



НО-ассоциированный НПВП: новые возможности минимизации осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта

И.Г. Пахомова

Адрес для переписки: Инна Григорьевна Пахомова, raxhomoa-inna@yandex.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к наиболее востребованным препаратам во всем мире и используются в лечении многих воспалительных заболеваний. Однако применение НПВП ограничивает высокая частота нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно желудка. Создание нового класса НПВП – селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 – не решило проблему гастротоксичности у пациентов, имеющих факторы риска развития данной патологии, хотя и уменьшило частоту развития осложнений. Альтернативным подходом является использование NO (оксид азота)-ассоциированных НПВП.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, гастротоксичность, NO-ассоциированные НПВП, защита слизистой оболочки желудка

Общезвестно, что наиболее востребованными лекарствами являются обезболивающие и противовоспалительные препараты. Острый болевой синдром или усиление хронической боли при воспалительных заболеваниях суставов, дегенеративных заболеваниях позвоночника, миалгии относятся к самым частым причинам обращения за медицинской помощью. Лечение острых болей подразумевает применение четырех

основных классов препаратов: простых и комбинированных анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), опиатов. Существует ряд базовых требований к болеутоляющим средствам:

- универсальность, то есть эффективность при острой и хронической боли, вызванной стимулами различной природы;
- безопасность назначения разным категориям больных, в том числе пожилым и лицам

с функциональными расстройствами печени и почек;

- медленное развитие толерантности при длительном применении;
- низкий наркотический потенциал (слабая вероятность формирования лекарственной зависимости);
- незначительное взаимодействие с другими препаратами;
- наличие разнообразных лекарственных форм и путей введения.

Необходимость длительно (на протяжении многих месяцев или лет) поддерживать анальгетический эффект при патологии опорно-двигательного аппарата у пациентов с хронической болью не позволяет использовать опиаты ввиду вызываемых ими побочных действий. Кроме того, данные лекарственные средства не влияют на механизмы воспаления. Эффективной и патогенетически обоснованной терапией острой или хронической боли, возникающей вследствие тканевого повреждения и воспаления, является применение НПВП. Так, обезболивающее действие НПВП сопоставимо с таковым парацетамола (целекоксиб 200 мг/сут и па-



рацетамол 4 г/сут) [1] и трамадола (целексиксид 200 мг/сут и трамадол 100–300 мг/сут) [2].

НПВП традиционно и широко используются в ревматологической, неврологической, травматологической практике. За последние годы арсенал НПВП пополнился значительным числом новых лекарств, причем постоянно ведутся поиск и разработка препаратов, сочетающих высокую эффективность с улучшенной переносимостью.

На сегодняшний день НПВП являются удобным инструментом для врача-клинициста, позволяющим добиться облегчения страданий пациента и улучшения его качества жизни. Однако зачастую эти препараты применяются без назначения и контроля врача, что обусловлено безрецептурным доступом и навязчивой рекламой. В этих условиях, к сожалению, неумелое использование НПВП без учета их фармакологических свойств и индивидуальных особенностей пациента нередко оборачивается не только разочарованием в эффективности этого класса средств, но и развитием опасных, угрожающих жизни осложнений.

Хорошо изучены как клинические, так и патоморфологические особенности НПВП-индуцированных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, где сосредоточена высокая плотность рецепторов простагландинов. Согласно общепризнанной концепции, системные побочные эффекты НПВП связаны с блокадой фермента циклооксигеназы 1, обеспечивающего синтез гастропротективных простагландинов E_2 и I_2 из арахидоновой кислоты, что ведет к эрозивно-язвенным поражениям слизистой оболочки, а порой и таким деструктивным осложнениям, как кровотечение и перфорация [3].

Другими факторами негативно воздействия НПВП считают уменьшение агрегации тромбоцитов, микроциркуляторные нарушения, блокаду NO-синтетазы

и ферментных систем митохондриальной клетки слизистой оболочки, усиление клеточного апоптоза, нарушение репаративных процессов вследствие блокады циклооксигеназы 2 и др. Кроме того, вследствие блокады циклооксигеназы повышается уровень предшественников простагландинов, которые являются субстратом для 5-липооксигеназы. Данный фермент катализирует образование лейкотриенов – потенциальных медиаторов воспаления. Лейкотриены в свою очередь вызывают активацию лейкоцитов, способствуют их проникновению через сосудистый эндотелий и стимулируют синтез провоспалительных цитокинов [4]. На фоне приема НПВП отмечается ухудшение капиллярного кровотока в подслизистом слое стенки желудка. Это, по всей видимости, связано с нарушением тканевой регуляции кровотока, вызванным не только уменьшением концентрации простагландинов, но и блокадой NO-синтетазы, которая потенцирует повреждение слизистой оболочки желудка. Имеются данные, что снижение кровотока в слизистой оболочке желудка на фоне приема НПВП коррелирует с выраженностью ее повреждения [5].

