

## ГАСТРОПАТИЯ, ИНДУЦИРОВАННАЯ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ, И ЕЕ ПРОФИЛАКТИКА

В. Е. Новиков, Н. О. Крюкова, А. В. Крикова<sup>1</sup>

В обзоре представлены данные о частоте гастропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), освещены вопросы патогенеза данной патологии, факторы риска, а также основные пути ее предупреждения.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), НПВП-гастропатия, факторы риска, профилактика

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — наиболее часто используемые лекарственные средства в лечебной практике. Более 30 млн. человек в мире употребляют НПВП ежедневно как обезболивающие, противовоспалительные и антиагрегантные средства [22], причем частота применения увеличивается с возрастом: данные препараты получают до 30 % людей пожилого возраста, 6 % из них — более 9 месяцев в году или постоянно [1]. Спектр заболеваний, при которых используют НПВП, весьма широк. Основной круг потребителей НПВП составляют больные с хронической патологией суставов и позвоночника (ревматическими заболеваниями), при которых боль и воспаление являются основными клиническими проявлениями [12]. Наряду с ревматическими заболеваниями НПВП используют при болях различного генеза (невралгии, миалгии, головная и зубная боли и др.), для предупреждения образования тромбов при ишемической болезни сердца, тромбозах, других заболеваниях и состояниях, которые могут осложняться тромбозами и эмболиями. Так, врачи широко назначают небольшие дозы кислоты ацетилсалициловой, обладающей антиагрегантными свойствами.

К сожалению, клинические достоинства НПВП ограничиваются риском развития серьезных осложнений. Наиболее распространенной и опасной нежелательной реакцией, возникающей при приеме НПВП, является НПВП-гастропатия [7]. Предложенным в 1986 г. S. H. Roth термином NSAID-gastropathy (НПВП-гастропатия) принято обозначать эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, обусловленные приемом этих препаратов и имеющие характерную клинко-эндоскопическую картину. Эта патология связана с системным действием НПВП, развивается независимо от способа введения (внутрь, в виде суппозитория или парентерально) и проявляется видимым повреждением слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с формированием эрозий и язв, а также угрожающих жизни осложнений — кровотечения, перфорации, нарушения проходимости ЖКТ. Статистика свидетельствует: риск

желудочно-кишечных кровотечений при приеме НПВП возрастает в 3 – 5 раз, прободений — в 6, риск смерти от осложнений, связанных с поражением ЖКТ — в 8 раз. У 40 – 50 % пациентов, госпитализируемых с диагнозом острого желудочно-кишечного кровотечения, оно обусловлено приемом данной группы лекарственных средств. Пациенты, регулярно принимающие НПВП, погибают от подобных осложнений в два раза чаще, чем в популяции [34, 35, 44]. В Великобритании от таких осложнений умирают ежегодно до 2000 пациентов, в США прием НПВП является причиной 100 000 госпитализаций и 16 000 случаев смерти в год [30]. В Москве 34,6 % случаев госпитализаций с диагнозом “острое желудочно-кишечное кровотечение” связано непосредственно с приемом НПВП [16]. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки (сопровождающиеся диспепсией или бессимптомные) обнаруживаются при эндоскопическом исследовании практически у 40 % больных, длительно принимающих НПВП [12]. Соответственно возрастает и риск развития осложнений, связанных с поражением гастродуоденальной слизистой оболочки.

В среднем у 30 – 40 % больных, принимающих НПВП, развиваются симптомы НПВП-ассоциированной диспепсии (боли или чувство тяжести в эпигастриальной области, тошнота, иногда рвота, изжога) [10]. Однако чаще НПВП-гастропатия протекает бессимптомно, в связи с чем возникает риск развития таких серьезных осложнений, как кровотечение и перфорация, нередко ведущих к летальному исходу.

Специфические особенности этих поражений — появление на фоне применения НПВП острых, обычно множественных гастродуоденальных эрозий и/или язв с преимущественной локализацией в антральном отделе желудка; отсутствие локального воспаления и гистологических признаков гастрита; мало- или асимптомное течение и частая манифестация осложнением (до 60 % — кровотечением, реже — перфорацией язвы, стенозом привратника); склонность язв к заживлению при отмене НПВП [2, 6, 9, 30].

В патогенезе НПВП-гастропатии имеют место несколько механизмов. По значимости их можно расположить в следующей последовательности.

