

А.С. Свінціцький
Н.П. Козак
А.В. Антоненко

Національний
 медичний університет
 ім. О.О. Богомольця

АДАПТАЦІЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ДО ДІЇ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, адаптація, цитопротекція, гастропатія, простагландини.

Резюме. У статті висвітлено сучасні уявлення про дію нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) на слизову оболонку шлунка. Представлені механізми адаптації слизової оболонки шлунка, що виникають при довготривалому застосуванні неселективних НПЗП під дією цитопротекторних медіаторів. Наведено приклади виникнення адаптації слизової оболонки шлунка у хворих на остеоартроз при довготривалому лікуванні диклофенаком натрію.

За останнє десятиріччя захворюваність населення на ревматичні хвороби у світі невпинно зростає, що зумовлено, з одного боку, постарінням населення, а з іншого — несприятливим впливом техногенних факторів. За даними ВООЗ, 30% тимчасової непрацездатності та 10% інвалідизації пов'язані з ревматичними хворобами; при цьому >4% населення земної кулі страждає на різні захворювання суглобів та хребта [2, 4, 12]. Поширеність ревматичних захворювань в Україні досягла 2,4 млн осіб. За цими показниками ревматичні захворювання поступаються лише хворобам кровообігу і органів травлення, а у структурі первинної інвалідності й тимчасової непрацездатності пацієнтів — другі серед хвороб внутрішніх органів [26, 28].

Біль — це невід'ємна скарга, яка супроводжує більшість ревматологічних захворювань, саме тому нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є одними з найбільш широко застосовуваних лікарських засобів у світовій медичній практиці (щороку у світі виписується близько 300 млн рецептів на НПЗП на загальну суму приблизно 6 млрд дол. США) [12, 26]. Головний механізм дії НПЗП полягає у пригніченні синтезу простагландинів арахідонової кислоти шляхом пригнічення ферменту циклооксигенази (ЦОГ). В останні роки досліджено, що існує як мінімум два ізоферменти ЦОГ, які пригнічуються дією НПЗП. Перший ізофермент — ЦОГ-1 — контролює вироблення простагландинів, регулює цілісність слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, функцію тромбоцитів та нирковий кровообіг; а другий ізофермент — ЦОГ-2 — бере участь у синтезі простагландинів при запаленні, причому, ЦОГ-2 в нормальних умовах відсутня, а утворюється лише під дією деяких тканинних факторів, які ініціюють запальну реакцію (цитокіни та ін.) [14, 15, 17].

Згідно з Анатомічною терапевтичною хімічною класифікацією (АТС), НПЗП посідають другу позицію за частотою зареєстрованих в Україні побічних явищ, поступаючи лише групі J «Антибактеріальні засоби для системного застосування». НПЗП зумовлюють 48,7% усіх побічних ефектів фармакотерапії, причому >90% їх становлять гастродуоденальні ускладнення. 58–60% НПЗП-гастропатій

маніфестує тяжкими ускладненнями (шлунково-кишкова кровотеча, перфорація виразки, стеноз ворота шлунка) [6, 18, 24, 25]. Серед основних причин високої частоти побічних ефектів виділено:

- 1) ігнорування у пацієнта виразкового анамнезу;
- 2) недообстеження хворих щодо супутньої патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ);
- 3) неправильно підібрані доза і тривалість прийому препарату.

У розвитку НПЗП-гастропатій беруть участь два незалежних механізми: місцеве пошкодження слизової оболонки і системне виснаження цитопротекторних простагландинів [13, 20, 21]. Місцеве пошкодження зумовлене хімічними властивостями НПЗП. За хімічною структурою вони є слабкими кислотами і не піддаються іонізації в кислому середовищі шлунка, повільно дифундують вздовж клітинних мембран, взаємодіють з їх фосфоліпідами, накопичуються в нейтральному середовищі клітин слизової оболонки і роз'єднують процеси окисного фосфорилування у мітохондріях [6, 7, 13].

Враховуючи ефективність НПЗП, постійно вдосконалюють профіль їхньої безпеки, використовуючи при цьому декілька способів: застосування селективних НПЗП, зменшення тривалості лікування і дози неселективних НПЗП, застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) чи синтетичного аналога простагландину E_1 — мізопрополу [11, 22, 23].

