

Клинико-фармакологические основы профилактики и лечения НПВП-гастропатий

9-10 ноября в г. Днепре состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Коморбидная патология органов пищеварения в практике семейного врача». Научная программа мероприятия охватывала широкий спектр тем, касающихся современных подходов к диагностике и лечению сочетанной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов и систем организма. Помимо гастроэнтерологов, в конференции приняли участие специалисты в области кардиологии, пульмонологии, эндокринологии, клинической фармакологии, что подчеркивает важность мультидисциплинарного подхода к лечению в повседневной клинической практике врача. В представленной публикации рассматриваются основы профилактики и лечения гастропатий, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Данная проблема всегда актуальна для гастроэнтерологов и врачей других специальностей, поскольку лекарственные средства этого класса являются одними из наиболее широко применяемых в современной фармакотерапии.



Тему НПВП-гастропатий подробно осветила в своем докладе заведующая курсом клинической фармакологии и фармакотерапии кафедры общей и клинической фармакологии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», кандидат медицинских наук **Нина Владимировна Хомьяк**.

Под термином «НПВП-гастропатия» понимают эрозивно-язвенное или геморрагическое поражение ЖКТ, индуцированное приемом НПВП. Значение НПВП как этиологического фактора образования язв в верхних отделах ЖКТ весьма велико — по данным, приведенным в унифицированном клиническом протоколе первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи «Пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки у взрослых» (Приказ МЗ Украины от 03.09.2014 № 613), лечение этими препаратами является причиной возникновения 20% всех язв желудка и 5% язв двенадцатиперстной кишки. Поскольку все НПВП оказывают противовоспалительный и анальгетический эффект, клиническое течение НПВП-гастропатий очень часто (в 70-82% случаев) является малосимптомным или бессимптомным (В.А. Насонова, 1991); кроме того, индуцированное НПВП эрозивно-язвенное поражение ЖКТ может клинически манифестировать серьезными осложнениями, такими как желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК), перфорация и стеноз привратника. Особую тревогу экспертов вызывает тот факт, что в последние годы смертность от ЖКК и перфораций, ассоциированных с НПВП-гастропатией, возросла с 14,7 до 20,9% (L.V. Deerak et al. ACCF/ACG/AHA Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use, 2008).

В этиопатогенезе развития НПВП-гастропатии играют роль как хорошо известные фармакологические механизмы, опосредованные влиянием этих препаратов на ферменты циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), так и ЦОГ-независимые эффекты. Так, вследствие ингибирования ЦОГ-1 нарушается синтез в слизистой оболочке ЖКТ простагландинов (ПГ) I₂ и E₂, лейкотриенов, простагландина (ПГ) I₂ и E₂, лейкотриенов, простагландина и тромбосана, которые обладают цитопротекторной активностью. Вследствие этого закономерно нарушается баланс между факторами агрессии и факторами защиты. Кроме того, ЦОГ-1-зависимыми эффектами НПВП, также повышающими риск развития НПВП-гастропатии, являются антипролиферативный и антиагрегантный. ЦОГ-2 играет определенную роль в репарации слизистой оболочки ЖКТ, поэтому даже селективные ингибиторы ЦОГ-2, характеризующиеся более высоким профилем безопасности в сравнении с неселективными НПВП, могут вызывать нарушения репаративных процессов вследствие нарушения синтеза ПГ. К известным на сегодня ЦОГ-независимым эффектам НПВП относятся уменьшение образования оксида азота (NO), приводящее к ухудшению кровообращения в слизистой оболочке, а также стимулирование апоптоза эндотелиальных клеток. Практикующим врачам необходимо четко понимать, что воздействие НПВП на ЦОГ-1 и ЦОГ-2 реализуется на системном уровне, и поэтому риск развития НПВП-гастропатий при их использовании не зависит от применяемой лекарственной формы (таблетки, растворы для парентерального введения, суппозитории).

