SPV12.qxd 11/17/08 15:55 Page 16



# Особенности лечения остеоартрита у больных с высоким риском эрозивно-язвенных повреждений желудка

В.Н.Дроздов
ЦНИИ гастроэнтерологии

Несмотря на успехи ревматологии в области разработки новых базисных препаратов и эффективных методов реабилитации, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) сохраняют свое значение как важнейший компонент комплексной терапии, при этом они используются в средневысоких и высоких терапевтических дозах, часто очень длительно. Применение более мягких анальгетиков, таких как парацетамол, не может являться реальной альтернативой НПВП, поскольку последние, несомненно, существенно эффективнее, в связи с чем их и предпочитают больные.

## Нежелательные реакции НПВП

Несмотря на все достоинства НПВП, для них характерна достаточно высокая частота побочных проявлений со стороны ЖКТ, поэтому в последние годы особое внимание уделяется поиску путей, направленных на повышение безопасности лечения препаратами данной группы. Наличие факторов риска значительно повышает частоту развития серьезных явлений НПВП – гастропатии. Важнейшими факторами риска являются язвенный анамнез, пожилой возраст (старше 65 лет), прием высоких доз НПВП, двух или более препаратов этой группы (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты), сопутствующий прием антикоагулянтов и глюкокортикоидов. Доза и продолжительность приема НПВП являются одним из определяющих факторов риска развития язв и их осложнений. Высокий риск возникновения язвы отмечается при продолжительной терапии, но максимальный в первый месяц приема препарата. Снижение риска в дальнейшем объясняется, по-видимому, адаптационными механизмами, которые в настоящее время не до конца изучены. Возможно, они связаны с увеличением скорости выработки слизи и появлением популяции молодых клеток.

## Клиническая картина НПВП – гастропатии

НПВП-гастропатия – одно из самых распространенных и серьезных осложнений терапии НПВП. Она представляет собой повреждение слизистой, сопровождающееся развитием эрозий, язв и угрожающих жизни осложнений (кровотечения, перфорация). Практически в 100% случаев прием НПВП приводит к развитию острого гастрита через неделю после начала лечения. У большинства больных НПВП-гастропатия развивается в течение первых 3 мес от начала приема этих препаратов. Нет существенной разницы, каким способом НПВП поступил в организм пациента, так как ульцерогенное действие их определяется системным влиянием на простагландины (ПГ). Встречаются данные о развитии эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ при парентеральном или ректальном введении препарата. Все отделы желудочно-кишечного тракта подвержены риску развития эрозивно-язвенных изменений в результате применения НПВП, но преимущественно страдает антральный отдел желудка. Соотношение язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с НПВП-гастропатией составляет 1,5/2,0:1, а сочетанные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки составляют около 5% от общего числа НПВП-индуцированных язв. Около 20% больных имеют размер язв > 10 мм. По данным некоторых авторов, эрозивно-язвенные поражения верхних отделов ЖКТ отмечаются у 20–40% пациентов, регулярно принимающих НПВП. Однократный или длительный прием НПВП в 12–30% случаев приводит к развитию язвы желудка и в 2–19% случаев – язвы двенадцатиперстной кишки (ДПК). Доза принимаемого препарата также играет не последнюю роль в развитии гастропатии. Так, при превышении обычной суточной дозы риск развития осложнений возрастает в 4 раза. Абсолютная частота серьезных осложнений (перфорация, кровотечение) на фоне приема НПВП невысока (0,1–4% на пациента/год), однако они представляют серьезную медико-социальную проблему из-за широкого применения НПВП в клинической практике. Риск развития нежелательных явлений резко повышается при наличии факторов риска (таблица 1).

