

ИННОВАЦИОННЫЙ НПВП С ГАСТРОПРОТЕКТОРНЫМИ СВОЙСТВАМИ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ*

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к наиболее распространенным и востребованным лекарственным средствам. Комбинация клинических эффектов — противовоспалительного, обезболивающего и жаропонижающего — дифференцирует их от сугубо анальгетических средств (парацетамол и опиоиды). НПВП — основное средство симптоматической терапии при ревматических заболеваниях, их применение позволяет уменьшить выраженность наиболее неприятных проявлений болезни и улучшить качество жизни пациентов.

В ЗОНЕ РИСКА

В настоящее время общеизвестна не только несомненная польза нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в лечении боли и воспаления, но и негативное воздействие этих препаратов прежде всего на слизистую оболочку (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6, 21]. Создание НПВП, селективных к циклооксигеназе (ЦОГ)-2, не решило полностью проблему гастробезопасности, однако поставило вопросы о кардиобезопасности высокоселективных ЦОГ-2 ингибиторов — коксибов [3, 7]. На данный момент установлено, что поражения ЖКТ при приеме НПВП опосредованы двумя основными механизмами: физико-химическим нарушением барьерной функции слизистой оболочки желудка (СОЖ) и системным нарушением защиты СОЖ вследствие ингибирования активности ЦОГ-1 в СО ЖКТ.

Согласно общепризнанной концепции, системные побочные эффекты НПВП связаны с блокадой фермента ЦОГ-1, обеспечивающего синтез гастропротекторных простагландинов E₂ и I₂ из арахидоновой кислоты, что ведет к эрозивно-язвенным поражениям СО, а порой и таким тяжелым осложнениям, как кровотечение и перфорация [20].

Снижение интенсивности выработки слизи и бикарбоната, нарушение кровотока в СО и увеличение секреции кислоты являются основными последствиями НПВП-индуцированного дефицита простагландинов [6]. Отмечено, что в области желудка и кишечника сосредоточено значительное количество рецепторов простагландинов.

Также продемонстрированы дополнительные механизмы развития поражений: нарушение процесса окислительного фосфорилирова-

*Подготовлено по материалам публикации: Головач И.Ю. (2015; 2016) Инновационный НПВП с гастропротекторными свойствами в ревматологической практике. Часть 1, 2. *Участковый врач*, 10(41): 4–7; 1(42): 9–11.

ния (разрыв цепи переноса электронов), снижение интенсивности пролиферации клеток СО и репликации ДНК, активация нейтрофильных гранулоцитов [16].

Развитие неблагоприятных эффектов, особенно на фоне длительного лечения НПВП, может отмечаться во всех отделах ЖКТ: прием этой группы препаратов (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты) существенно (примерно в 2 раза) увеличивает вероятность развития пептического эзофагита с риском образования язв, кровотечения или формирования стриктуры [8].

ЕЩЕ ОДНА МИШЕНЬ НПВП

В последние годы особую актуальность приобретает также проблема НПВП-индуцированных поражений кишечника: уровень смертности в результате кровотечений из нижних отделов пищеварительного тракта вследствие приема НПВП достигает 5,3%. С учетом востребованности данных препаратов частота поражений кишечника будет только возрастать.

Механизмы ассоциированного с НПВП повреждения кишечника отличаются от таковых в верхних отделах ЖКТ.

Они включают в себя прямое поражение СО (особенно актуальное при использовании кишечнорастворимых форм препаратов), повреждение митохондрий, нарушение взаимодействия (связей) между энтероцитами, приводящее к повышению проницаемости СО 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 простациклина, блокадой ферментных систем митохондрий, нарушением микроциркуляции вследствие блокады NO-синтазы и др. Пусковую роль в НПВП-опосредованном повреждении тонкой киш-

ки может играть транслокация кишечной микрофлоры в СО.

В ПОИСКАХ ОПТИМАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ

Основным вопросом применения НПВП стала возможность усовершенствования этих препаратов с сохранением их плюсов и минимизацией риска развития побочных эффектов со стороны ЖКТ [2].

В таблице систематизированы подходы к созданию гастробезопасных препаратов с учетом их преимуществ и недостатков.