Вместе с тем развитие неблагоприятных эффектов, особенно на фоне длительного лечения НПВП, может отмечаться во всех отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, прием НПВП (включая низкие дозы аспирина) существенно (примерно в два раза) увеличивает вероятность развития пептического эзофагита с риском образования язв, кровотечения или формирования стриктуры [6]. При этом повреждающее действие НПВП в большей мере обусловлено опосредованным снижением эффективности защитных антирефлюксных механизмов и устойчивости слизистой пищевода к повреждающему действию данного класса препаратов. Ситуация может усугубляться наличием гастроэзофагеально-

го рефлюкса или предпосылок к его появлению, которые способны потенцировать развитие тяжелого пептического эзофагита. Немаловажно, что в отличие от НПВП-индуцированных язв, которые достаточно часто не сопровождаются выраженными симптомами, а иногда носят бессимптомный характер, НПВП-ассоциированному эзофагиту зачастую сопутствует выраженная клиническая симптоматика, эквивалентная проявлениям гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

В последние годы особую актуальность приобретает проблема НПВП-индуцированных поражений кишечника, которые встречаются значительно чаще, чем принято считать. Причем уровень смертности от кровотечений из нижних отделов пищеварительного тракта вследствие приема НПВП достигает 5,3%. С учетом востребованности этих препаратов частота поражений кишечника, вызванных применением НПВП, будет только возрастать [7].

Механизмы ассоциированного с НПВП повреждения кишечника отличаются от таковых в верхних отделах ЖКТ. Они включают в себя прямое поражение слизистой (особенно актуальное при использовании кишечнорастворимых форм препаратов), повреждение митохондрий, нарушение взаимодействия (связей) между энтероцитами, приводящее к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника для потенциальных патогенных факторов (бактерий и их токсинов, желчных кислот), а также нейтрофильную активацию. Негативное влияние НПВП на энтероциты определяется снижением синтеза простагландинов и простаглицлина, блокадой ферментных систем митохондрий, нарушением микроциркуляции вследствие блокады NO-синтетазы и др. Пусковой ролью в НПВП-опосредованном повреждении тонкой кишки может играть транслокация кишечной микрофлоры в слизистую

Неврология



оболочку. Риск развития патологии тонкой кишки возрастает при наличии дивертикулов, а также хронических воспалительных заболеваний кишечника – язвенного колита и болезни Крона.

Нельзя не отметить и то, что на частоту развития побочных эффектов практически не влияет форма выпуска препарата, поскольку, всасываясь в кровь, НПВП оказывают системное негативное влияние на слизистую ЖКТ.

Именно торможение активности циклооксигеназы 1 во многом определяет гастротоксические эффекты традиционных (неселективных) НПВП. С целью минимизации негативного влияния на ЖКТ были созданы и внедрены в медицинскую практику НПВП с преимущественным влиянием на циклооксигеназу 2 (мелоксикам и нимесулид) и НПВП, обладающие способностью селективно ингибировать циклооксигеназу 2 (коксибы). Однако публикации в средствах массовой информации о способности коксибов провоцировать сердечно-сосудистые осложнения, особенно у лиц, имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы (большинство среди которых пациенты пожилого возраста), существенно ограничили использование данных препаратов [8]. Необходимость же применения антитромботических средств, таких как аспирин в низких дозах, у пациентов с сердечно-сосудистым риском фактически сводит на нет «безопасность» селектив-

ных НПВП в отношении ЖКТ. Так, в исследовании CLASS было показано, что частота развития ЖКТ-кровотечений и перфораций язв у больных, принимавших цекококсиб совместно с антиагрегантными дозами аспирина, и у пациентов, получавших классические НПВП (ибупрофен и диклофенак), практически не различалась – 2,01 и 2,12% соответственно [9].

