

Екатерина ГРИЩЕНКО, к.м.н., врач-гастроэнтеролог

Гастропатии, вызванные нестероидными

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ: ПАТОГЕНЕЗ,

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время гастропатия признана одним из самым распространенных серьезных осложнений терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Ключевые слова: гастропатия, эрозивно-язвенное поражение, желудок, ингибиторы протонной помпы, пантопразол

Термин «НПВП-гастропатии» был предложен в 1986 г. для того, чтобы отличить специфическое поражение слизистой оболочки желудка, возникающее при длительном употреблении НПВП, от классической язвенной болезни. Широкое применение НПВП (в т.ч. и в качестве препаратов безрецептурного отпуска), с одной стороны, и необходимость их длительного или постоянного приема — с другой обуславливают распространение НПВП-гастропатии. Данные последних исследований показывают, что эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ отмечается, по различным источникам, у 20—40% пациентов, регулярно принимающих НПВП. В пожилом возрасте увеличивается частота развития язв двенадцатиперстной кишки у 30% больных, принимающих НПВП. Например, для больных ревматоидным артритом, длительно принимающих НПВП, риск госпитализации или смерти из-за гастроэнтерологических проблем оценивается как 1,3—1,6% в год, что позволяет рассматривать желудочно-кишечные осложнения как одну из частых причин смерти при этом заболевании.

Клиническая картина при НПВП-индуцированных гастропатиях характеризуется дисбалансом между симптоматикой и выраженностью эндоскопических изменений. Так, у ряда пациентов, отмечающих боли или чувство тяжести в эпигастриальной области, тошноту, иногда рвоту, изжогу и другие диспепсические расстройства, при эндоскопическом исследовании выявляются минимальные изменения слизистой оболочки. Напротив, при наличии множественных эро-

зий и язв желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки часто НПВП-гастропатии протекают бессимптомно, в связи с этим возникает риск развития таких серьезных осложнений, как кровотечение и перфорация, нередко ведущих к летальному исходу.

Основной механизм развития эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки ЖКТ связан с блокированием синтеза простагландинов (ПГ) НПВП. Снижение синтеза ПГ приводит к уменьшению синтеза слизи и бикарбонатов, являющихся основным защитным барьером слизистой оболочки желудка от агрессивных факторов желудочного сока. При приеме НПВП снижается уровень простагландина и оксида азота, что неблагоприятно сказывается на кровообращении в подслизистой ЖКТ и создает дополнительный риск повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Изменение баланса защитных и агрессивных сред желудка приводит к формированию язв и развитию осложнений: кровотечений, перфорации, пентрации.

НПВП обладают способностью в кислой желудочной среде непосредственно проникать в клетки слизистой оболочки, нарушая слизисто-бикарбонатный барьер и вызывая обратную диффузию ионов водорода, и оказывать, таким образом, прямое, «контактное» повреждающее действие на клетки покровного эпителия. В этом плане особую опасность представляют т.н. кислые НПВП. Одним из основных моментов в патогенезе контактного действия НПВП может являться блокирование ферментных систем митохондрий эпителиоцитов, вызывающее

нарушение процессов окислительного фосфорилирования и приводящее к развитию каскада некробиотических процессов в клетках. Это проявляется снижением устойчивости клеток слизистой оболочки к повреждающему действию кислоты и пепсина и уменьшению их регенераторного потенциала.

Существует несколько факторов, которые увеличивают риск развития желудочных язв и их осложнений при назначении НПВП. К ним относятся: возраст старше 65 лет; язвенная болезнь в анамнезе; большие дозы и/или одновременный прием нескольких НПВП; сопутствующая терапия ГКС; продолжительность терапии; наличие заболевания, требующего длительного приема НПВП; женский пол; курение; прием алкоголя; наличие *H. pylori*. Особенно высока частота тяжелых осложнений со стороны ЖКТ, достигающая 9% в течение 6 месяцев приема препаратов у пациентов с несколькими факторами риска.

Так, риск развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ у больных, принимающих НПВП и глюкокортикостероиды, возрастает в 10 раз. Увеличение возможности развития осложнений можно объяснить системным действием ГКС: блокируя фермент фосфолипазу А2, они тормозят высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран, что ведет к уменьшению образования ПГ.

● ПРОФИЛАКТИКА НПВП-ГАСТРОПАТИЙ

Подавляющее большинство случаев развития серьезных ЖКТ-осложнений отмечается у лиц с факторами риска НПВП-гастропатии, поэтому именно им показаны активные профилактические мероприятия. Важнейшее значение имеет рациональное использование НПВП с учетом особенностей клинической ситуации и фармакологических свойств лекарственных средств. НПВП всегда следует назначать в минимальных дозах, необходимых для

достижения терапевтического эффекта, по возможности избегая сочетаний с препаратами, способными увеличивать риск развития ЖКТ-осложнений (низкие дозы АСК, антикоагулянты, глюкокортикоиды).