Общепризнанной стратегией профилактики НПВП-гастропатий является сочетанное применение НПВП с ИПП. ИПП существенно превосходят по эффективности блокаторы H_2 -рецепторов гистамина при язвах желудка (именно эта локализация поражений типична для НПВП-гастропатии), по сравнению с мизопростолом значительно лучше переносятся пациентами и имеют более удобный режим дозирования [4]. Для достижения антисекреторного эффекта, как правило, требуется небольшая доза препарата. Применяют любой ИПП в стандартной дозировке (например омепразол 20 мг, пантопризол 40 мг), прием осуществляется однократно утром за 30–60 мин до еды. Комбинация НПВП + блокатор H_2 -рецепторов гистамина по эффективности профилактики НПВП-индуцированных повреждений СО ЖКТ значительно уступает комбинации НПВП + ИПП и практически не применяется в клинической практике.

Вместе с тем попытки разработать новые, улучшенные препараты из группы НПВП пока не привели к революционным результатам [5]. Например, не получил популярность препарат ликофенол — комбинированный ингибитор ЦОГ-2 и ЛОГ. Хотя предполагалось, что двойной механизм противовоспалительного действия — сочетанная блокада

ЦОГ и ЛОГ будет минимизировать риск развития НПВП-индуцированной гастропатии [17].

Еще одним направлением для повышения профиля безопасности является разработка NO-донорных (или NO-высвобождающих) НПВП (NO-НПВП), известных в англоязычной литературе как ингибирующие ЦОГ доноры NO — cyclooxygenase inhibiting NO-donating drugs (CINODs) [9]. Они являются производными обычных НПВП, которые были изменены путем добавления к ним молекулы NO.

СОВРЕМЕННАЯ ГАСТРОПРОТЕКЦИЯ

Эффекты NO и механизм действия с участием капсаициновых рецепторов легли в основу создания еще одного NO-ассоциированного НПВП — амтолметина гуацила (АМГ) [1]. Данный препарат получен группой итальянских ученых с помощью комбинированной методики химического синтеза в результате восстановления толметина аминокислотой (глицином) и гваяколом с присоединением ванилиновой группы (в отличие от напроксеноида, когда к напроксену была добавлена молекула NO). Наличие ванилиновой группы в молекуле АМГ привело к существенному изменению фармакологических свойств и гастропротекторной активности. Благодаря ванилиновой группе в молекуле АМГ связывается с рецепторами капсаицина и вызывает высвобождение белка CGRP (calcitonin gene related peptide — пептид, родственник кальцитонину) с последующим локальным увеличением выработки оксида азота (NO), что компенсирует эффект дефицита простагландинов из-за ингибирования ЦОГ-1.

В клинической больнице «Феофания» Государственного управления делами уже накоплен определенный опыт применения препарата АМГ (Найзилат, производства компании «Др. Реддис»).

Уникальный механизм защиты желудка, хорошая переносимость при длительных курсах терапии, а также высокая эффективность позволяют

Таблица

Современные подходы к гастропротекции при применении НПВП (по Каратееву А.Е., 2014 [3])

Группы препаратов	Механизм гастропротекции	Достоинства	Недостатки
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Отсутствие влияния на ЦОГ-1, не подавляет синтез простагландинов в СОЖ (целекоксиб, эторикокиб)	Достоверное снижение частоты желудочно-кишечных осложнений	Не полностью предотвращает риск желудочно-кишечных осложнений. Повышает риск кардиоваскулярных осложнений
Комбинация НПВП + мизопростол	Мизопростол — гастропротектор, аналог простагландина	Достоверное снижение частоты желудочно-кишечных осложнений	Плохая переносимость (диарея)
Амтолметин гуацил (АМГ)	Препарат с комплексом гастропротекторных свойств, которые повышают концентрацию NO в СО ЖКТ	Достоверное снижение частоты желудочно-кишечных осложнений	Недостаточное количество крупных рандомизированных клинических испытаний по безопасности
Комбинация НПВП + ингибиторы протонной помпы (ИПП)	ИПП — антисекреторное средство, гастропротектор	Достоверное снижение частоты желудочно-кишечных осложнений	Не снижает риск развития НПВП-энтеропатии. Побочные эффекты, связанные с длительным приемом ИПП
Комбинация НПВП + блокаторы H_2 -рецепторов гистамина	Фамотидин — антисекреторное средство, гастропротектор	Достоверное снижение частоты желудочно-кишечных осложнений	Не снижает риск развития НПВП-энтеропатии. Уступает по безопасности комбинации НПВП + ИПП
Ингибиторы ЦОГ-2/липоксигеназы (ЛОГ)-2 (ликофенол)	Снижение синтеза лейкотриенов в СО	Снижение частоты желудочно-кишечных осложнений; базисное действие при остеоартрите	Недостаточно изучены
CINOD — доноры NO (например напроксеноид)	Содержат NO-группу, гастропротекция	Снижение частоты желудочно-кишечных и кардиоваскулярных осложнений	Гастропротекторный эффект не доказан

рассматривать АМГ (Найзилат) в качестве НПВП выбора у пациентов с сопутствующей гастроэнтерологической и другой соматической патологией.