Наиболее важный механизм, определяющий как эффективность, так и токсичность НПВП, связан с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины, простациклин, тромбоксан. Особенно большое значение имеет

**Таблица 1. Относительный риск осложнений при НПВП-терапии**

- Осложненная язвенная болезнь в анамнезе – 13,5
- Одновременный прием 2 препаратов (НПВП и/или аспирин) – 9
- Высокие дозы НПВП – 7
- Антикоагулянты – 6,4
- Неосложненная язвенная болезнь в анамнезе – 6,1
- Возраст старше 70 лет – 5,6
- Снижение синтеза ПГ в слизистой желудка – 4,8
- *H.pylori* – 3,5
- Кортикостероиды – 2,2

Патогенез НПВП – ассоциированных повреждений

**Таблица 2. Фармакоэкономическая эффективность Артротека**

| Препарат | Стоимость лечения НПВП, дол. | Стоимость лечения с учетом лечения нежелательных явлений, дол. | % повышения стоимости по отношению к Артротеку |
|---|---|---|---|
| Артротек | 260,4 | 267,2 | - |
| Диклофенак 50 мг | 206,1 | 344,2 | 22,4 |
| Диклофенак 100 мг | 540,8 | 661,0 | 59,6 |
| Пироксикам 20 мг | 195,2 | 381,4 | 29,9 |
| Напроксен 500 мг | 413,4 | 540,4 | 50,6 |

характер влияния НПВП на изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 является «конститутивной» (структурной) изоформой, которая экспрессируется в интактной слизистой желудка, обеспечивая продукцию простагландинов. Последние в свою очередь регулируют тонус сосудов и интенсивность микроциркуляции, секрецию слизи и бикарбонатов. Напротив, синтез ЦОГ-2 (индуцибельной изоформы) существенно увеличивается при воспалении или язвообразовании. ЦОГ-2 обеспечивает синтез простагландинов, влияющих на пролиферацию эпителия и адгезию лейкоцитов.

Ингибирование ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной активности НПВП.

***С ингибированием ЦОГ-1 и ослаблением физиологической роли простагландинов в основном связаны побочные эффекты НПВП, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта. Они обусловлены устранением гастропротекторной функции простагландина Е, снижением пролиферативной способности клеток слизистой оболочки пищеварительного тракта, ухудшением микроциркуляции в ней.***

Поэтому эффективность и токсичность «стандартных» НПВП связывают с их низкой селективностью.

Таким образом, становится очевидным, что ключевая роль в патогенезе НПВП-ассоциированных повреждений слизистой гастродуоденальной зоны принадлежит простагландинам.

## Преимущества комбинированных форм НПВП

ПГ – вещества, обладающие высокой биологической активностью, оказывающие действие в местах их образования. Именно с этой целью был разработан и успешно применяется препарат Артротек, который включает в себя среднюю терапевтическую дозу нестероидного противоспалительного препарата диклофенака и мизопростола – синтетического аналога простагландина Е. Артротек представляет собой комбинацию 50 мг диклофенака натрия в кишечном покрытии и 200 мкг мизопростола.

При приеме внутрь таблетки Артротека мизопростол в кислом содержимом желудка высвобождается немедленно, а диклофенак начинает всасываться только в двенадцатиперстной кишке.

***Таким образом, предлагаемая лекарственная форма препарата Артротек лишена местного всасывания диклофенака в кишечнике, уменьшает его токсический эффект на слизистую оболочку желудка и последующее замедленное системное неблагоприятное влияние.***

## Исследования эффективности комбинированных НПВП

Сравнительные исследования Артротека и диклофенака натрия не выявили существенного различия в концентрации активного диклофенака в плазме, как и в концентрации мизопростола при приеме Артротека и изолированного мизопростола. Не было отмечено различий в биодоступности Артротека в сравнении с диклофенаком и мизопростолом. Не отмечено аккумуляции диклофенака при 5-дневном приеме 2-х таблеток Артротека лицами старше 65 лет. Таким образом, комбинация диклофенака и мизопростола в виде препарата Артротек не сопровождается неблагоприятным взаимодействием обоих составных и не снижает терапевтическую активность.

Основным доказательством профилактического действия мизопростола при НПВП-гастропатии стало исследование MUCOSA, самое крупное на сегодняшний день рандомизированное исследование гастропротекторов при этой патологии. Частота серьезных ЖКТ-осложнений в группе больных, получавших НПВП в сочетании с 800 мкг мизопростола, составила 0,76% по сравнению с группой, получавшей плацебо (1,5 %), причем наиболее опасная патология – перфорация язвы – возникала на фоне приема мизопростола в 10 раз реже, чем в контроле. Наиболее значимым из исследований, посвященных оценке лечебного эффекта комбинированных НПВП, стало испытание OMNIUM, в котором мизопростол продемонстрировал свои регенерирующие свойства (в результате применения мизопростола наблюдали рубцевание язв, сокращение числа эрозий – менее пяти) через 4 нед терапии у 62% больных с язвой желудка, 61% – с язвой ДПК и 75 % – с множественными язвами; а через 8 нед терапии – у 72, 77 и 87 % больных соответственно.

