

# Здоров'я України<sup>®</sup>

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 22 (275) Листопад 2011 р.

Передплатний індекс – 35272

**З**гідно з офіційними даними, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) становлять одну з основних груп лікарських засобів, які реалізуються в Україні.

**Л.М. Мосійчук, д.м.н., І.В. Кушніренко, к.м.н.,**  
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

## Проблема НПЗП-гастропатій і їх лікування

НПЗП застосовують у лікуванні захворювань суглобів, патології серцево-судинної системи, неврологічних порушень тощо. Протизапальна дія НПЗП полягає в пригніченні синтезу простагландинів шляхом зниження продукції циклооксигенази-2. Пригнічення синтезу простагландинів зумовлює розвиток гастропатій. Крім того, є і пряма ушкоджувальна дія цих засобів на слизову оболонку (СО) шлунка. Властивості НПЗП, тривалість їх прийому, особливості організму пацієнтів впливають на ризик розвитку НПЗП-гастропатій, які характеризуються розвитком важких і загрозливих життю ускладнень, що розвиваються у 1-5% пацієнтів, які вживають НПЗП понад року.

Виявлення чинників ризику є дуже важливим моментом для визначення тактики ведення хворого. До таких чинників відносять літній вік (>65 років), супутнє використання системних глюкокортикоїдів або антикоагулянтів, наявність в анамнезі виразки, ускладненої кровотечею, ревматоїдного артриту, серцево-судинних захворювань, шлунково-кишкових диспепсичних розладів, які асоціюються з прийомом НПЗП, а також куріння. Аналіз результатів дослідження, проведеного Sung-Hun Lee і співавт. у 2008 р., з участю 3140 пацієнтів із захворюваннями суглобів, яким призначали НПЗП, показав, що 45% учасників відносяться до групи високого і дуже високого ризику розвитку гастроінтестинальних ускладнень. Близько 54% хворих з розвитком ускладнень були віком понад 65 років, коморбідні стани (захворювання серцево-судинної системи, нирок, печінки, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба) мали місце у 46%. Підвищення доз НПЗП призвело до ускладнень у 43% обстежених, наявність шлунково-кишкових кровотеч в анамнезі відмічали 36% хворих. Ускладнення виникли у 15% пацієнтів, які вживали АСК.

Відомо, що існує три рівні захисту СО: передепітеліальний, що включає слизовий бар'єр, бікарбонати, поверхневі активні фосфоліпіди; епітеліальний – фактори росту, проліферація клітин, регенерація; підепітеліальний – мікроциркуляція крові, лейкоцити.

Дослідження системи захисту СО проводилося починаючи з 1980-х рр., саме тоді була доведена важлива роль простагландинів як протекторного чинника. Роль простагландинів у захисті слизової оболонки полягає у зниженні кислотопродукції, збільшенні продукції слизу, бікарбонатів, регуляції синтезу білків. Саме ці чинники важливі для підтримки гомеостазу в СО.

У захисті СО також має значення і синтез окису азоту (NO), який модулює ряд захисних властивостей (кровотік, синтез слизу, бікарбонатів) і разом з простагландінами грає важливу роль у загоєнні виразок і ерозій.

Патофізіологічні механізми розвитку НПЗП-гастропатій пов'язані з ізоферментами ЦОГ-1 і ЦОГ-2, які були виділені в 1990-х рр. Сьогодні відомо, що ЦОГ-1 є конститутивним ферментом, тоді як синтез ЦОГ-2 індукується у разі розвитку запалення. Традиційні НПЗП пригнічують діяльність обох ізоформ ЦОГ, що призводить до зниження їх функціональних можливостей у синтезі простагландинів і, відповідно, до зниження захисних властивостей СО шлунка. На фармацевтичному ринку існують НПЗП, що відносяться до групи коксибів, які здатні селективно інгібувати ЦОГ-2.

Існують деякі аспекти механізму розвитку уражень СО шлунка, які вимагають подальшого вивчення. Саме їх намагається пояснити теорія накопичення НПЗП у клітинах з наступним їх руйнуванням. Більшість НПЗП є слабоорганічними кислотами. У шлунковому соку вони неіонізовані й ліпофільні, потрапляючи в шлунок проникають через СО, епітелій і клітинну мембрану до цитоплазми, де рН-фактор є нейтральним. У нейтральній рН НПЗП іонізуються, стають гідрофільними і таким чином накопичуються в межах клітини, що надалі призводить до порушення цілісності епітелію і розвитку ураження слизової оболонки.