Данное обстоятельство предопределило взгляд практикующего врача на возможность вернуться к неселективным НПВП, назначая также при наличии факторов риска развития поврежденной ЖКТ гастропротективную терапию. Вместе с тем пациент не всегда способен соблюдать режим приема лекарственных средств, особенно если из-за полиморбидной симптоматики он вынужден принимать большое количество препаратов, в том числе если ему назначена длительная обезболивающая и противовоспалительная терапия, что в клинической практике встречается достаточно часто. Точка зрения врачей о профилактике гастротоксического риска минимальными дозами НПВП короткими курсами не всегда рациональна. Так, назначение НПВП в постоянном и длительном (не менее шести месяцев) режиме при остеоартрозе не только эффективно купирует симптомы, но и минимизирует частоту рецидивов [10].

Учитывая вышесказанное, активный научный поиск и создание лекарственных веществ, способных конкурентно ингибировать циклооксигеназу 2, актуальны и необходимы. Вместе с тем попытки разработать новые, улучшенные препараты из группы НПВП пока не привели к революционным результатам. Например, не получил популярность препарат лекофелон – комбинированный ингибитор циклооксигеназы 2 и липооксигеназы (последняя, как известно, наряду с циклооксигеназой принимает участие в метаболизме арахидоновой кислоты). Хотя предполагалось, что

двойной механизм противовоспалительного действия будет минимизировать риск развития НПВП-индуцированной гастропатии [11].

Альтернативой является применение NO (оксид азота)-ассоциированных НПВП. NO-НПВП представляют собой новый класс соединений – производных обычных НПВП, которые были изменены путем добавления к ним молекулы NO [12]. Однако, например, напроксинод – напроксен, содержащий донатор NO-группы, несмотря на успешно проведенные клинические испытания, так и не получил распространения в клинической практике.

Вместе с тем физиологические эффекты NO хорошо изучены и многогранны, в том числе в отношении ЖКТ [13, 14]. Известно, что NO является важным фактором защиты слизистой оболочки желудка наряду с простагландинами. К основным защитным эффектам NO относятся стимуляция секреции слизи, регуляция кровотока в слизистой оболочке и подавление адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов. Кроме того, немаловажна роль NO в обеспечении моторной функции ЖКТ, а также регуляции поступления желчи в кишечник. В частности, NO вызывает снижение моторики ЖКТ, расслабление сфинктера Одди и нижнего пищеводного сфинктера.

Общеизвестно, что чувствительные терминалы в ЖКТ выполняют не только афферентную, но и местную эффекторную функцию. За последние годы накоплено достаточно доказательств в пользу роли местной эффекторной функции чувствительных нервных окончаний в регуляции кровотока, проницаемости сосудов, трофических и иммунных процессов, активности вегетативных ганглиев и гладких мышц ЖКТ [15]. При этом в составе первичных афферентов наряду с большим числом нейрпептидов содержится капсаицин, важное значение в действии которого придают ванилиновой

Согласно результатам экспериментов, амтолметин гуацил (Найзилат), в отличие от неселективных НПВП, не вызывает геморрагических или некротических повреждений при внутривенном введении в дозах, в шесть раз превышающих дозы, необходимые для уменьшения интенсивности кожного воспаления



группе (следовательно, название рецепторов – капсаициновые (ванилоидные)). Необходимо особо подчеркнуть селективность действия капсаицина, который избирательно влияет в большей степени на чувствительные тонкие немиелинизированные С-волокна и частично на тонкие миелинизированные ноцицептивные А-дельта-волокна. При этом капсаицин не влияет на энтеральные и автономные нервы (хотя в высоких концентрациях может оказывать на них неспецифическое действие). Кроме того, ванилоидные (капсаициновые) рецепторы рассматриваются сейчас как интеграторы болевых и ион-водородных стимулов. Важно подчеркнуть, что действие капсаицина зависит от дозы и длительности экспозиции. Так, низкие дозы капсаицина активируют чувствительные терминали, что приводит к релингу нейротрансмиттеров, часть из которых способна резко увеличивать локальный кровоток и оказывать трофическое действие. Увеличение дозы и/или длительности экспозиции капсаицина сопровождается анальгезирующим эффектом.

Физиологические эффекты активации капсаицин-чувствительных нервных окончаний определяются релингом нейропептидов, в том числе кальцитонин-ген-связанного пептида – одного из самых мощных вазодилаторов [16]. Вышеописанные эффекты NO и механизм действия капсаициновых рецепторов легли в основу создания еще одного NO-НПВП – амтолметина гуацила (АМГ). Данный препарат получен с помощью комбинированной методики химического синтеза в результате восстановления толметина аминокислотой (глицином) и гваяколом (в отличие от напроксена, когда к напроксену была добавлена молекула NO).

