

## СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НПВП-ГАСТРОПАТИИ

Дроздов В.Н., Ким В.А., Лазебник Л.Б.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Ким Виктория Анатольевна

111123, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

E-mail: zvopt@yandex.ru

### РЕЗЮМЕ

В статье отражены результаты первого Российского открытого рандомизированного сравнительного многоцентрового исследования по изучению эффективности фамотидина в профилактике НПВП-гастропатии — ЗАСЛОН. Кроме того, приведены результаты исследования влияния препаратов, используемых для профилактики НПВП-гастропатии (фамотидина, лансопразола, мизопростола), на синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка у больных остеоартритом. Показано влияние альтернативного противовоспалительного препарата на основе экстракта имбиря как на суставной болевой синдром, так и на слизистую верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных остеоартритом.

### SUMMARY

The article presents the results of the first Russian open randomized comparative multicenter study on the effectiveness of Famotidine in the prevention of NSAID-gastropathy — Barrier. In addition, were shown the results of studies of the drugs effect used for prevention of NSAID gastropathy (Famotidine, Lansoprazole, Misoprostol) for the synthesis of prostaglandins in the gastric mucosa in patients with osteoarthritis. Was shown the impact of alternative anti-inflammatory drug on the basis of an extract of ginger as joint pain, and the mucous upper gastrointestinal tract in patients with osteoarthritis.

Современную врачебную практику невозможно представить без использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Эти препараты получают от 20 до 40% людей пожилого возраста, 6% из которых — более 9 месяцев в год или постоянно. При этом с возрастом частота применения НПВП только увеличивается [1].

НПВП-гастропатия является одним из самых распространенных и серьезных осложнений терапии и представляет собой повреждение слизистой, сопровождающееся развитием эрозий, язв и угрожающих жизни осложнений (кровотечение, перфорация).

Результаты исследования, проведенного McDonald и соавт. в 1997 г., позволили сделать вывод, что НПВП увеличивают риск серьезного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в 3,9 раза, а отдельно взятых кровотечения и перфорации — в 8 раз.

Единый подход к лечению и профилактике НПВП-гастропатии до настоящего времени

полностью не определен. Применяемые для этих целей мизопропростол (аналог простагландина E<sub>1</sub>), антисекреторные препараты (H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы), по данным международных многоцентровых исследований OPPULENT, ASTRONAUT, OMNIUM, значительно уменьшают риск развития эрозивно-язвенных повреждений слизистой, однако полностью их не предотвращают (P. Ekstrom и соавт., 1996; N. D. Yeomans и соавт., 1998; C. J. Hawkey, 1999).

В 2007–2008 гг. было проведено первое российское открытое рандомизированное сравнительное многоцентровое исследование по изучению эффективности фамотидина в профилактике НПВП-гастропатии, которое получило наименование «ЗАСЛОН» («Защита Слизистой Оболочки желудка от Нестероидных противовоспалительных препаратов») (IV фаза). Инициаторами исследования были Российское научное общество гастроэнтерологов России и Ассоциация ревматологов России.

Целью исследования явилось изучение действия комбинаций диклофенака и фамотидина в сравнении с диклофенаком на слизистую оболочку желудка у больных с ревматоидным артритом и остеоартритом при 4-недельном лечении.

По данным проведенного исследования, распространенность диспепсии у больных, получавших диклофенак, составляла 36,1%, эрозивный гастрит встречался у 12%, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки — у 3,7% больных.

В группе больных, получавших диклофенак в сочетании с фамотидином, распространенность диспепсии составляла 13,7%, эрозивный гастрит встречался у 6% больных, язвы не встречались.

Таким образом, эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у больных, получавших диклофенак, возникли у 17 (15,7%) больных, в то время как при приеме диклофенака с фамотидином эрозивные повреждения отмечались у 7 (6%) больных ( $p = 0,033$ ). Наличие *H. pylori* не влияло на динамику эндоскопической картины и частоту повреждений. *Hp*-инфекция была диагностирована у 58 (53,2%) больных, принимавших диклофенак, и у 56 (48,2%) получавших диклофенак с фамотидином. Множественные эрозии и язвы развились у 12 (10,6%) *Hp*-положительных больных и у 12 (10,9%) *Hp*-негативных.

