

# НПЗП і гастробезпека: міф чи реальність?

12 травня за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ) відбувся симпозиум «Менеджмент болю та стресових розладів», у програмі якого було представлено широкий спектр доповідей, присвячених контролю болю і стресу. Особливий інтерес мав виступ доцента кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кандидата медичних наук Олександри Олексіївни Клекот «НПЗП і гастробезпека: міф чи реальність?».



О.О. Клекот

Проблеми спричинених нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) уражень травної системи – надзвичайно актуальне питання внутрішньої медицини, оскільки група НПЗП є одним із лідерів продажів ліків як за рецептом, так і в безрецептурному статусі. Саме ці препарати найчастіше застосовуються для усунення болювого синдрому, зниження температури, пригнічення запальних процесів. Донедавна не існувало регуляторних документів, які б регламентували ведення пацієнтів із НПЗП-гастропатіями, але у 2018 р. нарешті було опубліковано сформульовані групою експертів консенсусні рекомендації щодо цього питання, відомі як консенсус ICON-G.

В цих рекомендаціях зазначено, що застосування НПЗП пов'язано з високим ризиком розвитку гастропатій незалежно від тривалості прийому. Показано, що всі НПЗП незалежно від способу введення підвищують ризик розвитку гастропатій. Найпоширенішими немодифікованими факторами ризику останніх є вік >60 років і виразкова хвороба та її ускладнення, як-от шлунково-кишкові кровотечі; натомість модифікованими факторами є супутній прийом ацетилсаліцилової кислоти (АСК) чи інших НПЗП, системних глюкокортикоїдів (ГКС), антикоагулянтів, антитромбоцитарних засобів і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, супутнє інфікування *Helicobacter pylori*. Єдиний варіант оптимальної профілактики НПЗП-гастропатій – комбінація НПЗП з інгібіторами протонної помпи (ІПП) (Hunt R. et al., 2018).

Спектр уражень травної системи при застосуванні НПЗП є дуже широким і варіює від легкої диспепсії до шлунково-кишкових кровотеч та перфорацій. Існує 3 основних морфологічних види уражень слизової оболонки травного тракту: крововиливи, ерозії та виразки. Крововиливи виникають упродовж декількох хвилин після прийому НПЗП і за розміром можуть варіювати від дрібних петехій до великих геморагій у фундальному відділі. Ерозії є неглибокими та зазвичай з'являються в значній кількості в антральному відділі шлунка чи в кишечнику. Натомість виразки мають більшу глибину і нерідко (у 40% випадків) ускладнюються кровотечами. Обумовлені НПЗП ураження слизової оболонки часто мають німий характер і манифестують уже на стадії ускладнень.

Патогенез НПЗП-асоційованих уражень шлунково-кишкового тракту (ШКТ) включає місцевий (контактний) ушкоджувальний вплив НПЗП та улцерогенну дію, асоційовану із блокадою циклооксигенази (ЦОГ)-1 (рис. 1).

Відповідно до рекомендацій Американської колегії гастроентерології (2009), тактику профілактики НПЗП-гастропатій слід обирати з огляду на кардіоваскулярний та гастроінтестинальний ризики пацієнта (табл. 1). Цих поглядів дотримуються і Українська гастроентерологічна асоціація, рекомендації якої щодо цього питання були видані в 2017 р.

Чинниками розвитку уражень ШКТ на тлі застосування НПЗП є анамнез шлунково-кишкової кровотечі (2 бали), вік >65 років (1 бал),

потреба у високих дозах НПЗП (1 бал), виразка в анамнезі (1 бал) та прийом ГКС, варфарину чи АСК (1 бал).

Отже, препаратами, здатними забезпечити відносно безпечне вживання НПЗП, є винятково ІПП. Ця група засобів має відмінний супресивний вплив на виділення соляної кислоти, захищаючи від виразок і шлунок, і кишечник. Різні ІПП однаковою мірою працюють щодо профілактики спричинених НПЗП гастро- та ентеропатій.

Золотий стандарт антисекреторної терапії – класичний представник ІПП омепразол. Омепразол дуже швидко абсорбується з кишечнику до системного кровотоку, кумулюється в секреторних каналцях парієтальних клітин шлунка, активується протонами кислої середовища та незворотно інгібує воднево-калієву помпу. Ефективність омепразолу дуже добре доведена за допомогою низки досліджень (OMNIUM, ASTRONAUT, OPPULENT тощо) (табл. 2).

Продемонстровано також перевагу омепразолу над ранітидином і мізопростолом в аспекті зменшення токсичних впливів НПЗП. Порівняно з іншими ІПП омепразол добре утримує рН >4 після однократного застосування препарату. Це надає можливість тривало підтримувати відносно безпечний рівень рН у шлунку й уникати т. зв. кислотних проривів. Метааналіз 56 клінічних досліджень виявив, що омепразол (20 мг) підтримує рН >4 майже на 10% довше, ніж еквівалентна доза пантопрозолу (80 мг) (Graham D., Tansel A., 2009). Крім того, омепразол у 3,7 рази знижує частоту рецидивів шлунково-кишкових кровотеч після ендоскопічного гемостазу в пацієнтів із кровотечею з пептичної виразки (James Y.W. et al., 2000). Зниження ризику кровотеч зумовлює також зменшення об'єму необхідних гемотрансфузій та скорочення тривалості стаціонарного лікування на 20% (рис. 2).