АМГ ингибирует биосинтез простагландинов, но одновременно с этим оказывает прямое защитное действие на стенку желудка

за счет стимуляции высвобождения желудочно-кишечных пептидов, в том числе кальцитонин-ген-связанного пептида, а также стимуляции рецепторов капсаицина (ванилоидные рецепторы), что приводит к увеличению продукции NO, защищающего стенку желудка от разрушения [17]. Активация рецепторов капсаицина происходит при прямом контакте молекул этого лекарственного вещества со слизистой оболочкой желудка, и максимальное проявление данного эффекта наблюдается при приеме препарата натощак. Согласно результатам экспериментальных исследований на крысах, АМГ, в отличие от неселективных НПВП, не вызывает геморрагических или некротических повреждений даже при внутрижелудочном введении в дозах, в шесть раз превышающих дозы, необходимые для уменьшения интенсивности кожного воспаления [18].

Был выполнен метаанализ рандомизированных клинических исследований относительно переносимости НПВП в ходе лечения остеоартрита, ревматоидного артрита и патогенетически связанных с ними заболеваний. Проводилось сравнение АМГ, диклофенака, толметина, индометацина, напроксена, ибупрофена, дифлунисала и флурбипрофена. Частота возникновения нежелательных реакций и случаев раннего прекращения лечения была значительно ниже у пациентов, которые принимали АМГ [17]. Частота и степень тяжести поражения слизистой оболочки желудка, по результатам эндоскопии, были меньше при приеме АМГ по сравнению с другими НПВП, отношение шансов составило 0,3 (95% ДИ 0,1–0,7) для тяжелого поражения и 0,1 (95% ДИ 0,1–0,4) для среднего и тяжелого поражения. Можно также отметить, что АМГ продемонстрировал гастропротективные свойства в отношении повреждающего действия других НПВП [19].

Клиническое многоцентровое исследование по сравнительной

оценке эффективности и безопасности АМГ и целекоксиба у пациентов с ревматоидным артритом (n = 235, из них 180 закончили исследование) продемонстрировало сопоставимую терапевтическую эффективность и безопасность для ЖКТ данных НПВП (курс лечения 24 недели) [20]. При этом нежелательные явления со стороны ЖКТ, связанные с терапией НПВП, отмечались у 21,2% пациентов, принимавших АМГ, и у 26,5% пациентов, получавших целекоксиб.

В отличие от селективных ингибиторов циклооксигеназы 2, которые не влияют на агрегацию тромбоцитов, АМГ обладает антитромбоцитарной активностью *in vitro* и *ex vivo*, сравнимой с действием аспирина [21]. Благодаря этому фармакологическому эффекту данный лекарственный препарат (в России АМГ зарегистрирован под названием Найзилат) в большей степени, чем селективный ингибитор циклооксигеназы 2, подходит для пациентов с одним сердечно-сосудистым фактором риска или более. Особенно важно подчеркнуть возможность длительного (согласно инструкции), до шести месяцев, приема Найзилата.

Учитывая тот факт, что одним из важных механизмов НПВП-индуцированного повреждения слизистой оболочки кишечника является подавление синтеза не только простагландинов, но и NO, применение АМГ может быть также более безопасным по сравнению с классическими НПВП.

Заключение

Принимая во внимание столь часто встречающиеся побочные эффекты от приема НПВП со стороны верхних отделов ЖКТ, важно сделать выбор в пользу эффективного и наиболее безопасного препарата. При этом следует подчеркнуть, что успех и безопасность любой терапии зависят от учета индивидуальных особенностей пациента, а также от обоснованного и рационального под-

