С.М., 2012). Тем не менее благоприятное влияние АСК на прогноз у кардиологических больных при ценовой доступности не дает возможности отказаться от ее повсеместного применения.

Таким образом, универсальных правил выбора НПВП по критерию гастроинтестинальной безопасности не существует. Этот выбор в каждом конкретном случае следует делать на основании анализа индивидуальных факторов риска.

Эрадикация инфекции *H. pylori*

В Маастрихтском консенсусе 4 (2010), который отражает современные подходы к диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, указано, что *H. pylori* является практически единственным модифицируемым фактором риска, устранение которого существенно снижает вероятность возникновения НПВП-гастропатий. Поэтому ко всем больным, у которых планируется длительный прием неселективных НПВП, коксибов или АСК, рекомендуется применять стратегию test & treat, то есть диагностировать инфекцию *H. pylori* и проводить эрадикацию при ее выявлении (достоверность доказательств А, класс рекомендации 1b).

Антисекреторная терапия

Наиболее оправданной и распространенной превентивной стратегией в отношении НПВП-гастропатий в настоящее время является назначение ИПП. Кислотосупрессивная терапия устраняет или резко уменьшает вторичный повреждающий компонент действия НПВП — следующую за ингибированием простагландинового синтеза кислотную атаку, которая является непосредственной причиной образования и углубления эрозий и язв слизистой оболочки. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что для устранения кислотно-пептического фактора ulcerогенеза необходимо повысить интрагастральный pH выше 4 и поддерживать это значение на протяжении всего периода приема НПВП. Этого можно добиться, только используя такие мощные кислотоснижающие препараты, какими являются ИПП. Эффективность, безопасность и экономическая целесообразность применения ИПП для профилактики и лечения НПВП-гастропатий, а также НПВП-ассоциированной диспепсии обоснованы результатами рандомизированных контролируемых клинических исследований (Ткач С.М., 2012).

Гастропротекторы

Некоторые авторы рекомендуют в качестве эффективной гастропротекции на фоне приема НПВП назначать блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, в частности фамотидин. И хотя по выраженности и длительности кислотосупрессивного действия H_2 -блокаторы уступают ИПП, есть данные о том, что они проявляют цитопротекторный эффект в отношении слизистой оболочки желудка посредством других механизмов: увеличивают продукцию желудочной слизи, повышают синтез простагландинов, осуществляют контроль базальной и стимулированной секреции пепсина, улучшают микроциркуляцию в слизистой оболочке (Журавлева Л.В., Лопина Н.А., 2011). В отношении способности фамотидина предотвращать язвообразование на фоне приема АСК и других НПВП также накоплена достаточно убедительная доказательная база (исследования FAMOUS, FORCE и др.).

Специально для уменьшения повреждающего влияния НПВП на слизистую оболочку ЖКТ разрабатывались синтетические аналоги простагландина E_1 . В некоторых странах применяется один из препаратов данной группы — мизопростол. Этот препарат компенсирует уже развившийся дефицит эндогенных простагландинов, однако вызывает плохо переносимые побочные эффекты, которые ограничивают его применение. Ребамипид — препарат, повышающий уровни PGE_2 и PGI_2 в слизистой оболочке желудка, в исследовании FORCE с эндоскопическим контролем заживления НПВП-индуцированных эрозий и язв уступал по эффективности гастропротекции H_2 -блокатору фамотидину. В Украине аналоги простагландина не зарегистрированы.

Некоторые растительные флавоноиды (кверцетин) обладают выраженной антиоксидантной активностью, капилляро- и мембраностабилизирующими свойствами, что указывает на их гастропротекторный потенциал при одновременном назначении с НПВП.

Таким образом, проблема гастроинтестинальной токсичности НПВП до сих пор не имеет универсального решения, удовлетворяющего требованиям терапевтов, кардиологов, ревматологов, гастроэнтерологов и их пациентов. Рассмотренные направления профилактики НПВП-гастропатий с тем или иным успехом применяются на практике, однако число госпитализаций и смертельных случаев, связанных с приемом НПВП, а также экономические затраты на лечение НПВП-гастропатий растут с каждым годом.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