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии (зав. — проф. В. Е. Новиков) ГОУ ВПО “Смоленской государственной медицинской академии” Росздрава, Смоленск, 214019, ул. Крупской, 28.

1. *Ингибирование синтеза простагландинов ( $PgE_2$  и  $PgI_2$ ) и их метаболитов* — простаглицина и тромбосана  $A_2$  в слизистой оболочке желудка, которые выполняют протекторную функцию. Открыты и изучены две формы циклооксигеназы (ЦОГ): структурная (ЦОГ-1) и индуцированная (ЦОГ-2). ЦОГ-1 синтезируется в организме постоянно при нормальных условиях и обеспечивает продукцию простагландинов  $PgE_2$  и  $PgI_2$ , улучшающих защитные свойства слизистой оболочки ЖКТ.  $PgE_2$  увеличивают секрецию слизистого геля и бикарбонатов.  $PgI_2$  поддерживают оптимальный уровень кровотока в микроциркуляторном русле, стабилизируют мембраны тучных клеток и лизосом, регулируют функцию эпителия сосудов, активируют пролиферацию клеток в процессе нормальной регенерации, подавляют продукцию кислотных радикалов и ферментов нейтрофилами [40]. ЦОГ-2 в большом количестве образуется при воспалении, обеспечивает синтез провоспалительных простагландинов. НПВП, ингибируя ЦОГ-2, реализуют один из главных механизмов противовоспалительной активности, а блокируя ЦОГ-1, способствуют развитию системных побочных эффектов [26]. Причем НПВП подавляют продукцию простагландинов не только в очагах воспаления, но и на системном уровне, поэтому развитие гастропатий является “запрограммированным” фармакологическим эффектом этих препаратов [13]. В связи с этим следует отметить, что эрозивно-язвенные поражения желудка встречаются при парентеральном применении НПВП и при их применении в суппозиториях, что подтверждает угнетение выработки простагландинов и в этих случаях.

Углубление знаний и накопление клинических данных о механизмах действия НПВП позволили сформировать рабочую классификацию [14] и разделить НПВП на четыре группы:

1. Селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы кислоты ацетилсалициловой).
2. Неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство “стандартных” НПВП).
3. Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид).
4. Специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб).

2. *Локальное раздражение слизистой оболочки желудка и последующее образование язвы.* Обнаружен местный повреждающий эффект НПВП на клеточном уровне, который не обусловлен простагландиновым механизмом. В первую очередь он проявляется непосредственным повреждением клеток покровного эпителия. Особенно это характерно для НПВП, являющихся производными слабых органических кислот (кислота ацетилсалициловая, индометацин), которые в кислой среде желудочного сока находятся в неионизированном состоянии и свободно проходят через фосфолипидные мембраны клеток слизистой оболочки внутрь, где рН значительно выше. Внутри клетки мо-

лекулы НПВП ионизируются, накапливаются в относительно высоких концентрациях и вызывают обратную диффузию ионов водорода, нарушение качества желудочной слизи, снижение концентрации бикарбонатов [10].

Кроме того, вследствие системного воздействия НПВП слизистая оболочка желудка становится более доступной для местного токсического повреждения НПВП, хлористоводородной кислотой при гиперсекреции, желчными кислотами и кислотными печеночными метаболитами НПВП, панкреатическими ферментами на фоне дуоденогастрального рефлюкса [37].

Возможным механизмом развития лекарственно-индуцированных гастродуоденопатий является активация процессов перекисного окисления липидов [15]. Образующиеся в результате токсического действия НПВП продукты свободнорадикального окисления принимают участие в поражении слизистой оболочки желудка, а также в разрушении мукополисахаридов. В ряде работ [4, 17, 20] продемонстрировано положительное влияние препаратов с антиоксидантным типом действия на процессы регенерации и эпителизации острых язв и эрозий.

Опосредованно местные токсические эффекты НПВП также могут быть связаны с их способностью влиять на внутриклеточную концентрацию кальция, снижать образование глутатиона, разобщать окислительное фосфорилирование в митохондриях, активировать нейтрофилы и стимулировать апоптоз клеток [5, 23].