Неврология



Литература

1. Pincus T., Koch G., Lei H. et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63. № 8. P. 931–939.
2. DeLemos B.P., Xiang J., Benson C. et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial // *Am. J. Ther.* 2011. Vol. 18. № 3. P. 216–226.
3. Vane J.R. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs // *J. Physiol. Pharmacol.* 2000. Vol. 51. № 4. Pt. 1. P. 573–586.
4. Rainsford K. Leukotrienes in the pathogenesis of NSAID-induced gastric and intestinal mucosal damage // *Agents Actions.* 1993. Vol. 39. Spec. No. P. 24–26.
5. Tubaro E., Belogi L., Mezzadri C.M. The mechanism of action of amtolmetin guacyl, a new gastroprotective nonsteroidal anti-inflammatory drug // *Eur. J. Pharmacol.* 2000. Vol. 387. № 2. P. 233–244.
6. Bigard M.A., Pelletier A. Esophageal complications of non steroidal antiinflammatory drugs // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2004. Spec. No 3. P. 58–61.
7. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-пресс, 2009.
8. Lanas A., Tornero J., Zamorano J. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. № 8. P. 1453–1458.
9. Silverstein F., Faich G., Goldstein J. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study // *JAMA.* 2000. Vol. 284. № 10. P. 1247–1255.
10. Strand V., Simon L.S., Dougados M. et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib // *J. Rheumatol.* 2011. Vol. 38. № 12. P. 2625–2634.
11. Singh V.P., Patil C.S., Kulkarni S.K. Effect of licofelone against NSAIDs-induced gastrointestinal ulceration and inflammation // *Indian J. Exp. Biol.* 2005. Vol. 43. № 3. P. 247–253.
12. Fiorucci S., Distrutti E. COXIBs, CINODs and H₂S-releasing NSAIDs: current perspectives in the development of safer non steroidal anti-inflammatory drugs // *Curr. Med. Chem.* 2011. Vol. 18. № 23. P. 3494–3505.
13. Журавлева И.А., Мелентьев И.А., Виноградов Н.А. Роль окиси азота в кардиологии и гастроэнтерологии // *Клиническая медицина.* 1997. № 4. С. 18–21.
14. Konturek S., Konturek P. Role of nitric oxide in the digestive systems // *Digestion.* 1995. Vol. 56. № 1. P. 1–13.
15. Holzer P., Maggi C.A. Dissociation of dorsal root ganglion neurons into afferent and efferent-like neurons // *Neuroscience.* 1998. Vol. 86. № 2. P. 389–398.
16. Поленов С.А., Дворецкий Д.П., Чернявская Г.В. Вазомоторные эффекты нейропептидов // *Физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 1995. Т. 81. № 6. С. 29–47.
17. Marcolongo R., Frediani B., Biasi G. et al. Metanalysis of the tolerability of amtolmetin guacyl, a new, efficacious, non-steroidal anti-inflammatory drug, compared with traditional NSAIDs // *Clin. Drug Invest.* 1999. Vol. 17. № 2. P. 89–96.
18. Bertaccini G., Coruzzi G. Amtolmetin guacyl: a new anti-inflammatory drug devoid of gastrolesive properties. Naunyn-Schmiedeberg's // *Arch. Pharmacol.* 1998. Vol. 358. Suppl. 1. P. R366.
19. Pisano C., Grandi D., Morini G. et al. Gastroprotective effect of new antiinflammatory drug amtolmetin guacyl in the rat: involvement of nitric oxide // *Dig. Dis. Sci.* 1999. Vol. 44. № 4. P. 713–724.
20. Jajić Z., Malaise M., Nekam K. et al. Gastrointestinal safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2005. Vol. 23. № 6. P. 809–818.
21. Tubaro E., Belogi L., Mezzadri C.M. Anti-inflammatory and antiplatelet effect of amtolmetin guacyl, a new gastroprotective non-steroidal anti-inflammatory drug // *Arzneimittelforschung.* 2001. Vol. 51. № 9. P. 737–742.

NO-Releasing Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs: New Opportunities for Minimizing a Risk Coupled with Gastrointestinal Tract

I.G. Pakhomova

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Inna Grigoryevna Pakhomova, pakhomova-inna@yandex.ru

Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) belong to the most popular drugs worldwide, which are used in treatment of many inflammatory diseases. However, use of NSAIDs is limited due to the high incidence of adverse reactions coupled with gastro-intestinal tract, especially with the stomach. Development of new class NSAIDs such as cyclooxygenase-2 inhibitors did not solve a problem of in patients at high risk gastrototoxicity, albeit it lowered incidence of developing complications. In this case, administration of NO (nitric oxide)-NSAIDs represents an alternative approach.

Key words: non-steroid anti-inflammatory drugs, gastrototoxicity, NO-associated NSAIDs, protection of gastric mucosa

ПЕРВЫЙ НПВП С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ЗАЩИТЫ ЖЕЛУДКА