По своим основным результатам исследование «ЗАСЛОН» оказалось сопоставимым с данными других исследований с использованием  $H_2$ -блокаторов в отношении профилактики возникновения НПВП-гастропатии [2].

Основной механизм, определяющий как эффективность, так и токсичность НПВП, связан с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ), простаглицлин, тромбоксан. Особенно большое значение имеет характер влияния НПВП на изоформы ЦОГ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (С. J. Hawkey, 1999). Ингибция ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной активности НПВП, с ингибированием ЦОГ-1 и угнетением синтеза простагландинов в основном связаны побочные эффекты НПВП, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта. Таким образом, становится очевидным, что ключевая роль в патогенезе НПВП-ассоциированных повреждений слизистой гастродуоденальной зоны принадлежит простагландинам.

В экспериментах на животных хорошо изучено влияние экзогенных ПГ, антисекреторных препаратов ( $H_2$ -блокаторов, ИПП), НПВП на синтез эндогенных ПГ, экспрессию ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а следовательно, и на процессы заживления язвы. Однако до сих пор остается малоизученным влияние антисекреторных препаратов, мизопростала на уровень ПГ в слизистой желудка человека. В одном из немногочисленных исследований был продемонстрирован гастропротективный эффект антисекреторных

препаратов, а также преимущества ИПП при заживлении язвы, опосредованные через ЦОГ-2 и ПГ  $E_2$  [3].

На базе ЦНИИ гастроэнтерологии проведено исследование влияния как НПВП, так и основных препаратов, используемых для профилактики НПВП-гастропатии, на синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка у больных остеоартритом. Обследовано 112 больных, средний возраст которых составил  $56,7 \pm 4,5$  года. В зависимости от назначенной терапии больные были разделены на шесть групп: 1-я группа включала 20 больных, принимавших диклофенак по 100 мг однократно утром; 2-я группа — 20 больных, принимавших диклофенак в сочетании с фамотидином (100 и 80 мг соответственно); 3-я группа — 17 больных, принимавших диклофенак в сочетании с лансопризолом (100 и 60 мг соответственно); 4-я группа — 18 больных, принимавших диклофенак в сочетании с мизопростолом (100 и 400 мкг соответственно). В качестве контроля оценки влияния антисекреторных препаратов на синтез ПГ были взяты больные из 5-й и 6-й групп: 5-я группа — 19 больных, принимавших фамотидин по 80 мг в день, 6-я группа — 18 больных, принимавших лансопризол по 60 мг в день.

В группе, получавшей монотерапию диклофенаком, отмечалось достоверное снижение уровня ПГ  $E_1$ ,  $E_2$  и  $I_2$  в слизистой оболочке желудка к 4-й неделе лечения, данные изменения являлись закономерными.

В настоящее время антисекреторным препаратам отдано предпочтение в профилактике и лечении НПВП-гастропатии, поэтому было определено влияние  $H_2$ -блокатора фамотидина и ИПП лансопризола на синтез ПГ в слизистой оболочке желудка после 3–4 недель терапии.

Прием фамотидина в дозе 80 мг в сутки достоверно не повлиял на уровень ПГ, что не противоречит литературным данным. Так, японские исследователи К. Fukushima, Y. Aoi, S. Kato, K. Takeuchi показали, что  $H_2$ -блокатор не повлиял на синтез ПГ  $E_2$  и 6-кето ПГ  $F_{1a}$  (простаглицлина) в слизистой оболочке желудка крыс, несмотря на заживление язвы, и предположили наличие иного механизма гастропротекции, опосредованного через систему капсаицин-чувствительных афферентных волокон и не зависящего от системы простагландинов [4].

Иным образом продемонстрировал свое влияние на синтез ПГ лансопризол: через 3–4 недели терапии было отмечено достоверное увеличение содержания ПГ  $E_2$ , ПГ  $F_{2a}$  и ПГ  $I_2$  в слизистой желудка. Полученные результаты совпадают с данными экспериментальных и клинических работ зарубежных исследователей.

