

И. В. Загашвили, А. Н. Януль, Е. В. Титкова

РЕЗЕРВЫ И ВАРИАНТЫ ПРОФИЛАКТИКИ ГАСТРОПАТИЙ, ИНДУЦИРОВАННЫХ КРАТКОСРОЧНЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ. АКЦЕНТ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ОТЕЧЕСТВЕННОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в УО «БГМУ»

В статье приводятся собственные клинические наблюдения гастропатий, индуцированных краткосрочным приемом нестероидных противовоспалительных средств. В статье также обращено внимание на факторы риска НПВС-гастропатий и методы профилактики. Обсуждаются возможности их профилактики с акцентом на лекарственные средства отечественного фармацевтического рынка (диклопентил, гроцепрол, стиллен).

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, НПВС-гастропатия, профилактика, гастроцитопротекция.

I. V. Zagashvili, A. N. Yanul, E.V. Titkova

RESERVES AND OPTIONS FOR PREVENTION OF GASTROPATHY INDUCED BY SHORT-TERM USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS. THE EMPHASIS ON THE DRUGS DOMESTIC PHARMACEUTICAL MARKET

The article provides its own clinical observations gastropathy induced by short-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The article also drew attention to the risk factors for NSAID-gastropathy and preventive methods. The possibilities of their prevention with a focus on medicines domestic pharmaceutical market (diklopentil, grotseprol, stillen).

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID-gastropathy, prevention, gastrotsitoprotektor.

В настоящее время для лечения пациентов с воспалительным и болевым синдромами различного генеза широко применяются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): около 1,2% населения во всем мире принимает НПВС регулярно, значительное количество людей пользуется ими периодически в качестве обезболивающих и противовоспалительных лекарственных средств (ЛС).

Согласно классификации НПВС, выделяют: неселективные (неспецифические) ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2; ЛС с преимущественным влиянием на ЦОГ-2; коксибы (специфические ингибиторы ЦОГ-2). НПВС чрезвычайно широко востребованы у пациентов, страдающих различными заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани. НПВС относятся к числу наиболее важных симптом-модифицирующих лекарственных средств.

С каждым годом показания для назначения НПВС, как и их количество, расширяются. Поэтому НПВС являются лидерами по продажам в аптечной сети, широкому спектру медицинских показаний и по частоте нежелательных побочных реакций и осложнений, нередко приводящих к неблагоприятным исходам.

Гастроэнтерологические побочные эффекты НПВС: При приеме НПВС может поражаться любой отдел ЖКТ (пищевод, желудок, кишечник и др.). Поражения пищевода и кишечника («НПВС-энтеропатия») – обсуждаются реже, однако также занимают важное место в клинической практике. Клинический диагноз у пациента с НПВС-гастропатией формируется на основании формы патологии (диспепсия, гастрит, эрозии, язва, осложнения) с указанием на связь с НПВС в рамках МКБ-10:

- Симптоматические (диспепсия): тошнота, рвота, чувство тяжести в эпигастрии, изжога, боли в эпигастральной области, диарея, запоры
- Поражение пищевода (эрозивный эзофагит, язвы, кровотечения, стриктуры)
- Энтеропатия и колонопатия (эрозии, язвы, кровотечения, прободения, стриктуры)
- НПВС-гастропатия

Наиболее распространенным является НПВС-гастропатия, которая объединяет комплекс желудочных проявлений (эрозивно-язвенные поражения), возникающих под воздействием НПВС и имеющих характерные клинико-эндоскопические проявления. Термин «НПВС-гастропатия» был предложен в 1986 г. S. H. Roth [9].

В настоящее время НПВС-гастропатия представляет собой серьезную медико-социальную проблему в следствии широкого применения в клинической практике.

Повреждающие эффекты НПВС обусловлены их способностью тормозить синтез простагландинов, что связано с основным фармакологическим эффектом НПВС и осуществляется через ингибирование активности циклооксигеназы (ЦОГ). В организме человека имеется два изофермента ЦОГ – ЦОГ-1 (физиологическая – присутствует в ЖКТ, почках, тромбоцитах) и ЦОГ-2 (индуцируемая – в норме присутствует в тканях в очень малом количестве, но резко возрастает при воспалении). Положительные терапевтические эффекты НПВС связываются с их способностью ингибировать ЦОГ-2, побочные – с ингибированием ЦОГ-1.

В настоящее время безопасность применения НПВС является одной из актуальных проблем клинической медицины, в связи с чем представляем ряд клинических наблюдений пациентов которым были назначены данные ЛС в течение короткого периода (до 7 дней) и обсуждение возможных мер по предупреждению их развития.