Местный повреждающий эффект НПВП в клинической практике подтверждается тем, что покрытые кишечнорастворимой оболочкой препараты вызывают значительно менее выраженное изменение слизистой оболочки желудка в первые две недели применения. Однако при длительном их применении также наблюдается появление желудочных эрозий и язв, что является, по-видимому, результатом системной супрессии синтеза простагландинов [18].

3. *ЦОГ-независимые механизмы повреждения слизистой оболочки ЖКТ.* К этой группе относится нарушение кровотока в слизистой оболочке на фоне предшествующего повреждения эндотелия сосудов [3]. Известна важная роль окиси азота (NO) в защите слизистой оболочки ЖКТ. Она продуцируется в эндотелии, обеспечивает нормальное кровообращение, ингибирует активацию нейтрофилов. Кислота ацетилсалициловая — единственный НПВП, обладающий способностью ингибировать экспрессию синтазы NO и стимулировать быстрое язвообразование [19].

Кроме того, НПВП способны переключать метаболизм арахидоновой кислоты с простагландинового на липоксигеназный путь. Это приводит к увеличению синтеза лейкотриенов ( $LiB_4$ ), которые, стимулируя адгезию нейтрофилов к эндотелию сосудов, токсически действуют на ЖКТ, индуцируют развитие локального воспаления [10].

Современная концепция профилактики НПВП-гастропатии опирается на выделение определенных групп больных, имеющих высокий риск осложнений со стороны ЖКТ. К факторам риска осложнений относятся пожилой возраст пациентов, структура, доза и длительность приема препарата, наличие НПВП-гастропатии в анамнезе, одновременное назначение глюкокортикостероидов, курение, прием алкоголя [8, 34, 36, 43, 45]. Работы ряда ученых позволили выделить две большие группы факторов риска возникновения НПВП-гастропатии. Первую составляют “модифицируемые”, которые можно устранить, снизив тем самым вероятность развития осложнений со стороны ЖКТ: прием высоких доз НПВП или нескольких препаратов из этой группы одновременно, курение, прием алкоголя, инфекция *H. pylori*. “Немодифицируемые” факторы риска не могут быть устранены — это пожилой возраст, наличие язвенного анамнеза (наибольшее значение имеет наличие в анамнезе осложненных язв) и сопутствующий прием низких доз кислоты ацетилсалициловой, антикоагулянтов, глюкокортикоидов, т.е. препаратов, повышающих риск образования эрозий и язв и развития кровотечения [34, 35, 44].

В 2004 г. в США был проведен анализ 304 клинических случаев с сочетанием различных факторов риска для определения стратегии профилактики серьезных осложнений НПВП. Исследователи пришли к выводу, что в основе безопасной терапии НПВП лежит использование у больных с основными факторами риска селективных ЦОГ-2 ингибиторов или неселективных НПВП в комбинации с мощным гастропротектором [24]. В реальной клинической практике обе стратегии профилактики НПВП-гастропатии занимают примерно равное положение [31].

Что касается комбинации неселективных НПВП с гастропротектором, характерно, что антациды, м-холиноблокаторы и  $H_2$ -блокаторы не предупреждают полностью развитие ulcerогенных поражений у пациентов группы высокого риска, принимающих НПВП [2]. Эффективными гастропротекторами, которые должны использоваться для профилактики НПВП-гастропатии, по мнению большинства экспертов, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Назначение этих препаратов в комбинации с неселективными НПВП позволяет снизить риск развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ как минимум на 50 % [45]. Наиболее эффективен в этом отношении омепразол [32]. Однако подавляющее большинство рандомизированных контролируемых исследований профилактической эффективности ИПП основано на оценке “суррогатных маркеров” серьезных осложнений (эндоскопических язв), а не желудочно-кишечных кровотечений и перфораций [38]. В ряде исследований использование неселективных НПВП в комбинации с ИПП оказалось недостаточно эффективным методом профилактики развития и рецидивирования НПВП-гастропатии [32, 47].

Такой же уровень безопасности наблюдается при использовании селективных НПВП [11]. Однако следует помнить, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб и др.) в той же степени, что и неселективные, вызывают развитие НПВП-гастропатии при действии двух и более серьезных факторов риска [33]. Анализ результатов исследования CLASS свидетельствует о нивелировании отличий в гастротоксичности между неселективными НПВП и целекоксибом к окончанию лечения. Кроме того, если пациенты помимо целекоксиба, рофекоксиба, этодолака или эторикоксиба получали кислоту ацетилсалициловую, преимуществ селективных ингибиторов ЦОГ-2 по сравнению с неселективными в отношении возникновения НПВП-гастропатии не наблюдалось [36, 42, 46].