Положення цієї теорії обумовлюють пошук ученими нових лікарських засобів, здатних нівелювати ушкоджувальний потенціал НПЗП. Зокрема, досліджують ефективність комбінації АСК і  $\alpha$ -токоферолу. На наявність антиокислювального потенціалу в інгібіторів протонної помпи (ІПП) вказують Н. Matsui і співавт. Дослідженнями С. Desai і співавт. (2009) на підста-

ві вивчення експресії генів, що кодують білки, відповідальні за розвиток запальних процесів у СО, показано, що рівень експресії прозапального цитокіну IL-8 в СО був вище у пацієнтів, у яких на тлі прийому НПЗП напроксену протягом 7 днів розвинулися ерозивно-виразкові ураження в шлунку. За даними О. Handa і співавт. (2006), К. Higuchi і співавт. (2009), саме ІПП здатні знижувати синтез IL-8 клітинами, дозволяючи зменшувати прозапальні процеси і викликати гастропротекторну дію.

Не викликає сумнівів необхідність призначення антисекреторних засобів, зокрема ІПП, пацієнтам з ризиком розвитку гастродуоденальних ускладнень у разі прийому НПЗП. На користь ефективності такого підходу свідчить низка досліджень. При підборі ІПП слід враховувати особливості метаболізму різних препаратів цієї групи, оскільки кожен з них має особливості фармакокінетики. Відомо, що ІПП пантопрозол має високу біодоступність, найбільшу рН-селективність серед інших молекул ІПП. У пантопрозолу найбільший час відновлення протонних помп після одноразового приймання – 92 г. На користь пантопрозолу висловлюються у своїх дослідженнях багато учених.

Враховуючи тривалий період лікування ІПП, необхідно відмітити важливість економічної складової терапії. Інгібітор протонної помпи Панацид<sup>®</sup> (пантопрозол) відноситься до категорії препаратів, доступних для широкого кола пацієнтів, і, зважаючи на його клінічні переваги, при проведенні дослідження ми визнали доцільним використовувати саме Панацид<sup>®</sup>.

**Метою дослідження було вивчити ефективність ІПП Панацид<sup>®</sup> (пантопрозол 40 мл) компанії Ananta Medicare (Велика Британія) у лікуванні уражень гастродуоденальної зони, асоційованих з прийомом НПЗП.**

### Матеріали і методи

Обстежено 23 хворих, які знаходилися на лікуванні у відділенні захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Середній вік пацієнтів становив 58,3±4,8 року. Критерієм включення в обстеження було вживання НПЗП не рідше 1 разу на тиждень протягом місяця. Проводили клінічне обстеження пацієнта з вивченням лікарського анамнезу, клінічної симптоматики, скарг, даних об'єктивного обстеження.

Макроскопічний стан СО езофагогастродуоденальної зони вивчений за допомогою езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС) за загальноприйнятою методикою. Для стандартизації результатів ендоскопічного дослідження органів езофагогастродуоденальної зони використовували Мінімальну стандартну термінологію в ендоскопії травної системи, рекомендовану Всесвітньою організацією ендоскопії травної системи.

У схему лікування пацієнтів додали ІПП Панацид<sup>®</sup> (пантопрозол 40 мл). Тривалість курсу терапії розраховували залежно від ураження СО: за наявності поверхневих ерозій Панацид<sup>®</sup> призначали в дозі 40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів, за наявності уражень СО гастродуоденальної зони – у дозі 40 мг 1 раз на добу протягом 4-8 тижнів з наступним продовженням приймання 1 раз на добу за умови необхідності продовження терапії НПЗП. Препарат призначали за годину до їжі. Ефективність терапії оцінювали шляхом аналізу диспепсичних явищ і больового синдрому. Ендоскопічний контроль загоєння дефектів СО гастродуоденальної зони здійснювали на 14-й і 28-й день лікування.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакету прикладних програм.

### Результати й обговорення

Для хворих найбільш характерними були диспепсичний (21 випадок, 91,3%) і больовий (20 випадків, 87%) синдроми. Больовий синдром оцінювали за локалізацією, інтенсивністю і взаємозв'язком з часом їжі і часом добу (табл. 1).