В ПОИСКАХ ИДЕАЛЬНОГО НПВП С ГАСТРОПРОТЕКТОРНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Оксид азота (NO) является одним из важнейших «передатчиков» биологических сигналов, который участвует в регуляции разнообразных физиологических функций. С действием NO связывают такие процессы, как замедление агрегации тромбоцитов и миграции нейтрофильных гранулоцитов через сосудистую стенку, расслабление гладкомышечных клеток интимы сосудов, неоангиогенез, неонейрогенез и др. Именно гипотеза о гастропротекторной роли NO стала основой для создания новой группы препаратов.

Наиболее известным из них является напроксен — молекула напроксена, к которой присоединена группа NO (NO-напроксен). Его разработчики надеялись на существенное повышение как желудочно-кишечной, так и сердечно-сосудистой безопасности препарата. К сожалению, эти надежды в полной мере не оправдались.

В 2005 г. были опубликованы результаты 6-месячного рандомизированного клинического испытания, в котором сравнивали напроксен 1500 мг/сут и обычный напроксен 1000 мг/сут у 970 больных остеоартритом.

Число язв верхних отделов ЖКТ, возникших на фоне приема напроксена, было несколько меньше, чем в контрольной группе: 9,7 и 13,7% соответственно, однако различие это оказалось статистически незначимым. А поскольку результаты клинических испытаний не продемонстрировали явного преимущества напроксена, он так и не вошел в реальную клиническую практику.

Вместе с тем физиологические эффекты NO хорошо изучены и многогранны, в том числе в отношении ЖКТ. Немаловажную роль NO играет в обеспечении моторной функции ЖКТ, а также регуляции поступления желчи в кишечник. В частности, NO снижает моторику ЖКТ, расслабляет сфинктер Одди и нижний пищеводный сфинктер. Поэтому попытки создать препарат, который бы локально повышал концентрацию NO в СОЖ и компенсировал недостаточность простагландинов, не прекратились.

ИТАЛЬЯНСКИЙ ПРОРЫВ

Вышеописанные эффекты NO и механизм действия с участием капсаициновых рецепторов легли в основу создания еще одного NO-ассоциированного НПВП — АМГ. Данный препарат получен группой итальянских ученых с помощью комбинированной методики химического синтеза в результате восстановления толметина аминокислотой (глицином) и гваяколом с присоединением ванилиновой группы (в отличие от напроксена, когда к напроксену была добавлена молекула NO).

Наличие ванилиновой группы в молекуле АМГ привело к существенному изменению фармакологических свойств и появлению гастропротекторной активности. Благодаря ванилиновой группе АМГ связывается с рецепторами капсаицина и вызывает высвобождение белка CGRP (calcitonin gene related peptide — белок, связанный с геном кальцитонина) с последующим локальным увеличением выработки NO, что компенсирует эффект дефицита простагландинов из-за ингибирования ЦОГ-1.

Активация рецепторов капсаицина происходит при прямом контакте молекул этого лекарственного вещества с СОЖ, поэтому максимальное проявление данного эффекта наблюдается при приеме АМГ натощак.

Имеются данные, что АМГ усиливает синтез CGRP, подавляет перекисное окисление липидов, активирует супероксиддисмутазу в СОЖ, что приводит к снижению секреции соляной кислоты, нормализации бикарбонатной функции и ускорению репарации эпителиоцитов.

НАУЧНОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ

В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных продемонстрировано, что АМГ не только не повреждает СОЖ, но и действительно проявляет гастропротекторный эффект, который распространяется как на желудок, так и на область кишечника.

Гастропротекция наблюдается и в организме человека — АМГ защищает СОЖ от поражения этанолом, при этом эффективность АМГ сравнима с таковой мизопростола. В эксперименте также продемонстрированы выраженные антиоксидантные свойства АМГ и гастропротекторный эффект в отношении повреждающего действия других НПВП и этанола.

Экспериментальные данные полностью подтверждены в клинических испытаниях.