Антисекреторные препараты заняли в настоящее время центральное место в профилактике НПВП-гастропатий. Их объединяет способность подавлять выработку соляной кислоты и пепсина за счет влияния на париетальные и обкладочные клетки желудка. Тем самым они уменьшают повреждающее действие кислотно-пептического фактора — основного фактора «агрессии» в патогенезе язвенно-эрозивного поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. Использование антацидных препаратов и сукральфата в качестве гастропротекторов нецелесообразно, т.к. их эффективность не превышает эффекта плацебо. То же касается и применения стандартных доз H₂-блокаторов для профилактики возникновения или рецидивов язв и эрозий желудка, хотя они достоверно снижают риск развития патологии двенадцатиперстной кишки. И хотя многолетний опыт показал, что это сравнительно малотоксичные и безопасные лекарственные средства (ЛС), «синдром рикошета» и далеко не полная блокада желудочной секреции не позволяют широко использовать их в качестве средств для профилактики развития НПВП-гастропатий. И только использование сравнительно нового класса ЛС, непосредственно блокирующих H⁺, K⁺-АТФазу — протонную помпу париетальной клетки, в результате наиболее мощного антисекреторного воздействия способствует эффективному лечению и профилактике НПВП-гастропатий. Эти препараты вошли в арсенал врача относительно недавно: первый ингибитор протонной помпы (ИПП) — омепразол появился в 1988 г., затем были созданы лансопризол, пантопризол и рабепразол. Последней разработкой стал эзомепразол (2000 г.) — ИПП, являющийся продуктом технологии стереоселективного синтеза и представляющий собой оптический моноизомер. ИПП являются производными бензимидазола. Они отличаются друг от друга структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольных кольцах. Механизм действия различных представителей этого

класса одинаков, различия относятся в основном к фармакокинетике и фармакодинамике.

ИПП блокируют как базальную, так и стимулированную желудочную секрецию, в отличие от блокаторов H₂-рецепторов гистамина, которые подавляют преимущественно базальную желудочную секрецию. После отмены ИПП полная блокада желудочной секреции удерживается в течение 7–10 дней. Только ИПП способны в стандартном режиме обеспечивать у большинства больных достаточно стойкое и продолжительное угнетение желудочной секреции, необходимое для оптимального лечения на уровне pH > 3,0 — pH > 5,0 не менее 16–18 часов в сутки.

Одним из представителей нового поколения ИПП является пантопризол (Контролок). Контролок — это единственный препарат из ИПП, который не включается в известные метаболические пути взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Многие больные наряду с антисекреторными принимают также и другие ЛС. Наиболее серьезными последствиями полипрагмазии являются повышение риска развития побочных реакций и взаимодействие принятых препаратов. Так, при приеме двух препаратов потенциальный риск их взаимодействия составляет 6%, а при приеме пяти — 50%. Для предотвращения этих неблагоприятных последствий (вне зависимости от количества одновременно принимаемых лекарств) предпочтительно принимать препарат, потенциально слабо взаимодействующий с другими медикаментами. В реальной практике различия между ИПП в отношении их клинической эффективности в эквивалентных дозах, по видимому, невелики. Поэтому их индивидуальная способность вступать в лекарственные взаимодействия становится важным фактором, который необходимо учитывать при принятии решения о назначении того или иного препарата. В исследованиях, проведенных с участием здоровых добровольцев и пациентов, продемонстрировано отсутствие значимых метаболических взаимодействий при применении пантопризола в комбинации с антацидами, феназоном, кофеином, карбамазепином, цинакальцетом, кларитромицином, циклоспорином, диазепамом, диклофенаком, b-ацетилдиглок-

сином, этанолом, глибенкламидом, натрия левотироксина, метопрололом, напроксеном, нифедипином замедленного высвобождения, пероральными контрацептивами, фенпрокумоном, фенитоином, пироксикамом, такролимусом, теофиллином или варфарином.

Пантопризол (Контролок) обладает высокой биодоступностью (77%), благодаря чему, начиная с первого приема, быстро оказывает выраженное подавление секреции соляной кислоты. Препарат обладает постоянной линейной предсказуемой фармакокинетикой. Это дает возможность оптимального лечения, которое соответствует тяжести заболевания и общему состоянию больного. Контролок длительно подавляет образование соляной кислоты, что дает возможность добиться снижения ее секреции на протяжении суток. Препарат обладает самым длинным полупериодом угнетения секреции соляной кислоты (до 45,9 ч) по сравнению с омепразолом (до 27,5 ч) и лансопризолом (до 12,9 ч). Это обусловлено специфическим связыванием его с расположенным в 822-м положении цистеином, который погружен в транспортный домен желудочного кислотного насоса. Длительный (до 5 лет) прием внутрь Контролока (в основном в дозе 40 или 80 мг/сут) незначительно или умеренно повышал плотность ЕСЛ-клеток в СО желудка. Двойная оболочка таблетки Контролока, технология производства которой защищена европейским патентом, обеспечивает предсказуемую длительность действия, высокий уровень эффективности и оптимальный профиль безопасности при каждом приеме.

● ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при назначении НПВП и антиагрегантов врачу необходимо постоянно взвешивать риск и пользу лечения. Следует помнить, что любые НПВП, АСК, клопидогрел и другие антиагреганты повышают риск эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, а также вероятность возникновения язвенных кровотечений и перфораций. Назначение ИПП существенно снижает этот риск. Здравый смысл и индивидуальный подход к пациенту остаются ключевыми при назначении лечения НПВП.