Клінічні прояви	Для лікування (n=23)	
	n	%
Усього	20	87,0
Локалізація болю:		
– ретростернальна	14	60,9
– епігастрій	19	82,6
– пілородуоденальна зона	15	65,2
Характер болю:		
– посилення болю вночі	17	73,9
– зв'язок болювого синдрому з їжею	13	56,5
– біль натщесерце	19	82,6
– під час їжі	6	26,1
– через 30 хв після їжі	7	30,4
– не пов'язаний з їжею	4	17,4

Диспепсичні прояви	Для лікування (n=23)	
	n	%
Усього	21	91,3
Печія:		
1-2 рази на тиждень	19	82,6
>2 разів на тиждень	7	36,8
Відрижка:		
повітрям	15	65,2
повітрям з домашньою їжі	12	80,0
Тяжкість в епігастрії після їжі	3	20,0
Тяжкість в епігастрії після їжі	18	85,7
Нудота	12	57,1
Сухість у роті	8	38,1
Гіркота у роті	10	47,6
Здуття живота	14	66,7

Як видно з представлених даних, обстежені пацієнти найчастіше скаржилися на болювий синдром в епігастрії з посиленням переважно натщесерце і вночі. Майже третина пацієнтів відчували біль під час їжі й через 30 хв після їжі, що можна пояснити подразненням дистального відділу шлунка

### Клінічний приклад

Пацієнт М., 1951 р. н., звернувся в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» у червні 2011 р. із скаргами на постійні болі в епігастрії, які значно посилювалися натщесерце і через 20-30 хв після їжі; гіркоту в роті, часту відрижку повітрям, здуття живота. В анамнезі: близько 10 років виразкова хвороба дванадцятипалої кишки. Останнє загострення – 2 роки тому, лікувався за місцем проживання, невдовзі відчув поліпшення.

Погіршення самопочуття відмічає близько 2 місяців, біль став настільки інтенсивним, що утруднює повсякденну діяльність. Під час ретельного опитування з'ясувалося, що впродовж року у зв'язку з частим головним болем приймає самостійно НПЗП (цитрамон, седалгін та ін.) до 10-12 табл. на добу. Стаж курця становить близько 23 років, до 2 пачок на день.

При об'єктивному обстеженні: астеничної статури, тургор шкіри знижений, колір шкіри і СО звичайний. Язик вологий, обкладений білим нальотом. При обстеженні живота відзначається хворобливість при пальпації в епігастрії, проекції пілородуоденальної зони. Симптомів подразнення очеревини немає.

За даними ЕГДС (15.06.2011 р.): виразка пілоробульбарного відділу. Груба деформація пілоробульбарного відділу за ознаками часткового стенозування. Дуоденогастральний рефлюкс. Ерозійна бульбопатія.

Результати гістологічного дослідження біопатів (24.06.2011 р.): у біоптатах з країв виразкового дефекту кишкова метаблазія покритво-ямкового епітелію за товстокишковим типом, фібробластична реакція власної пластинки СО.

За даними ультразвукового обстеження органів черевної порожнини: ознаки хронічного панкреатиту, хронічного холециститу, дифузних змін печінки. Рентгенологічне дослідження шлунка ознак стенозування не виявило.

Пацієнтові проводилася терапія з включенням Панопциду 40 мг 1 раз на добу, ребаміпіду 100 мг 3 рази на добу.

Додаткові лабораторні дослідження виявили підвищення рівня холестерину в сироватці крові, дослідження судин – атеросклеротичні зміни. Для уточнення генезу головного болю і корекції лікування пацієнт був обстежений невропатологом, проконсультований психотерапевтом, що надало можливість здійснити комплексний підхід до його лікування. У результаті стан пацієнта покращився, у зв'язку зі значним зменшенням головного болю вдалося значно обмежити застосування НПВП, а потім і відмовитися від їх прийому.

Результати ЕГДС від 11.07.2011 р. свідчать про загоєння виразкового дефекту. Пацієнтові призначена підтримувальна терапія Панопцидом у дозі 40 мг на добу, надані рекомендації з подальшого спостереження.

і дванадцятипалої кишки харчовими волокнами і/або порушеннями антродуоденальної координації на тлі ушкодження СО гастродуоденальної зони. Менш ніж у 20% пацієнтів болювий синдром не був пов'язаний з їжею і мав постійний характер. Аналіз складових диспепсичного синдрому представлений у таблиці 2.

Результати аналізу показали, що передусім слід звертати увагу на появу таких симптомів, як печія, тяжкість в епігастрії після їжі і відрижка повітрям, які в сукупності з наявністю в анамнезі прийому НПЗП вимагають ретельного подальшого обстеження і проведення ЕГДС.