В работе было изучено влияние антисекреторных препаратов на синтез защитных факторов желудка

при монотерапии, однако представлял определенный интерес вопрос влияния  $H_2$ -блокаторов, ИПП и мизопростола на синтез ПГ при совместном приеме с НПВП, учитывая его угнетающее действие на защитный потенциал слизистой.

При совместном приеме диклофенака с фамотидином наблюдалось достоверное снижение уровня ПГ  $E_1$  и  $E_2$  в слизистой оболочке желудка. При сопоставлении данных с динамикой уровня ПГ в контрольной группе I оказалось, что снижение ПГ менее выражено при сочетанном приеме диклофенака с фамотидином.

Прием диклофенака в сочетании с лансопразолом привел к статистически значимому росту уровня ПГ  $E_2$ ,  $I_2$  в слизистой желудка к концу терапии, несмотря на сопутствующий прием НПВП.

В группе, получавшей терапию диклофенаком в сочетании с аналогом простагландина  $E_1$  — мизопростолом, к 3–4-й неделе лечения наблюдалось достоверное увеличение содержания ПГ  $E_1$  и  $E_2$ , также несмотря на сопутствующий прием диклофенака (см. табл.).

Как было показано в исследовании, лансопразол и мизопростол увеличили синтез простагландинов в желудке к концу терапии даже при совместном приеме с НПВП. Однако механизмы регуляции простагландинового обмена до сих пор полностью не изучены, а клинические исследования, посвященные изучению данного процесса, встречаются крайне редко.

Известно, что экзогенные аналоги ПГ  $E_2$ , ИПП, ростовые факторы и гастрин, стимулируют синтез ПГ в слизистой желудка. Поэтому одним из этапов исследования явилось изучение уровня сывороточного гастрин-17 на фоне проводимой терапии во всех группах. Достоверного изменения уровня гастрин-17 не было получено в группах, принимающих диклофенак, фамотидин, а также комбинацию этих препаратов. В то же время не наблюдалось прироста ПГ в слизистой оболочке желудка к концу терапии у больных из соответствующих групп. Достоверное увеличение содержания гастрин-17 наблюдалось в группах, принимавших ИПП лансопразол, лансопразол в сочетании с диклофенаком, а при лечении диклофенаком в сочетании с мизопростолом уровень гастрин-17 достоверно снизился (см. рис.).

Полученные данные сходны с результатами работы S. Tsuji, W. H. Sun, M. Tsuji, которые выявили, что усиление синтеза ПГ  $E_2$ , вызванное введением лансопразола, сопровождалось ростом концентрации сывороточного гастрин-17. Таким образом, был выделен один из механизмов регуляции гастрин-17 секреции, опосредованный через гастрин [5].

У пациентов с ОА, принимавших диклофенак в сочетании с мизопростолом, отмечено достоверное снижение продукции сывороточного гастрин-17. Данное явление обусловлено прямым угнетающим действием мизопростола как аналога простагландина  $E_1$  на синтез гастрин-17. Прирост уровня ПГ

в слизистой желудка больных, принимавших диклофенак с мизопростолом, не был связан с изменением сывороточного гастрин-17, что позволяет предположить наличие иного механизма регуляции. Вероятно, это связано с прямым влиянием мизопростола на синтез простагландинов в желудке.

Как уже было отмечено выше, применяемые для профилактики НПВП-гастропатии препараты значительно уменьшают риск развития эрозивно-язвенных повреждений слизистой, однако полностью их не предотвращают. Это в свою очередь заставляет искать новые подходы к решению данной проблемы. В последние годы проводятся попытки синтеза новых лекарственных средств, обладающих противовоспалительной активностью и минимально влияющих на слизистую ЖКТ, на основе природных компонентов. Проведен ряд исследований препарата, содержащего экстракт имбиря, обладающего противовоспалительным и обезболивающим эффектом, в которых продемонстрирована способность имбиря селективно ингибировать ЦОГ-2, синтез лейкотриенов. Данный препарат практически лишен отрицательного воздействия на желудочно-кишечный тракт, а его анальгетическая активность сопоставима с НПВП [6; 7].