Отже, омепразол (Омес, компанія Dr. Reddy's) відповідає усім необхідним вимогам до препарату, здатного лікувати НПЗП-гастропатії та НПЗП-ентеропатії, а також запобігати їм.

Другим питанням профілактики НПЗП-асоційованих уражень травного тракту є питання максимально безпечного для ШКТ НПЗП,

який володіє належним рівнем знеболювального, протизапального та жарознижувального ефектів. Такий НПЗП – молекула амтолметину гуацилу (АМГ), яка в Україні відома під торговельною назвою Найзилат (компанія Dr. Reddy's). АМГ являє собою прекурсор толметину – неселективного інгібітора ЦОГ-1 та ЦОГ-2, який характеризується винятково низькою гастротоксичністю. Класичним неселективним НПЗП (диклофенаку, ібупрофену, кетопрофену, толметину) притаманна частота побічних ефектів із боку ШКТ у межах 25,7%, але наукові розробки італійських учених дозволили синтезувати інноваційний неселективний НПЗП – АМГ. У ШКТ АМГ гідролізується до толметину гліцинамиду, потрапляє до системного кровотоку та вже в тканинах під дією ферментів естераз метаболізується до толметину, який добре накопичується у вогнищах запалення, реалізуючи протизапальну й анальгезивну дію. Отже, прекурсорна захищена форма дозволяє АМГ мати дуже низьку частоту гастроінтестинальних побічних ефектів: на рівні 3,9% (рис. 3).

Форма проліків нівелює місцеву подразнювальну дію препаратів на слизову оболонку шлунка. Крім того, одним із метаболітів АМГ є гваякол, здатний активувати капсаїцинові рецептори ШКТ. Ця активація забезпечує не лише додаткову ЦОГ-незалежну знеболювальну дію, а й стимулює вироблення кальцитонін-генз'яваного білка, який, своєю чергою, сприяє збільшенню вільного оксиду азоту. Вільний оксид азоту має низку сприятливих впливів у ШКТ, зокрема регулює утворення слизу, підтримує мікроциркуляцію та трофіку слизових оболонок травного тракту, запобігає ішемії, блокує проліферацію гладком'язових клітин, пригнічує активацію нейтрофілів, реалізує захисні ефекти простагландинів у слизовій оболонці шлунка.

Отже, АМГ (Найзилат, компанія Dr. Reddy's) притаманна потужна протизапальна та знеболювальна дія, зіставна з показниками диклофенаку, піроксикаму, целекоксибу, а також низький улцерогенний потенціал ефекту

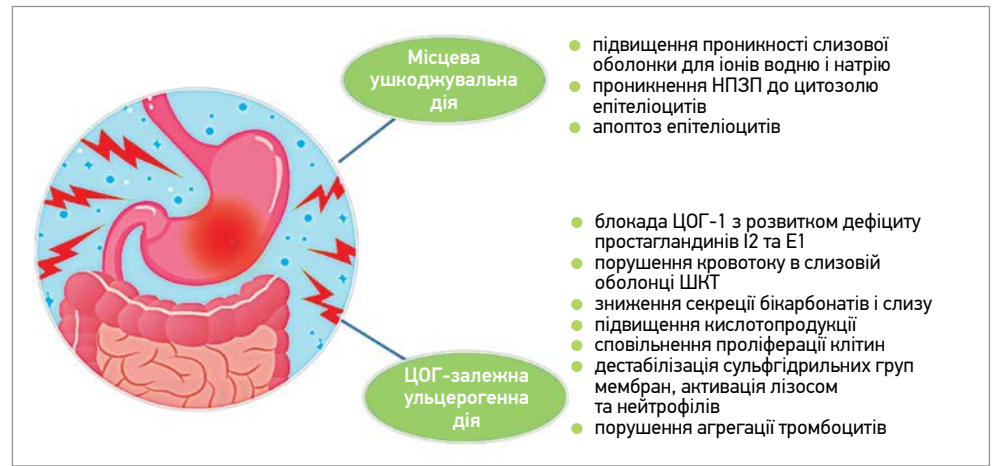


Рис. 1. Патогенез НПЗП-гастропатій

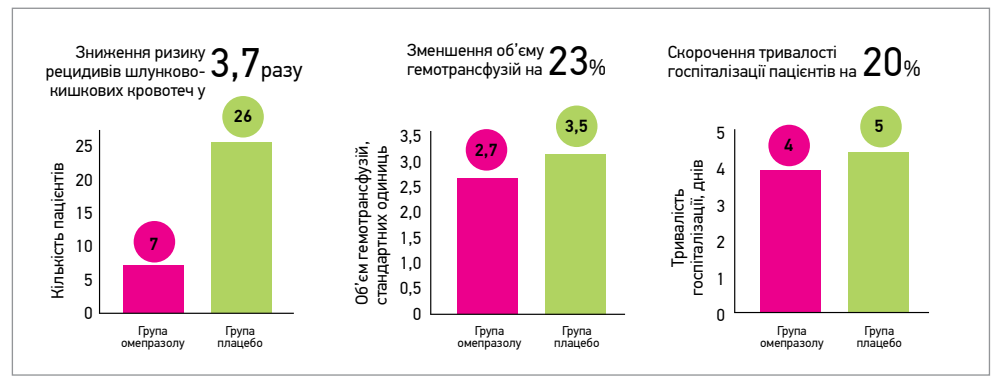


Рис. 2. Рецидиви шлунково-кишкових кровотеч на тлі застосування омепразолу та плацебо (Lou Y.W. et al., 2000)