Наблюдение первое. Женщина, 35 лет, при падении с велосипеда, получила ушиб мягких тканей колена. Врач-хирург поликлиники с анальгетической и противовоспалительной целью назначил лорноксикам внутрь по 8 мг 2 раза в сутки. На 4-е сутки приема ЛС пациентка, ранее считавшая себя абсолютно здоровой, обратилась к врачу-терапевту с жалобами на жгучие боли

в эпигастральной области. При выполненной в день обращения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлена следующая картина (здесь и далее приводятся только патологические изменения): в абдоминальном отделе пищевода проксимальнее зубчатой линии – две продольно расположенные линейные эрозии с геморрагической поверхностью, длиной 0,6 и 0,8 см; в антральном отделе – на нижней, верхней, передней и задней стенках около двух десятков эрозий диаметром от 0,1 до 0,4 см; луковица двенадцатиперстной кишки деформирована, воздухом раздувается плохо, стенки ригидные, на верхне-задней стенке язва овальной формы (1,0×0,5 см), кратер глубокий, основание фибринозное.

Комментарии. С учетом рубцовой деформации эрозивно-язвенные изменения, наиболее вероятно, возникли под влиянием НПВС на фоне имевшегося хронического процесса в гастродуоденальной зоне, протекавшего бессимптомно.

Наблюдение второе. 50-летний мужчина в период подготовки к плановой нейрохирургической операцией по поводу компрессионного синдрома на фоне грыжи диска L4-L5 принимал диклофенак внутрь по 25 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Жалоб со стороны внутренних органов не предъявлял, в анамнезе не имел хронических заболеваний. Осмотрен терапевтом. Патологии при физикальном обследовании не выявлено. После проведенной операции ночью возникла кинжальная боль в эпигастрии. Выполнена urgentная ЭГДС: обнаружена перфоративная язва желудка.

Комментарии. Причиной осложнения мог быть как прием НПВС, так и обусловленный хирургическим вмешательством стресс. Однако и исключить фоновую гастродуоденальную патологию не представляется возможным.

Наблюдение третье. У 25-летнего военнослужащего срочной службы без язвенного анамнеза на 7-е сутки стационарного лечения по поводу острого пояснично-крестцовой радикулита L5-S1 на фоне приема внутрь диклофенака по 25 мг 3 раза в сутки возникли «тупые» боли и чувство тяжести в эпигастрии, тошнота. Ранее пациент никогда не предъявлял жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). На ЭГДС – две рубцующиеся язвы (0,1×1,0 и 0,3×0,3 см) луковицы двенадцатиперстной кишки.

Комментарии. Причиной осложнения мог быть прием НПВС. Как и во втором случае, исключить фоновую хроническую гастродуоденальную патологию не представляется возможным.

Обсуждение. Все рассмотренные случаи гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений объединяет ряд обстоятельств: 1) молодой возраст пациентов; 2) острые ситуации, потребовавшие прием НПВС с целью обезболивания; 3) использование традиционных – неселективных в отношении циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), но с неплохим профилем гастроинтестинальной безопасности препаратов НПВС; 4) регулярный прием НПВС в течение короткого (до 7 дней) периода лечения; 5) отсутствие анамнеза патологии ЖКТ и традиционных факторов риска НПВС-гастропатии. У двух пациентов

обнаружены рубцовые изменения, которые могут свидетельствовать в пользу предшествующего язвенного процесса. У двух других пациентов клинических и подобных эндоскопических признаков не выявлено, однако исключить то, что НПВС могут быть назначены пациентам с патологией ЖКТ, невозможно.

Существующие рекомендации по профилактике НПВС-гастропатии: 1) адресованы долговременным потребителям НПВС; 2) ориентированы на оценку риска НПВС-гастропатии; 3) основаны на использовании ЦОГ-2 селективных НПВС и/или при наличии факторов риска на совместном приеме ингибиторов протонной помпы (ИПП) [5–8, 10]. Между тем, применение НПВС даже при краткосрочном лечении в отсутствие факторов риска очень часто сопровождается назначением ИПП, хотя это считается необоснованным и чрезмерным.

Относительно роли сроков лечения известно, что наибольшая выраженность изменений слизистой оболочки и вероятность развития НПВС-гастропатии возникает в первый месяц применения данных ЛС, поэтому короткие сроки появления желудочных осложнений не являются казуистикой. В рассматриваемых случаях у всех пациентов формальные показания к профилактическому приему ИПП, как и к выполнению ЭГДС отсутствовали. В таких острых ситуациях (травма, острая боль при дорсопатии) предварить ЭГДС назначению НПВС нереально. Однако тяжесть желудочных осложнений демонстрирует опасность краткосрочного приема НПВС у молодых лиц без факторов риска и нерешенность проблемы профилактики НПВС-гастропатии у этой категории пациентов. Поскольку эрозивно-язвенные изменения в популяции широко распространены, то «практически здоровый» пациент может оказаться больным и получать НПВС.

В качестве возможных вариантов профилактики НПВС-гастропатий предлагаются следующие:

1) У каждого пациента необходимо тщательно оценивать обоснованность назначения НПВС.

2) При назначении НПВС необходимо уточнять анамнез гастродуоденальных заболеваний или жалобы, на основании выявления которых и оценки конкретных факторов риска оценить вероятность возникновения НПВС-гастропатии.

3) Информировать пациента о возможных факторах риска приема НПВС.

4) Не практиковать рутинное назначение (например, при легких травмах) с целью обезболивания НПВС в виде курсов регулярного приема – у таких пациентов может быть вполне достаточным одно-двукратный прием данных ЛС.