Учитывая данный факт, мы обследовали 21 пациента с ОА, средний возраст —  $56,3 \pm 3,2$  года, которым был назначен противовоспалительный препарат на основе экстракта имбиря («Зинаксин с глюкозамином») на 3–4 недели. Прием препарата оказал адекватный противовоспалительный эффект, достоверно снизив показатель болевого синдрома у пациентов с ОА в 3 раза к концу наблюдения.

Данный препарат не вызвал ни в одном случае НПВП-гастропатию, в процессе лечения не было отмечено случаев усиления болевого синдрома в животе. Лишь у 2 больных к концу терапии возникли симптомы ГЭР, которые купировались самостоятельно после окончания приема препарата. Вероятнее всего, это связано со способностью имбиря стимулировать желудочную секрецию.

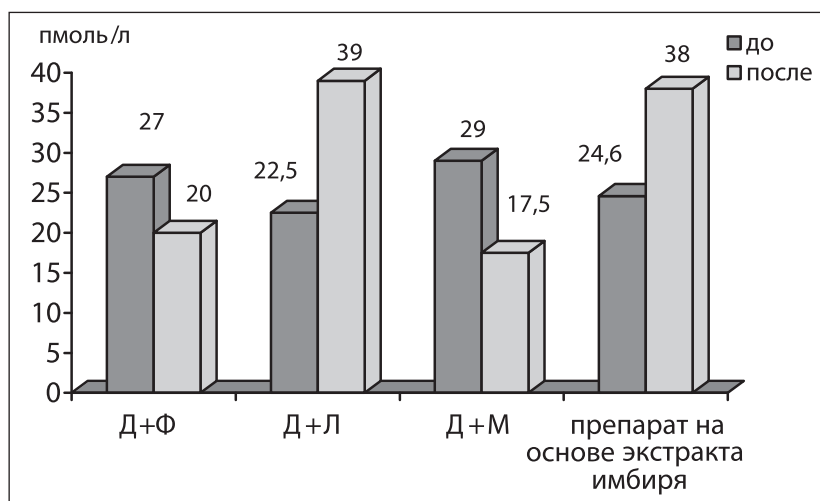
Помимо основной точки приложения действия препарата — влияние на экспрессию ЦОГ-2, а следовательно, и синтез провоспалительных ПГ, цитокинов, он также достоверно увеличил синтез ПГ  $E_1$ ,  $E_2$ , ПГ  $F_{2\alpha}$  в слизистой оболочке желудка к 3–4-й неделе терапии. Таким образом, данный препарат не просто не влияет на защитный потенциал слизистой, а повышает его, что особенно важно в лечении больных ОА с факторами риска развития НПВП-гастропатии. Прием препарата на основе экстракта имбиря привел к достоверному увеличению продукции гастрин-17 к 3–4-й неделе приема препарата,  $p < 0,05$ .

Таким образом, повышение уровня ПГ в слизистой оболочке желудка у больных ОА, принимавших препарат на основе экстракта имбиря, сопровождалось гипергастринемией. Отмечена прямая корреляция между уровнем гастрин-17 и ПГ  $E_1$  ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,02$ ), гастрин-17 и ПГ  $I_2$  ( $r = 0,7$ ,  $p = 0,001$ ).