В 1998 г. уточнены функции ЦОГ, позволяющие предположить повышение риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при применении специфических ингибиторов ЦОГ-2 [39]. Имеется в виду отсутствие у селективных НПВП антиагрегантных свойств (зависящих от ингибирования тромбосана  $A_2$ ), присущих, к примеру, кислоте ацетилсалициловой, а также подавление продукции простаглицлина — вазодилатора и ингибитора агрегации тромбоцитов [28]. Ингибирование ЦОГ-2 — зависимой продукции простаглицлина может стать одним из важных патогенетических механизмов развития тромбоэмболии, ведущей к инфаркту миокарда и инсульту [29]. В настоящий момент нет достаточных доказательств, отвергающих предположение, что осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы характерны для всего класса ингибиторов ЦОГ-2. Более того, не ясно, являются ли они специфическим последствием ингибирования ЦОГ-2 или в этом процессе участвуют другие механизмы. Если это так, то неселективные НПВП также могут оказывать побочное действие на сердечно-сосудистую систему [27].

Итак, применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 остается оправданной мерой снижения гастротоксичности НПВП для пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны ЖКТ. Однако при необходимости одновременного приема кислоты ацетилсалициловой или наличии факторов, повышающих вероятность развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, следует предпочесть другие способы снижения гастротоксичности НПВП [36].

Исходя из патогенеза НПВП-гастропатии, для ее профилактики логичным представляется применение синтетических аналогов простаглицлинов (заместительная терапия). Сегодня на рынке имеется только один аналог  $PgE_2$  — мизопростол. При приеме НПВП в сочетании с мизопростолом язвенные поражения слизистой оболочки желудка наблюдались у 0,56 % пациентов, а при приеме НПВП с ранитидином — у 5,67 % [41]. Однако этот препарат, как и природные простаглицлины имеет определенные недостатки, связанные с влиянием на другие органы и системы. Наиболее час-

тым нежелательным эффектом мизопростола является диарея, которая в среднем наблюдается у каждого 4 – 5-го пациента. Ее появление может приводить к отказу от приема препарата у 14 % пациентов [21]. Кроме того, препарат необходимо принимать несколько раз в день ввиду быстрого метаболизма. Наконец, по клинической эффективности он уступает антисекреторным средствам [6].

К сожалению, несмотря на четко определенные факторы риска и столь же определенные методы профилактики НПВП-гастропатии, проблема серьезных осложнений со стороны ЖКТ, связанных с приемом НПВП, остается острой.