При оцінці макроскопічного стану СО шлунка і дванадцятипалої кишки еритематозні зміни СО шлунка виявлені в усіх обстежених пацієнтів. Вираженість еритеми СО антрального відділу шлунка у більшості пацієнтів відповідала 3 ступеню – 69,6%. Дифузна еритема СО шлунка частіше відповідала 2 ступеню і виявлена у 56,5% обстежених. Гострі ерозії СО шлунка виявлені в антральному відділі у 17 пацієнтів (73,9%); більш ніж у половині випадків – у 8 (34,8%) обстежених – вони асоціювалися з гострими ерозіями в цибуліні дванадцятипалої кишки. У 6 (26,1%) пацієнтів при ЕГДС виявили антральну виразку шлунка, причому у 2 із них (8,7%) вже на тлі рубцевої деформації препілоричної частини.

Після призначеного лікування болювий синдром був повністю купійований через 5,4±1,1 доби лікування. Слід зазначити, що більшість пацієнтів з ерозійними змінами СО відмічали відсутність болю вже на 2-3-й день лікування, у пацієнтів з виразками шлунка болювий синдром зберігався триваліше. У перші дні лікування інтенсивність печії значно знизилася й була купійована в середньому через 4,2±1,9 доби лікування. У цілому протягом 7-8 днів вдалося досягти нівеляції диспепсичного і болювого синдромів у переважній більшості хворих. Одній пацієнтці для поліпшення стану необхідний був триваліший час зважаючи на збереження головного болю, у зв'язку з чим їй важко було відмовитися від уживання НПЗП.

На 14-й день лікування загоєння виразкового дефекту в антральному відділі шлунка сталося у 5 (21,7%) обстежених. У одній пацієнтці виразка ретростеруалася у стадії рубцювання, що змусило посилити гастропротекторну терапію. Ерозійні зміни в шлунку і дванадцятипалій кишці не виявлені ні в одного пацієнта, вираженість дифузної еритеми СО і еритеми СО антрального відділу шлунка знизилася до 1 і 2 ступеня відповідно.

У процесі лікування Панопцидом не було відмічено клінічно значущої взаємодії з іншими лікарськими препаратами, які застосовувалися в комплексній терапії. Мабуть, це пов'язано з тим, що Панопцид® має нижчу, ніж у інших молекул ІПП, спорідненість з системою цитохрому Р450. Побічні явища на тлі проведення лікування у пацієнтів не виявлені.

Розвиток НПЗП-гастропатій є надзвичайно важливою медичною проблемою, яка вимагає ретельного підходу як до вивчення основних механізмів їх виникнення, так і до розробки стандартів ведення групи пацієнтів, яким призначення НПЗП є вкрай необхідним. Слід проводити роботу з пацієнтами з поясненням ризиків і важливості дотримання усіх рекомендацій лікаря, необхідності постійного вживання призначених гастропротекторів, оскільки досягнення прихильності до терапії дозволяє зменшити розвиток важких ускладнень. Найбільш оптимальними препаратами для зменшення вірогідності розвитку уражень СО гастродуоденальної зони є ІПП завдяки їх кислотнознижувальним і антиоксидантним властивостям. Завдяки особливостям метаболізму Панопцид® став препаратом вибору для профілактики і лікування НПЗП-гастропатій.

Застосування Панопциду в комплексному лікуванні пацієнтів з НПЗП-гастропатіями дозволяє досягти бажаного позитивного ефекту: нівелювання болювого, диспепсичного синдромів, загоєння виразок і ерозій у ранні терміни лікування.

### Висновки

1. У пацієнтів з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони потрібний ретельний збір лікарського анамнезу для визначення генезу цих уражень і вибору оптимальної тактики лікування.
2. Застосування Панопциду в комплексному лікуванні пацієнтів з НПЗП-гастропатіями дозволило досягти хорошого клінічного ефекту: раннього нівелювання болювого, диспепсичного синдрому, загоєння дефектів СО гастродуоденальної зони за відсутності побічних ефектів.
3. Розрахунок тривалості терапії Панопцидом рекомендуємо здійснювати залежно від ступеня ураження СО: за наявності поверхневих ерозій – 40 мг на добу протягом 4 тижнів, за наявності виразок – у дозі 40 мг на добу протягом 4-8 тижнів. За необхідності продовження приймання НПЗП рекомендовано використовувати Панопцид 40 мг 1 раз на добу за годину до їжі.

Список літератури знаходиться в редакції.