5) В случаях предстоящего планового хирургического вмешательства у пациентов, принимающих НПВС, оправдано профилактическое использование ИПП, а выполнение ЭГДС целесообразно.

Как известно, основным механизмом неблагоприятного воздействия НПВС на ЖКТ является уменьшение синтеза простагландинов посредством подавления активности фермента ЦОГ, а наиболее безопасными препаратами с преимущественным или селективным воздей-

ствием на изофермент ЦОГ-2, который экспрессируется в патологических ситуациях. Другой механизм повреждения ЖКТ при приеме НПВС связывают с участием фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α). К ингибиторам ФНО-α относится пентоксифиллин, использование которого является перспективным и недорогим подходом профилактики НПВС-гастропатии [3].

В Республике Беларусь, как и в мировой практике проблема НПВС-гастропатии актуальна. Исследования, проведенные в нашей республике показали, что поражения желудочно-кишечного тракта, обусловленные приемом НПВС развиваются более чем у 30,5% пациентов, регулярно принимающих данные ЛС [2].

Ввиду высокой частоты назначения НПВС необходимо принять меры с целью улучшения безопасности их приема: одновременное назначение антисекреторных ЛС, гастроцитопротекторов, применение комбинированных ЛС и др.

С целью снижения частоты НПВС-гастропатий, на фармацевтическом рынке Республики Беларусь недавно появилось комбинированное ЛС отечественного производства **Диклопентил** (РУП «Белмедпрепараты»), содержащий в таблетке 50 мг диклофенака и 100 мг пентоксифиллина.

Еще одним перспективным препаратом из группы НПВС является **Гроцепрол** с действующим веществом N-ацетил-L-пролин. Гроцепрол также производится РУП «Белмедпрепараты». Данное лекарственное средство ингибирует миграцию нейтрофилов в очаг воспаления, угнетает генерацию супероксида активированными фагоцитарными клетками, что лежит в основе его специфического противовоспалительного и болеутоляющего эффекта. Учитывая наличие аминокислоты L-пролин, гроцепрол в экспериментальных условиях не обладал ulcerогенными свойствами [4].

В 2015 г. в Республике Беларусь было зарегистрировано инновационное ЛС **Стиллен** для профилактики НПВС-гастропатии с цитопротективным действием, сопоставимым по эффективности с мизопростолом. Лечебные эффекты препарата обеспечивает компонент азиатской полыни зупатилин, который через ингибирование образования активных форм кислорода и модуляцию киназы p38 и НКФВ-зависимых путей подавляет образование и высвобождение медиаторов воспаления в гастродуоденальной слизистой оболочке, активирует продукцию простагландинов и слизи. В Республике Беларусь препарат зарегистрирован как средство для профилактики НПВС-индуцированных эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки [1].

Таким образом, представленные случаи НПВС-гастропатий должны акцентировать внимание врачей на риск побочных эффектов на фоне краткосрочного применения НПВС. Использование новых НПВС отечественного производства, а также препаратов с гастроцитопротективным действием позволит существенно расширить диапазон терапевтических возможностей и предоставляет практическому врачу новый подход и выбор способа профилактики НПВС-гастропатии.

Литература

1. Адаменко, А. И., Силивончик Н. Н. Стиллен в профилактике поражений желудочно-кишечного тракта, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных средств и аспирина: рекомендации для практикующих врачей / Медицинские новости. – 2016. – № 3. – С. 2–8.

2. Дикарева, Е. А., Макаренко Е. В., Пиманов С. И. // Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, № 5. – С. 39–45.

3. Кевра, М. К. Диклопентил – очень удачная комбинация / Новости отечественной фармакологии. – 2013. – № 3. – С. 13–15.

4. Куваева, З. И. Лекарственные средства на основе аминокислот / Семейный доктор. – 2014. – № 1. – С. 27–32.

5. Abraham, N. S., El-Serag H. B., Johnson M. L. et al. National Adherence to Evidence-Based Guidelines for the Prescription of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. – 2005 vol. 129, P. 1171–1178.

6. Bhatt, D. L., Scheiman J., Abraham N. S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastro-

intestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. – 2008 vol. 118, P. 1894–1909.

7. Lanas, A., Garcia-Rodriguez L. A., Arroyo M. T. et al. On behalf of the investigators of the Association Espanola de Gastroenterologia (AEG). *Gut*. – 2006 vol. 55, P. 1731–1738.

8. Lanza, F. L., Chan F. K. L., Quigley E. M. M. Guidelines Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *The American Journal of Gastroenterology*. – 2009 vol. 104, P. 728–738.

9. Roth, S. H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. We started it – can we stop it? *Archives of Internal Medicine*. – 1986 vol. 146, P. 1075–1076.

10. Scheiman, J. M., Cryer B., Asaka M. et al. Panel discussion: treatment approaches to control gastrointestinal risk and balance cardiovascular risks and benefits: proposals and recommendations. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics Symposium Series*. – 2005. – Vol. 1, P. 26–32.