## ЛИТЕРАТУРА

- С. Г. Бурков, А. Т. Арутюнов, П. А. Никифоров, *Экспер. и клин. гастроэнтерол.*, **5**, 96 – 102 (2007).
- С. Г. Бурков, *Рус. мед. ж.*, **6**, 454 – 458 (2007).
- А. Л. Верткин, Е. И. Вовк, А. А. Машарова, М. И. Захарченко, *Лечащий врач*, **6**, 78 – 81 (2002).
- В. И. Зорькин, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Саранск (2003).
- В. Т. Ивашкин, *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, **1**, 11 – 14 (1994).
- В. А. Исаков, *Клин. фармакол. и терапия*, **5**, 1 – 5 (2005).
- А. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов, *Рус. мед. ж.*, **15**, 1073 – 1078 (2006).
- А. Е. Каратеев, *Клин. фармакол. и терапия*, **16**(1), 81 – 84 (2007).
- Т. Л. Лапина, *Consilium medicum*, **3**(9), 438 – 442 (2001).
- И. В. Маев, Е. С. Вьючнова, Е. Г. Лебедева, *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.*, **6**, 16 – 23 (2006).
- Е. Л. Насонов, *Рус. мед. ж.*, **9**(15), 636 – 639 (2001).
- Е. Л. Насонов, Л. Б. Лазебник, В. Ю. Мареев и др., *Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации*, Москва (2006).
- В. А. Насонова, *Рос. журн. гастроэнтерол. и гепатол.*, **3**(1), 7 – 10 (1994).
- В. А. Насонова, *Рус. мед. ж.*, **8**(17), 714 – 717 (2000).
- О. С. Радбиль, *Клин. мед.*, **3**, 17 – 21 (1989).
- А. П. Рябкова, Н. И. Шостак, Л. А. Малярова, *Врач*, **4**, 26 – 27 (2004).
- В. Н. Цыбулькина, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Казань (1997).
- Г. Я. Шварц, *Фарматека*, **14**, 90 – 94 (2005).
- А. А. Шептулин, *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, **1**, 15 – 19 (2006).
- Е. И. Ямашкина, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Саранск (2002).
- K. D. Bardhan, L. Bjarnason, D. L. Scott, et al., *Brit. J. Rheum.*, **32**, 990 – 995 (1993).
- C. Baum, D. L. Kennedy, and M. B. Forbes, *Arthritis Rheum.*, **28**, 686 – 692 (1985).
- P. M. Brooks, *Brit. J. Rheumatol.*, **37**, 1265 – 1271 (1998).
- R. W. Dubois, G. Y. Melmed, J. M. Henning, and L. Lane, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **19**, 197 – 208 (2004).
- D. L. Earnest, *Arthritis Rheum.*, **19**(2), 6 – 10 (1990).
- G. Fierro-Carrion and C. V. Ram, *Amer. J. Cardiol.*, **80**, 775 – 776 (1997).
- A. Finckh and M. D. Aronson, *Ann. Intern. Med.*, **142**(3), 212 – 214 (2005).
- G. A. FitzGerald and C. Patrono, *N. Engl. J. Med.*, **345**(6), 433 – 442 (2001).
- G. A. FitzGerald, *N. Engl. J. Med.*, **351**(17), 1709 – 1711 (2004).
- D. Y. Graham, A. R. Opekun, and F. F. Wilingham, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, **3**, 55 – 59 (2005).
- J. Greenberg, Y. Yarici, J. Kremer, et al., *Arthritis Rheum.*, **54**, 109 (2006).
- C. Hawkey, J. Karrascch, L. Szczepanski, et al., *N. Engl. J. Med.*, **338**, 727 – 734 (1998).
- C. J. Hawkey and M. M. Skelly, *Curr. Pharm. Des.*, **8**, 1077 – 1089 (2002).
- L. Laine, *Rew. Gastroenterol. Dis.*, **4**, 33 – 41 (2004).
- L. Laine, E. S. Maller, C. Yu, et al., *Gastroenterology*, **127**(2), 395 – 402 (2004).
- Lanas, *Curr. Treat. Options. Gastroenterol.*, **9**, 147 – 156 (2006).
- F. L. Lanza, *Am. J. Med.*, **77**, 19 – 24 (1984).
- A. Moore, S. Derry, C. Phillips, et al., *BMC Musculoskeletal Dis.*, **7**, 79 (2006).
- B. F. McAdam, F. Catella-Lawson, I. A. Mardini, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**(1), 272 – 277 (1999).
- H. E. Paulus, *Arthritis Rheum.*, **28**, 1168 – 1169 (1985).
- J. B. Raskin, R. H. White, R. Jaszewsky, et al., *Amer. J. Gastroenterol.*, **91**, 223 – 227 (1996).
- F. E. Silverstein, G. Faich, J. L. Goldstein, et al., *JAMA*, **284**(10), 1247 – 1255 (2000).
- G. Singh, D. R. Ramay, D. Morfeld, et al., *Arch. Intern. Med.*, **156**, 1530 – 1536 (1996).
- G. Singh, *Am. J. Med.*, **105**(suppl. 1B), 31S – 38S (1998).
- G. Singh and S. Triadafilopoulos, *Int. J. Clin. Pract.*, **59**, 1210 – 1215 (2005).
- R. A. Weideman, K. C. Kelly, S. Kazi, et al., *Gastroenterology*, **127**(5), 1322 – 1328 (2004).
- N. Yeomans, Z. Tulassay, and L. Juhasz, *N. Engl. J. Med.*, **338**, 719 – 726 (1998).

Поступила 11.03.08

## NSAID-INDUCED GASTROPATHY AND ITS PROPHYLAXIS

V. E. Novikov, N. O. Kryukova, and A. V. Krikova

Pharmacology Department, Smolensk State Medical Academy, ul. Krupskoi 28, Perm, 214019, Russia

Data on the frequency of NSAID-induced gastropathy, its pathogenesis, risk factors, and the principal ways of prevention are reviewed.