СОДЕРЖАНИЕ ПГ E <sub>1</sub> , E <sub>2</sub> , F <sub>2A</sub> И I <sub>2</sub> В СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ОА (НГ/Г ТКАНИ) ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ					
Показатели	Д (n = 20) до (после) лечения	Д + Ф (n = 20) до (после) лечения	Д + Л (n = 17) до (после) лечения	Д + М (n = 18) до (после) лечения	Препарат с экстрактом имбиря (n = 21) до (после) лечения
ПГ E <sub>1</sub>	724,5 ± 235,5 (208,2 ± 40,3 <sup>1</sup> )	717,3 ± 186,7 (317,4 ± 59 <sup>1</sup> )	734 ± 112,5 (792,7 ± 123,6)	708 ± 234,9 (1133 ± 154,7 <sup>1</sup> )	720,5 ± 252,5 (1432,8 ± 188,1 <sup>1</sup> )
ПГ E <sub>2</sub>	1375 ± 177,6 (582,6 ± 210,5 <sup>1</sup> )	1385 ± 167 (711 ± 163 <sup>1</sup> )	1295 ± 158,3 (2136,8 ± 164,7 <sup>1</sup> )	1433 ± 147 (2593 ± 172,7 <sup>1</sup> )	1317 ± 168,5 (2041,7 ± 175,7 <sup>1</sup> )
ПГ F <sub>2α</sub>	1120 ± 346,6 (514,8 ± 103)	1317 ± 350,6 (968,4 ± 104,3)	1055 ± 287,3 (1614,5 ± 114,5)	1261,7 ± 326,32 (1539,7 ± 146,8)	1119,3 ± 327,1 (1750 ± 153,2 <sup>1</sup> )
ПГ I <sub>2</sub>	918 ± 287,3 (688 ± 200,5 <sup>2</sup> )	885 ± 289 (812 ± 193,5)	924 ± 324,7 (1755,6 ± 287,2 <sup>2</sup> )	871 ± 302,5 (1480,8 ± 280)	892 ± 276,8 (1285,3 ± 189,7)

<sup>1</sup> Достоверность разницы до и после лечения  $p < 0,05$ .

<sup>2</sup> Достоверность разницы до и после лечения  $p < 0,01$ .



Динамика уровня сывороточного гастрин-17 на фоне терапии диклофенаком в сочетании с фамотидином, лансоприазолом, мизопростолом, а также препаратом на основе экстракта имбиря

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на современные достижения медицины, НПВП-гастропатия остается до сих пор не до конца решенной проблемой. Многочисленные исследования по изучению профилактической эффективности различных гастропротективных препаратов показали высокую эффективность ИПП и их преимущество перед другими группами препаратов. Однако результаты проведенного нами исследования позволили по-новому взглянуть на ИПП, так как было показано, что данный класс препаратов помимо антисекреторного эффекта обладает влиянием на синтез простагландинов слизистой желудка, а следовательно, на патогенетическое звено данного

заболевания. Один из возможных механизмов повышения защитного потенциала слизистой оболочки желудка опосредован через гастрин.

В то же самое время существует другой путь решения проблемы профилактики НПВП-гастропатии, а именно применение качественно нового, альтернативного традиционным НПВП средства на основе экстракта имбиря. Данный препарат оказывает не только противовоспалительный эффект при остеоартрите, но также обладает минимальным повреждающим действием на слизистую верхних отделов ЖКТ. Препарат на основе экстракта имбиря достоверно снижает показатель боли в суставах и не оказывает неблагоприятного влияния на слизистую желудка. Кроме того, он повышает синтез ПГ, а следовательно, и защитный потенциал слизистой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. — М.: Анахарсис, 2003. — С. 85–87.
2. Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н., Ким В. А. Эффективность фамотидина в профилактике НПВП-гастропатии. Результаты российского многоцентрового исследования ЗАСЛОН-1 // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — № 2. — С. 3–9.
3. Okazaki M., Shimizu I., Ishikawa M. et al. Gastric mucosal levels of prostaglandins and leukotrienes in patients with gastric ulcer after treatment with rabeprazole in comparison to treatment with ranitidine // J. Med. Invest. — 2007. — Vol. 54, № 1–2. — P. 83–90.
4. Fukushima K., Aoi Y., Kato S., Takeuchi K. Gastro-protective action of lafutidine mediated by capsaicin-sensitive afferent neurons without interaction with TRPV1 and involvement of endogenous prostaglandins // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12, № 19. — P. 3031–3037.
5. Tsuji S., Sun W. H., Tsujii M. et al. Lansoprazole induces mucosal protection through gastrin receptor-dependent up-regulation of cyclooxygenase-2 in rats // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2002. — Vol. 303, № 3. — P. 1301–1308.
6. Altman R. D., Marcussen K. C. // Arthritis and Rheumatism. — 2001. — Vol. 44, № 11. — P. 2531–2538.
7. Williams G. W. // Clinical Therapeutics. — 2110. — Vol. 23. — P. 213–227.