Термін «цитопротекція» вперше з'явився в літературі у 1979 р. Він має безпосереднє відношення до загоювання гастродуоденальних виразок. На думку багатьох вчених, в основі феномена адаптивної цитопротекції лежить активація природних механізмів адаптації слизової оболонки до впливу агресивних факторів [7, 21]. Вперше це явище описав Андре Роберт, який дійшов висновку щодо ефективності простагландинів у захисних механізмах відновлення слизової оболонки після її пошкодження. Основним простагландином, що бере участь у явищі цитопротекції, є простагландин E_1 , що утворюється з простагландину H_2 під дією ферменту простагландинсинтетази [6, 22]. На сьогодні точний механізм дії цитопротекторних простагландинів залишається невідомим, але для пояснення

цього явища були запропоновані такі можливі варіанти: стимулююча дія цих речовин щодо вироблення шлункового слизу та секреції бікарбонатів, посилення мікроциркуляції та збільшення сульфгідрильних сполук у слизовій оболонці шлунка [6, 7].

Під час проведених досліджень з'ясовано, що простагландини не здатні захистити поверхневий шар епітелію слизової оболонки від дії подразника. Вони лише запобігають ушкодженню більш глибоких шарів за рахунок стимуляції міграції клітин слизової оболонки з непошкоджених ділянок [20, 21].

До інших цитопротекторних медіаторів слизової оболонки шлунка відносять ростові фактори (епідермальний фактор росту (EGF), фібробластний фактор росту (bFGF), трансформуючий фактор росту (TGF- α), тромбоцитарний фактор росту (PDGF), оксид азоту (NO), гормони шлунково-кишкового тракту, такі як гастрин, холецистокінін (ССК), лептин, грелін та гастрин-релізинг-пептид (GRP) [3, 16]. Експериментально доведено, що фактори росту здійснюють захисний вплив на слизову оболонку шлунка за участю NO і простагландинів, — так, при підшкірному введенні EGF відзначають помітне зменшення виразок, які виникли під дією етанолу [8, 30]. Оксид азоту, виділений із судинного ендотелію та шлункового епітелію, відіграє важливе значення не лише в адаптивній цитопротекції, але й в гастропротекції. Дослідження з холецистокініном та прямою електричною стимуляцією вагуса показали, що NO є потужним вазодилаторним агентом, здатним забезпечити значне посилення кровопостачання слизової оболонки шляхом розслаблення артерій і протидії симпатичним адренергічним вазоконстрикторним впливам, а також потенціювання вазодилаторної дії інших вазоактивних речовин [3, 8, 16]. Таким чином, прискорюється загоєння виразкових дефектів. У повній відповідності з цими даними S.J. Konturek та співавтори показали, що пригнічення синтезу NO посилює етанолове пошкодження шлунка і послаблює гастропротекторну дію простагландину E₂ [13, 21].

НПЗП-гастропатії виникають на ранніх етапах від початку прийому медикаментозних засобів (1–3 міс). D.J. Graham та співавтори систематично проводили ендоскопічні обстеження серед пацієнтів, які впродовж тривалого часу приймали ацетилсаліцилову кислоту, і виявили, що явище адаптації розвивається вже через кілька тижнів, і менш виражене, коли доза ацетилсаліцилової кислоти висока [19]. C.J. Shorrock та співавтори відзначили, що адаптація слизової оболонки розвивається у пацієнтів через 4 тиж щоденного прийому індометацину [1, 20, 27, 29].

У сучасній медицині важливе значення відіграє профілактика розвитку гастропатій у період лікування НПЗП. Є дані, що зміна якісного і кількісного складу жирних кислот, які потрапляють до організму з їжею, може зумовлювати гальмування деяких прозапальних факторів і вироблення субстанцій із протизапальними властивостями (простагландин E₁ та E₃), попередниками яких є поліненасичені жирні кислоти, забезпечуючи сприятливий вплив

на перебіг ревматологічних захворювань. Наприклад, спостерігався позитивний клінічний ефект у хворих на ревматоїдний артрит при зменшенні вмісту в дієті тваринних жирів з одночасним вживанням продуктів, які містять омега-3-жирні кислоти (L.G. Darlington) [9, 10, 29].