Выполнен метаанализ 18 рандомизированных клинических испытаний относительно переносимости НПВП в ходе лечения остеоартрита, ревматоидного артрита и патогенетически связанных с ними заболеваний. Проводилось сравнение АМГ, диклофенака, толметина, индометацина, напроксена, ибупрофена, дифлунизала и флурбипрофена. Частота побочных эффектов, выраженность и частота повреждений СОЖ и двенадцатиперстной кишки по данным эндоскопического исследования, а также случаи преждевременного прекращения терапии во всех 18 исследованиях были ниже в группе АМГ по сравнению с другими НПВП. Частота и степень тяжести поражения СОЖ, по результатам эндоскопии, были меньше при приеме АМГ по сравнению с другими НПВП, отношение шансов составило 0,3 (95% доверительный интервал (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 гастропротекторные свойства после повреждающего действия других НПВП.

ВИБОР В ПОЛЬЗУ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ

Унікальний механізм захисту шлудка, хороша переносимість при довгих курсах терапії, а також висока ефективність дозволяють розглядати АМГ (Найзилат) в якості НПВП вибору у пацієнтів з супутньої гастроентерологічної і другої соматичної патології.

В клінічній лікарні «Феофанія» Государственного управления делами уже накоплен определенный опыт применения препарата АМГ (Найзилат производства компании «Др. Реддис»). В нашей клинике (отделение ревматологии и внутренней патологии) находились под наблюдением 12 пациентов с остеоартритом различной локализации и болевым синдромом средней интенсивности. На догоспитальном этапе все пациенты принимали различные НПВП и предъявляли жалобы, связанные с НПВП-гастропатией. Преимущественно жалобы касались боли и ощущения дискомфорта в эпигастральной области, отрыжки, периодической изжоги, вздутия живота. У 3 паци-

ентов отмечали язвенный анамнез. Таким больным был назначен Найзилат в дозе 600 мг/сут для купирования болевого синдрома, уменьшения жалоб и снижения частоты возможных осложнений со стороны ЖКТ. На сегодня эти данные не обобщены в анализ или формат клинического исследования, мы также не проводили количественную оценку болевого синдрома, не контролировали эндоскопически состояние желудка.

Тем не менее по оценке результатов лечения у этих больных, по оценке врача и со слов пациентов можно констатировать уменьшение выраженности болевого и воспалительного синдромов. Ни у одного из больных (по результатам наблюдения и повторного обращения) не зафиксировано жалоб, свидетельствующих о развитии язвенно-эрозивных поражений ЖКТ. Таким образом, наши предварительные данные соответствуют результатам зарубежных клинических исследований относительно эффективности и безопасности применения АМГ.

Список использованной литературы — в редакции

Dr.Reddy's



НАЙЗИЛАТ

АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ 600 МГ



**Перший* не селективний НПЗП
з гастропротекцією для
тривалої терапії остеоартриту
і ревматоїдного артриту**

*Суглоби без болю,
шлунок у спокої*

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить амтолметину гуацилу 600 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні лікарські засоби. Код АТС М01А.

Клінічні характеристики

Показання. Болевої та запального синдрому при захворюваннях опорно-рухового апарату: при остеоартриті, ревматоїдному артриті; при посттравматичному болю.

Протипоказання. Гіперчутливість до амтолметину, його метаболітів та/або до будь-якого зі складових препаратів, а також пацієнтам, у яких інші нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) провокували алергічні реакції та ін.

Побічні реакції. З боку травної системи: зазвичай гастропротекторними властивостями амтолметину гуацилу застосування препарату забезпечує мінімальний ризик проявів побічних реакцій у шлунково-кишковому тракті; рідко поширені – нудота, блювання, діарея, диспепсія та ін.

Передозування. Невідомі випадки передозування амтолметину, які і метод лікування в таких випадках. Спеціального антидоту не встановлено. У разі передозування слід промити шлунок та провести симптоматичне лікування.

Застосування у період вагітності або годування грудьми.

Безпека застосування амтолметину у вагітних не вивчалася, тому протипоказано застосування препарату в період вагітності. Невідомо, чи екскретується метаболіти амтолметину гуацилу в грудне молоко, тому протипоказано застосування препарат жінкам у період годування грудьми.

Діти. Протипоказано.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 10 таблеток у блистері. По 1 блистеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

*За даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research», 11 травня 2012 – серпень 2013 р. у сегменті АТС М01А.

Інформація про лікарський засіб призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції для медичного застосування.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: Представництво в Україні «Др. Реддіс Лабораторіс Лімітед», Київ, Столичне шосе, 103, БЦ «Європа», 11-й поверх, офіс 11 Б.

Тел.: +38(044)207-51-97. Виробник «Д-р Реддіс Лабораторіс Лтд», Індія. www.drreddys.com