Согласно работам ученых Wu CS, Wang SH, Chen PC, Wu VC 1998г. эффективность мизопростола была сопоставима с эффективностью фамотидина в отношении терапии НПВП-гастропатии. В настоящее время опубликовано достаточное количество результатов клинических исследований, свидетельствующих об эффективности мизопростола в предупреждении эрозивно-язвенных повреждений слизистой ЖКТ. Поэтому он особенно эффективен при длительном курсовом лечении, значительно снижает риск развития поражения желудочно-кишечного тракта и у больных пожилого возраста. Более того, накопленный с начала 90-х годов клинический опыт показал, что по противовоспалительному и обезболивающему эффектам Артротек сопоставим с диклофенаком, а систематический двух- или трехкратный прием мизопростола снижает диклофенак-индуцированное поражение верхних отделов ЖКТ. Мультицентровые плацебо контролируемые рандомизированные исследования продемонстрировали эффективность Артротека в защите слизистой желудка от эрозий и язв. По данным Silverstein et. all., использование мизопростола уменьшало на

SPV12.qxd 11/17/08 15:55 Page 19



## Режим дозирования лекарственного препарата

**Артротек® (диклофенак натрия/мизопростол)**
Принимать по одной таблетке 2–3 раза в сутки во время еды не разжевывая. Данных об изменении фармакокинетики препарата у пациентов пожилого возраста с печеночной или почечной недостаточностью нет. Однако, у пациентов с тяжелой печеночной или почечной недостаточностью необходимо тщательно мониторировать функцию печени и почек.

*Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственных средств у взрослых. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.*

57% число случаев язвообразования по сравнению с плацебо. В другом исследовании эрозивно-язвенные повреждения при приеме НПВП и мизопростола отмечались у 15 пациентов, по сравнению с 31% в группе НПВП+плацебо. В этих исследованиях суточная доза мизопростола составляла 800 мг в день, но Raskin et all. доказали наличие гастропротективного эффекта мизопростола в дозировке от 400 до 800 мг в день.

Побочные осложнения при приеме мизопростола (диарея, боли в животе) в основном описаны при приеме высоких доз препарата – 800 мг в сутки и более, при приеме от 400 до 600 мг в сутки переносимость препарата значительно лучше, без снижения эффективности гастропротекции. Продолжительность нежелательных эффектов редко превышала 2–3 дня, и их незначительная выраженность позволяла большинству больных продолжать принимать Артротек при его клинической эффективности.

Применение Артротека приводит к снижению числа госпитализаций по данным Nigel L. Ashworth et all., полученным в результате анализа 18424 назначений НПВП (Артротек, набуметон, напроксен, диклофенак). Только 0,5% больных, принимавших Артротек, были госпитализированы в связи с нежелательными явлениями: при приеме диклофенака, напроксена были госпитализированы 1% больных; набуметона – 0,8%. В фармакоэкономическом исследовании (Jay L. Goldstein et all.), проведенном в Канаде (таблица 2), было доказано фармакоэкономическое преимущество Артротека перед другими НПВП, за счет снижения стоимости лечения больного с учетом устранения нежелательных явлений.

Применение Артротека дает возможность врачу проводить эффективную терапию при минимальном числе нежелательных явлений. Эффективность анальгетического и противовоспалительного эффектов диклофенака не изменяется, а частота и тяжесть поражения слизистой ЖКТ значительно уменьшается. Преимуществом Артротека является также то, что входящий в состав препарата мизопростол не влияет на процессы пищеварения, так как не изменяет свойства желудочного сока. Это свойство мизопростола позволяет рекомендовать его для длительного применения, так как длительное применение препаратов, угнетающих желудочную секрецию, может приводить к ухудшению пищеварения, нарушению микробиоценоза кишечника.

*