При назначении НПВП важно оценить наличие у пациента факторов риска развития НПВП-гастропатий. К немодифицируемым факторам, значительно повышающим риск возникновения НПВП-гастропатий, относят пожилой возраст (>60 лет), наличие в анамнезе язвенной болезни, сопутствующей патологии сердечно-сосудистой

системы (ССС), почечной и печеночной недостаточности. К модифицируемым факторам риска развития НПВП-гастропатий можно отнести дозу НПВП (чем она больше, тем выше риск), низкую селективность препарата в отношении ЦОГ-2, продолжительность терапии (чем дольше лечение, тем выше риск), наличие у больного хеликобактерной инфекции, одновременное применение ряда других лекарственных средств, таких как ацетилсалициловая кислота — АСК (в том числе и в низких дозах), антикоагулянты, кортикостероиды, алендронат, хлорид калия, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Следует помнить, что при сочетании у одного пациента нескольких перечисленных факторов риск развития НПВП-гастропатии существенно повышается.

Алгоритм профилактики НПВП-гастропатий подразумевает в первую очередь грамотный выбор ингибитора протонной помпы (ИПП) с учетом селективности и безопасности, дозы и продолжительности курса лечения, способа применения (местно или системно), а также учет индивидуальных факторов риска. Кроме того, следует оценить необходимость назначения с целью гастропротекции ИПП, которые в настоящее время рассматриваются как наиболее эффективные средства профилактики НПВП-гастропатий. У пациентов, не имеющих факторов риска развития НПВП-гастропатии, может быть рассмотрен вопрос о назначении неспецифических в отношении ЦОГ НПВП в минимально эффективной суточной дозе. При наличии 1-2 факторов риска (средний риск) неспецифические НПВП следует применять в сочетании с ИПП либо выбирать селективные ингибиторы ЦОГ-2. У пациентов с высоким риском развития НПВП-гастропатии (осложненная язва в анамнезе или наличие более 2 факторов риска) рекомендуется воздержаться от терапии НПВП, а в случае наличия абсолютных показаний к их назначению следует применять коксибы в минимальной дозировке в сочетании с ИПП.

В случае развития гастродуоденитов у пациентов, принимающих неселективные НПВП, возникает вопрос о возможности отмены данных препаратов и замены их на селективные НПВП, а также о необходимости проведения эрадикации *Helicobacter pylori* (*Hp*). При переходе на терапию селективными НПВП обязательно назначаются ИПП в стандартной дозировке (например, омепразол 20 мг) или в двойной дозировке при осложненном течении эрозий и язв. В случае невозможности отмены неселективных НПВП и АСК лечение гастропатии проводится на фоне их приема, а после заживления слизистой оболочки назначается постоянная поддерживающая терапия стандартными или двойными дозами ИПП. Повысить эффективность лечения также можно путем добавления к ИПП висмута субцитрата в стандартной дозировке. В одном из исследований было показано, что у получавших НПВП пациентов с эндоскопически подтвержденным ЖКК профилактическое применение омепразола в дозе 20 мг/сут в течение 6 мес снижало риск повторного кровотечения более чем в 4 раза по сравнению с эрадикацией *Hp* без последующего поддерживающего лечения ИПП — этот показатель составлял 4,4 и 18,8% соответственно (F.K. Chan et al., 2001).

Пациенты с язвенным кровотечением, получавшие низкие дозы АСК с целью вторичной профилактики заболеваний ССС, могут продолжить применение АСК через 1-7 дней после останова кровотечения под прикрытием ИПП, поскольку это не сопровождается повышением риска повторного кровотечения, а прекращение вторичной тромбопрофилактики сопряжено с увеличением кардиоваскулярного риска уже через 1-2 недели после отмены АСК. Комбинированная терапия АСК и ИПП в этом случае более рациональна, чем переход на клопидогрел (уровень доказательств Ib).

Метаанализ 5 рандомизированных клинических исследований показал, что применение ИПП у больных с НПВП-гастропатиями достоверно снижало риск развития язв желудка. Частота выявляемых язв составила 14,5% на фоне приема ИПП против 35,6% в группе плацебо (A. Rostom et al., 2012). Доказана эффективность в первичной и вторичной профилактике НПВП-гастропатий ролонданта класса ИПП — омепразола. Так, в исследовании OPPULENT было показано, что применение омепразола эффективно с целью первичной профилактики НПВП-индуцированных язв — риск их возникновения снижался на 32% (M. Kujundzic et al., 2000). В исследованиях OMNIUM и ASTRONAUT установлено, что назначение омепразола в суточных дозах 20-40 мг более эффективно для вторичной профилактики эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ по сравнению с применением мизопростала в дозе 400 мг и ранитидина в дозе 300 мг (N.D. Yeomans et al., 1998). Частота рецидивирующих ЖКК у пациентов с артритом на фоне терапии комбинацией омепразола (20 мг) с диклофенаком была практически аналогична таковой при использовании цекоксиба (F.K. Chan et al., 2002).

