

Гастропатия, вызванная приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: подходы к профилактике и лечению

Способность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) влиять на воспаление, болевой синдром, агрегацию форменных элементов крови, неопластический процесс, клеточный апоптоз и другие патологические процессы определяет широкий спектр заболеваний, при которых они применяются. Однако высокая востребованность НПВП часто оборачивается побочными эффектами, среди которых на первом месте по распространенности находится поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Учет индивидуальных факторов риска при выборе НПВП, применение антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы и других гастропротекторов позволяет снизить частоту осложнений со стороны ЖКТ и успешно лечить уже развившиеся поражения. В данном обзоре сделана попытка систематизировать подходы к профилактике и лечению НПВП-гастропатий.

Без НПВП сегодня трудно представить терапию ревматических заболеваний, при этом они используются в достаточно высоких дозах, часто очень длительно. Кроме того, практически каждый пациент кардиолога принимает ацетилсалициловую кислоту (АСК). Даже в низких (кардиологических) дозах АСК в сочетании с другими НПВП существенно повышает риск возникновения эрозий, язв, желудочно-кишечных кровотечений. Привычным явлением стало самолечение препаратами данной группы, большинство из которых безрецептурные. Вместе с ростом частоты назначений НПВП во всем мире с каждым годом растет число госпитализаций и смертельных случаев, связанных с их приемом.

Селективность НПВП и снижение риска поражения ЖКТ: существует ли закономерность?

Гастроудуоденальная токсичность НПВП объясняется блокадой продукции цитопротекторных простагландин Е₂ и простаглицлинов. Однако, по мнению большинства авторов, даже ЦОГ-2-селективные НПВП (коксибы, мелоксикам, нимесулид) не решают проблему гастропатий. В ряде крупных исследований (MELISSA, CLASS, VIGOR, TARGET и др.) на фоне приема этих препаратов желудочно-кишечные кровотечения и перфорации язв возникали достоверно реже, чем при использовании традиционных неселективных НПВП. В противовес этим данным можно привести результаты других исследований.

В крупном популяционном исследовании типа «случай-контроль», проведенном в Европе (Laporte J. et al., 2004), оценивался риск развития желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема традиционных и новых НПВП. Проанализировали 2813 случаев кровотечения из язвы желудка или двенадцатиперстной кишки и 7193 контрольных случая. Наименьший относительный риск был показан для целекоксиба — 0,3. В то же время риск кровотечений оказался сопоставимым на фоне приема неселективного НПВП диклофенака (3,6) и высокоселективных нимесулида (3,2) и мелоксикама (5,7).

В исследовании по изучению эффективности эзомепразола для профилактики НПВП-гастропатий 318 пациентов принимали неселективные НПВП в течение 6 мес, а 134 — коксибы, при этом частота язв, выявленных за период наблюдения, в этих группах не различалась — 17,0 и 16,0% соответственно (Scheiman J. et al., 2004).

В рамках британской программы независимых исследований Health Technology Assessment был выполнен систематический обзор, посвященный оценке эффективности, безопасности и фармакоэкономических аспектов применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 в ревматологической практике (Y.-F. Chen et al., 2008).

По результатам анализа рандомизированных контролируемых исследований сделан вывод о достоверно лучшей гастроинтестинальной переносимости селективных препаратов (изучались этодолак, мелоксикам, целекоксиб, эторикоксиб, вальдекоксиб и люмиракоксиб) по сравнению

с неселективными НПВП. В то же время в исследованиях с прямым сравнением селективных ингибиторов ЦОГ-2 ни один из перечисленных препаратов не продемонстрировал преимуществ: частота желудочно-кишечных кровотечений на фоне их приема была сопоставимой.