Незважаючи на те що для зниження частоти розвитку небезпечних ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту все частіше застосовують селективні інгібітори ЦОГ-2 (селективні НПЗП), однак, золотим стандартом протизапальної терапії залишається диклофенак натрію. Це зумовлено високою протизапальною дією та вираженим знеболювальним ефектом [15, 17, 23].

У клінічних дослідженнях, проведених на базі Київської центральної басейнової лікарні МОЗ України та Центрального госпіталю МВС України протягом 1996–2000 рр. у хворих на остеоартроз, які проходили довготривале лікування диклофенаком натрію, виявлено, що в перші дні НПЗП-терапії найбільш вразливими є верхні відділи шлунка, що пов'язано з місцевими, рН-залежними пошкоджувальними ефектами цих лікарських засобів, а зі збільшенням тривалості застосування НПЗП типовою стає антральна локалізація уражень, де вміст P_g-рецепторів є максимальним. З часом розвивалася так звана вторинна адаптація, або феномен простагландинової цитопротекції, і за 3–4 міс регулярного застосування цих препаратів ризик НПЗП-гастропатій суттєво знижувався [5–7].

Таким чином, для підвищення ефективності лікування та оптимального вибору НПЗП необхідним є розуміння принципової характеристики препарату, що враховує вираженість знеболювальної та протизапальної активності, швидкість досягнення терапевтичного ефекту та виникнення побічних ефектів при застосуванні, а також вивчення резистентності організму пацієнтів до препаратів цієї категорії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Афонина Н.Г. (2005) Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами, при остеоартрозе: клинические, инструментальные и лабораторные критерии диагностики. Автореф. дис. ... канд. мед. наук., Саратов, 20 с.
2. Дзяк Г.В., Степанов Ю.М., Гриценко В.І. (2003) Сучасний погляд на гастропатії, викликані нестероїдними протизапальними препаратами. Целекоксиб і стан секреторної функції шлунка. Сучасна гастроентерологія, 1(11): 4–10.
3. Заячківська О.С. (2006) Значення NO-опосередкованого механізму у резистентності слизової оболонки стравоходу. Укр. мед. альманах, 9 (6): 48–49.
4. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. (2006) Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клин. рекомендации. 14 (3): 1769–1777.
5. Пузанова О.Г. (2001) Ураження шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційовані із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів, у хворих на остеоартроз: особливості діагностики, профілактики та лікування. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02., НМУ, Київ, 20 с.
6. Свінцицький А.С., Хомченкова Н.І., Таран А.І. та ін. (2001) Гастроуденальні ускладнення фармакотерапії нестероїдними протизапальними препаратами як актуальна проблема медицини. Суч. гастроентерологія, 1(3): 22–28.