Таким образом, омепразол по праву может рассматриваться в качестве препарата выбора для первичной и вторичной профилактики НПВП-гастропатий. Но поскольку на фармацевтическом рынке Украины представлено

значительное количество генерических препаратов омепразола зарубежного и отечественного производства, перед врачом закономерно встает вопрос о том, какой именно препарат рекомендовать пациенту. Необходимо учитывать не только теоретические данные об эффективности и безопасности действующего вещества и фармакоэкономические аспекты, но и сведения о биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности того или иного генерика оригинальному омепразолу, а также опыт его постмаркетингового применения и репутацию на рынке. В этом контексте особого внимания врачей, безусловно, заслуживает ОмеЗ® производства компании Dr.Reddy's Laboratories Ltd. — высококачественный генерик омепразола, который доказал свою терапевтическую эквивалентность оригинальному омепразолу, одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) и представлен на рынках Соединенных Штатов и ЕС. Для производства препарата ОмеЗ® используют микронизированный омепразол, который за счет увеличения площади поверхности лекарственного средства обеспечивает максимальное всасывание и быстрое наступление эффекта. Сверху капсулу покрывают кишечнорастворимым полимером (EUDRAGIT L100®), защищающим омепразол от агрессивного воздействия желудочного содержимого. За годы применения в клинической практике ОмеЗ® заслужил безупречную репутацию и доверие специалистов, а летом 2016 г. этот препарат был внесен в Книгу рекордов Гиннесса как получивший наибольшую поддержку (30 269 откликов врачей) в рамках «Кампании против кислотности».

Подготовила **Марина Титомир**

ОмеЗ® — 15 лет подтвержденной эффективности в предупреждении НПВП-гастропатий.



ОМЕЗ®



Бренд омепразолу №1 у світі

ОМЕЗ® в світі допомагає 61,000,000 пацієнтів на рік¹

ОмеЗ® — якість та впевненість у досягненні цільового рівня pH²

Висока технологічність Омезу забезпечує сталість та високу біодоступність омепразолу



Алюмінієвий блістер



ОМЕПРАЗОЛ
Кишкворозчинні пелетини

- ✓ Сучасна Eudragit L 100-55-технологія покриття³
- ✓ Мікронізований омепразол відокремлений від оболонки
- ✓ Подвійний алюмінієвий блістер захищає ОмеЗ від руйнування світлом⁴

¹ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., серед країн Європи, Латинської Америки, Азії та Африки.

² Дані отримані за даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

³ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁴ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁵ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁶ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁷ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁸ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁹ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

¹⁰ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

¹¹ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

¹² За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

¹³ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

¹⁴ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

¹⁵ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

¹⁶ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

¹⁷ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

¹⁸ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

¹⁹ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

²⁰ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

²¹ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

²² За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

²³ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

²⁴ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

²⁵ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

²⁶ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

²⁷ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

²⁸ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

²⁹ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

³⁰ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

³¹ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

³² За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

³³ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

³⁴ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

³⁵ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

³⁶ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

³⁷ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

³⁸ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

³⁹ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁴⁰ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁴¹ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁴² За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁴³ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁴⁴ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁴⁵ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁴⁶ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁴⁷ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁴⁸ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁴⁹ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁵⁰ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁵¹ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁵² За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁵³ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁵⁴ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁵⁵ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁵⁶ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁵⁷ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁵⁸ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁵⁹ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁶⁰ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁶¹ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁶² За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁶³ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁶⁴ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁶⁵ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁶⁶ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁶⁷ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁶⁸ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁶⁹ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁷⁰ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁷¹ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁷² За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁷³ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁷⁴ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁷⁵ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁷⁶ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁷⁷ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁷⁸ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁷⁹ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁸⁰ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁸¹ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁸² За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁸³ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁸⁴ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁸⁵ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁸⁶ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁸⁷ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁸⁸ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁸⁹ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁹⁰ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁹¹ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁹² За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁹³ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁹⁴ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁹⁵ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁹⁶ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁹⁷ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁹⁸ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

⁹⁹ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

¹⁰⁰ За даними IMS Health MIDAS Database, 2014 р., в Україні.

Мільйони виправданих сподівань в контролі кислотності!

Здоров'я України

37