Возможно, эти противоречивые результаты обусловлены различиями в методологии проведения исследований, критериях оценки вклада того или иного препарата в частоту развития гастропатий. Кроме того, морфологические изменения слизистой оболочки ЖКТ не всегда коррелируют с клиническими проявлениями. По данным некоторых авторов, наиболее частыми нежелательными эффектами, возникающими на фоне приема НПВП, являются не эрозия и язвы, а различные по характеру и выраженности субъективные симптомы: проявления гастроэзофагеального рефлюкса (изжога и отрыжка), диспепсия, нарушения стула и метеоризм, которые не учитываются при оценке гастроинтестинальной безопасности НПВП. До 40% больных с эрозивно-язвенными изменениями слизистой верхних отделов ЖКТ не предъявляют жалоб (так называемые немые язвы), и наоборот — до 50% пациентов с диспепсией на фоне приема НПВП имеют нормальную слизистую оболочку (Hawkey C.J. et al., 2003). В реальной клинической практике закономерность снижения гастротоксичности НПВП по мере повышения их селективности к ЦОГ-2 не подтверждается, о чем свидетельствует сохраняющаяся частота гастроинтестинальных жалоб пациентов на фоне частоты назначений селективных НПВП. Очевидно, при прогнозировании риска развития НПВП-гастропатий следует акцентировать внимание на анамнезе и индивидуальных особенностях пациента.

Стратификация риска

Факторы риска развития НПВП-гастропатий хорошо изучены. К наиболее значимым из них, выявленным при анализе результатов ретроспективного исследования больших групп пациентов, относятся пожилой возраст (старше 65 лет), гастроудуоденальные язвы, желудочно-кишечные кровотечения или другие гастроэнтерологические заболевания в анамнезе, инфекция *Helicobacter pylori*, совместный с НПВП прием антикоагулянтов, глюкокортикоидов, одновременный прием нескольких НПВП, сопутствующие соматические заболевания. Риск повышается пропорционально дозе и длительности приема НПВП (Singh G., Triadafilopoulos S., 2005). Также риск потенцируют курение и употребление алкоголя.

Согласно рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологии (2009) по степени риска токсического воздействия НПВП на пищеварительный тракт всех пациентов можно разделить на следующие группы.

1. Высокий риск:
 - в анамнезе имеется осложненная язва, особенно недавняя;
 - множественные факторы риска (более 2);
2. Умеренный риск (1-2 фактора риска):
 - возраст старше 65 лет;

- высокая доза НПВП;
- в анамнезе имеется неосложненная язва;
- одновременный прием ацетилсалициловой кислоты (в том числе в низких дозах), кортикостероидов или антикоагулянтов.

3. Низкий риск: отсутствие факторов риска.

Как видно, особую группу риска составляют пациенты пожилого возраста. Многие из них постоянно принимают АСК в качестве антиагреганта. В то же время пожилые пациенты являются основными потребителями других НПВП, которые применяются для лечения заболеваний суставов и позвоночника. Одновременный прием АСК с коксибами нивелирует преимущество последних в отношении гастроинтестинальной безопасности по сравнению с неселективными НПВП (A. Rostom, 2007).

Высокий риск развития НПВП-гастропатий и их тяжелых осложнений — желудочно-кишечных кровотечений и перфораций язв — в пожилом возрасте по сравнению с более молодыми лицами объясняется возрастным уменьшением эндогенного синтеза простагландинов, а также ослаблением защитных механизмов гастроудуоденальной слизистой оболочки (снижение кровотока, синтеза муцина и секреции бикарбонатов).

При наличии в анамнезе язвенной болезни или других заболеваний ЖКТ, желудочно-кишечных кровотечений, сочетании нескольких факторов риска, например таких, как возраст старше 60 лет, язвенный анамнез и наличие другого тяжелого соматического заболевания, риск развития НПВП-гастропатий составляет практически 100%. Переход к приему селективного НПВП сам по себе не может считаться достаточной мерой профилактики, тем более если пациент в фоновом режиме принимает АСК. Перевод больных на парентеральные формы НПВП (инъекции, суппозитории) также не снижает риска развития НПВП-гастропатий. В таких ситуациях целесообразно назначение гастропротекторной терапии (А.Е. Каратеев, 2006).

Цели и средства защиты ЖКТ от токсического действия НПВП

Цели лечения НПВП-гастропатий — создание условий для заживления дефектов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, купирование симптомов диспепсии и недопущение рецидивов. Даже полное прекращение приема НПВП, вызвавшего поражение ЖКТ, само по себе не приводит к заживлению эрозий и язв у большинства пациентов. По современным представлениям, главным фактором, определяющим вероятность и степень поражения слизистой оболочки желудка, является величина интрагастрального pH. Поэтому наиболее оправданной превентивной стратегией в отношении НПВП-гастропатий в настоящее время является назначение антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП). Эффективность, безопасность и экономическая целесообразность применения ИПП для профилактики и лечения эрозивно-язвенных поражений ЖКТ обоснована результатами рандомизированных контролируемых клинических исследований. Доказано, что ИПП проявляют эффективность

в заживлении и предотвращении рецидивов язв даже у пациентов, которые продолжают прием НПВП (С.М. Ткач, 2012).

Нет определенных доказательств преимущества какого-либо конкретного ИПП перед другими. Все ИПП, представленные на фармацевтическом рынке (омепразол, рабепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол), продемонстрировали сопоставимую лечебную и профилактическую эффективность в отношении НПВП-гастропатий в рандомизированных клинических исследованиях (А.Е. Каратеев, 2006; С.М. Ткач, 2012).

В реальной клинической практике выбор ИПП для профилактики или лечения НПВП-гастропатий следует проводить в индивидуальном порядке с учетом сопутствующих заболеваний и терапии, которую получает пациент. Относительным недостатком омепразола и лансопразола является повышение риска нежелательных лекарственных взаимодействий при их одновременном применении с препаратами, которые метаболизируются в печени системой цитохрома P450: диазепам, фенитоин, варфарин, β-адреноблокаторы, дигоксин, теофиллин, диклофенак, этанол, фенацетин, парацетамол, кларитромицин, клопидогрель. В аспекте лекарственных взаимодействий определенными преимуществами обладает пантопразол, который в меньшей степени влияет на работу P450.

ИПП назначают в стандартных дозах, а при осложненном течении эрозий и язв — в двойных дозах, курс лечения — от 4 до 8 нед.

Назначение H₂-блокаторов и синтетического аналога простагландина мизопростола (в Украине не зарегистрирован) является менее эффективной схемой терапии по сравнению с применением ИПП, что также доказано в клинических исследованиях. Патогенетически обоснованным в профилактике НПВП-гастропатий является прием флавоноида кверцетина, который оказывает защитное действие на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ за счет выраженной антиоксидантной активности, капиллярно- и мембраностабилизирующих свойств.

Индивидуальные стратегии профилактики и лечения НПВП-гастропатий

Руководствуясь вышеизложенными принципами, можно предложить следующие стратегии профилактики и лечения НПВП-гастропатий в зависимости от клинической ситуации (С.М. Ткач, 2012).

Первая стратегия, наиболее радикальная и понятная, — это полное прекращение приема НПВП или ЦОГ-2-ингибитора, отказ от курения, алкоголя, сопутствующего приема стероидов, антикоагулянтов, дезагрегантов и других гастротоксических средств, а также лечение язв или эрозий путем применения ИПП, которое оказывается эффективным в 90% случаев и более. На практике эту стратегию реализовать сложно из-за необходимости продолжать лечение основного заболевания, поэтому предложены компромиссные решения.

Вторая стратегия — это продолжение приема НПВП, если их отмена невозможна из-за тяжести основного заболевания, замена его селективным ингибитором ЦОГ-2 и одновременное лечение язв и/или эрозий ИПП.

Третья стратегия — это проведение профилактического лечения для предупреждения язвообразования во время приема НПВП или селективного ингибитора ЦОГ-2, что рекомендуется при высоком риске НПВП-гастропатий. В этих случаях препаратами выбора также являются ИПП.

Четвертая стратегия применяется у H₂-инфицированных пациентов. Она рекомендуется тремя последними Маастрихтскими консенсусами по диагностике и лечению H₂-инфекции, включая Маастрихт-4 (2010), и заключается в превентивной эрадикации *H. pylori* у всех инфицированных больных, у которых планируется длительная терапия НПВП, аспирином или коксибами.

Подготовил Дмитрий Молчанов

3