7. **Свинціцький А.С., Яременко О.Б., Пузанова О.Г. та ін.** (2006) Ревматичні хвороби і синдроми. Книга плюс, Київ, 680 с.
8. **Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю.** (2005) Вездесущий оксид азота: «за» и «против» в гастроэнтерологии. Здоров'я України, 18(127): 30–31.
9. **Кчак С.М., Середа М.П.** (2005) Современные подходы к профилактике и лечению НПВП-гастропатий. Суч. гастроентерологія, 3 (23): 66–71.
10. **Ardizzone S., Bianchi Porro** (1996) Prevention NSAID-gastropathy. Ital. J. Gastroenterol, 99: 33–36.
11. **Beetge E., du Plessis J., Muller D. et al.** (2000) The influence of the physicochemical characteristics and pharmacokinetic properties of selected NSAIDs on their transdermal absorption. Int. J. Pharm., 193: 261–264.
12. **Bennett J.S., Daugherty A., Herrington D. et al.** (2005) The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Circulation, 111: 1713–1716.
13. **Bianchi M., Martucci C., Ferrario P.** (2007) Increased Tumor Necrosis Factor- and Prostaglandin E2 Concentrations in the cerebrospinal Fluid of Rats with inflammatory Hyperalgesia. The Effects of Analgesic Drugs. Anesth. Analg., 104: 949–954.
14. **Brinker A., Goldkind L., Bonnel R. et al.** (2004) Spontaneous reports of hypertension leading to hospitalization in association with rofecoxib, celecoxib, nabumetone and oxaprozin. Drugs Aging., 21: 479–484.
15. **Buttgereit F., Burmester G., Simon L.** (2001) Gastrointestinal toxic side effects of NSAID and cyclooxygenase-2-specific inhibitors. Am. J. Med., 110: 13–19.
16. **Chen R.Y., Guth P.H.** (2005) Interaction of endogenous nitric oxide and CGRP in sensory neuron-induced gastric vasodilation. Am. J. Physiol., 268: 791–796.
17. **Fitzgerald G.A., Partono C.** (2001) The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N. Engl. J. Med., 435: 433–442.
18. **Gisbert J.P., Gonzalez L., de Pedro A.** (2001) Helicobacter pylori and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Scand. J. Gastroenterol., 36 (7): 717–724.
19. **Graham D.J., Campen D., Hui R. et al.** (2005) Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. Lancet, 365: 475–481.
20. **Konturek S.J., Brzozowski T., Piastucki I. et al.** (1982) Role of locally generated prostaglandin in adaptive gastric cytoprotection. Gastroenterology, 27: 967–977.
21. **Konturek S.J., Piastucki I., Brzozowski T. et al.** (1981) Role of prostaglandins in the formation of aspirin induced gastric ulcers. Gastroenterology, 80: 4–9.
22. **Lain L.** (2004) Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs-nice or necessary? Rev. Gastroenterol. Dis., 4: 33–41.
23. **Lamarque D.** (2004) Safety of selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors taken for a long time. Bull. Cancer., 91 (Suppl. 2): 117–124.
24. **Lanas A., Garsia-Rodriguez L., Arroyo M. et al.** (2006) Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAID, aspirin and combinations. Gastroenterology, 55: 1731–1738.
25. **Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al.** (2004) Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Drug. Saf., 27: 411–420.
26. **Reguła J., Kotowski B.** (2004) Zapobieganie i leczenie powikłań ze strony przewodu pokarmowego wywołanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Gastroenterologia Polska, 11(2): 163–170.
27. **Shorrock C.J.** (1990) The effects of indomethacin on gastroduodenal morphology and mucosal pH gradient in the healthy human stomach. Gastroenterology, 99: 334–339.

28. **Stovitz S.D., Johnson R.J.** (2003) Niesteroïdowe leki przeciwzapalne w leczeniu urazów układu ruchu – co wynika z badań klinicznych. Medycyna po Dyplomie, 12(7): 101–109.

29. **Vioxx** (2004) An unequal partnership between safety and efficacy. Lancet, 364: 1287–1288.

30. **Wilder-Smith C.H., Robert J., Schindler D.** (2004) Upper gastrointestinal tract mucosal injury by AZD3582. A COX-inhibiting nitric oxide donor (cinod) and naproxen: a randomized, double-blind, crossover study in healthy subjects. Gut, 53 (Suppl. 6): 36–40.

АДАПТАЦІЯ СЛИЗИСТОЇ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА К ДЕЙСТВУ НЕСТЕРОИДНИХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНИХ ПРЕПАРАТОВ

**А.С. Свинціцький, Н.П. Козак,
А.В. Антоненко**

Резюме. В статті освітлені сучасні уявлення про вплив нестероïдних протівовоспалительних препаратів (НПВП) на слизисту оболочку желудка. Описані механізми адаптації слизистої оболочкі желудка, виникаючі при довготривалому застосуванні неселективних НПВП під впливом цитопротекторних медіаторів. Приведені приклади виникнення адаптації слизистої оболочкі желудка у хворих з остеоартрозом при довготривалому ліанні диклофенаком натрія.

Ключевые слова: нестероïдні протівовоспалительні препарати, адаптація, цитопротекція, гастропатії, простагландини.

ADAPTATION OF GASTRIC MUCOSA TO NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

**A.S. Svintsitskiy, N.P. Kozak,
A.V. Antonenko**

Summary. Current conceptions about influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on gastric mucosa are described in the article. Mechanisms of gastric mucosa adaptation occur due to prolonged using of nonselective NSAIDs under the action of cytoprotective mediators are presented. Examples of gastric mucosa adaptation in patients with osteoarthritis exposed to long-term treatment of diclofenac sodium are shown.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, adaptation, cytoprotection, gastropathy, prostaglandins.

Адреса для листування:

Свинціцький Анатолій Станіславович
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця