

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА ЕУПАТИЛІНУ У ПРОФІЛАКТИЦІ НПЗП-ГАСТРОПАТІЙ

ТКАЧ С.М., ОНИЦУК Л.О.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації

ендокринних органів та тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

ВСТУП

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є одними з найчастіше призначених лікаркоштів у клініці внутрішньої медицини. Їх приймають приблизно 20% стаціонарних хворих, страждають на різні захворювання внутрішніх органів. Широке застосування цих препаратів пояснюється їх значним протизапальним ефектом, що використовується для облегшення болю при артритах та інших гострих і хронічних кістково-м'язових порушеннях. НПЗП є дуже ефективними, але їх застосування асоціюється з широким спектром побічних реакцій, що залучають шлунково-кишковий тракт (ЖКТ), печінка, нирки, кардіоваскулярну систему та шкіру [3, 4].

Гастроінтестинальні побічні ефекти (ПЕ) є найчастішими і можуть виявлятися широким спектром симптомів, починаючи від порівняно безпечних диспепсії, печії та абдомінального дискомфорту до більш серйозних, що включають розвиток пептичних виразок та загрозливих для життя ускладнень, таких як кровотечі та перфорації [2]. Тому перед клініцистами, назначушими НПЗП, завжди стоїть важня в практичному відношенні дилема: яким чином використовувати протизапальні та аналгетичні премайна НПЗП, не збільшуючи або попереджаючи ризик виникнення небажаних гастроінтестинальних ПЕ. Класичними і найбільш вивченими НПЗП-пошкодженнями ШКТ є ураження шлунка та дванадцятипалої кишки, що отримали міжнародні рідна назва "НПЗП-гастропатії". Дана проблема надзвичайно актуальна на, оскільки кількість госпіталізацій та смертей, пов'язаних із прийомом НПЗП, а також економічні витрати на лікування ня НПЗП-гастропатій з кожним роком неухильно зростають.

Показано, що серед пацієнтів, які приймають нестероїдні протизапальні засоби, ризик виникнення пептичних виразок вище у 3–4 рази, а ризик розвитку таких життєнебезпечних ускладнень, як перфорації та кровотечі, у таких пацієнтів становить 25-35%. Відносний ризик розвитку кровотечі, перфорації та смерті внаслідок виразок, за узагальненими даним декількох досліджень, зіставить відповідно 3, 6 та 7,6. До зіжалю, гастроінтестинальні пошкодження далеко не завжди легко поділяються за наявністю симптомів. Так, безсимптомні, що виявляються тільки при ендоскопії виразки визначаються у 40% пацієнтів, які довго вживають НПЗП [2, 5, 10]. Гастродуоденальні виразки та кровотечі, індуковані приємом НПЗП, залишаються однією з главклінічних проблем внутрішньої медицини. В даний час інтенсивно вивчається ефективність різних стратегій профілактики НПЗП-гастропатій, таких як первинний ендоскопічний скринінг, первинна профілактика НПЗП-гастропатій з урахуванням ризик-факторів, застосування найменш токсичних нестероїдних протизапальних засобів (ібупрофен, селективні або високоселективні інгібітори ЦОГ-2), профілактичний прийом інгібіторів протонної помпи (ІПП) або інших гастропротекторних засобів, ерадикація *H.pylori* [1, 6].

Найбільш загальноприйнятою стратегією, рекомендовано всіма міжнародними угодами, є профілактика чеське застосування ІПП. За даними метааналізу, застосування ІПП у хворих з НПЗП-гастропатіями пов'язано з нижчим ризиком ендоскопічного виявлення виразок шлунка (ВР - 0,40; 95% ДІ - 0,32-0,51) і дванадцятипалої кишки (ОР - 0,19; 95% ДІ - 0,09-0,37) проти плацебо. Загальне

коліність ендоскопічно виявлених виразок при тривалому прийомі НПЗП зіставило 14,5% при застосуванні ІПП проти 35,6% у групі плацебо [6, 7]. Тим не менш, що з'явилися в останні роки дані про несприятливі побічні ефекти тривалого прийому ІПП (Порушення всмоктування вітаміну В12 та мікро елементів, остеопороз і підвищення ризику переломів, підвищення ризику кишкових інфекцій і пневмоній, зниження ефективності дії інших ліків, підвищення ризику інфаркту міокарда та розвитку хронічної хвороби ні нирок) обмежують їх тривале безперервне застосування в определенних групах хворих [11]. Крім того, є дані про те, що тривалий прийом ІПП може сприяти розвитку синдрому надлишкового бактеріального зростання в тонкій кишці, що є одним із основних факторів розвитку НПЗП-ентеропатій.

Тому в останні роки знову возріс клінічний інтерес до гастроцитопротекторам – препаратам, здатним попереджати або знижувати ризик розвитку ня НПЗП-гастропатій без неблагоприятних ефектів, властивих ІПП. До них відносять синтетичні аналоги простагландинів або препарати, сприяють їх синтезу та підсилюють захисні властивості слизової гастродуоденальної зони. У цьому плані одним з ефективних препаратів, що змінює в клінічні ефекти, є Еупатилін (Стилен) - флавоноїд з антиоксидантною активністю, одержуваний з полину *Artemisia asiatica*. Еупатилін має протизапалення та антиоксидантним ефектом, проте основний механізм його дії обумовлений цитопротективним впливом на пошкоджену слизову оболонку за рахунок підвищення продукції слизу епітелією шлунка та стимуляції синтезу ендogenous простагландину E2.

Мета дослідження

Основною метою цього дослідження стало вивчення частоти розвитку ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони внаслідок прийому НПЗП на тлі супутнього профілактичного застосування еупатиліну (Стилена).

Для досягнення поставленої мети нами проведено рандомізоване вико- слідування, яке включало 60 хворих віком від 45 до 65 років (середній вік 54 ± 11 років), які не менше 2 тижнів (в середньому $19,4 \pm 5,8$ дня) приймали диклофенак у дозі 100 мг 1 раз на добу з приводу остеоартрозу. У дослідженні ня не включали хворих з важкими супутні захворювання печінки або нирок, клінічно значущої патологією верхніх відділів ШКТ, підтвердженої під час проведення езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС) (гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), варикозне розширення вен стравоходу, пептичні виразки або пухлини), пацієнтів після операцій на шлунку і приймали на протязі останніх 4 тижнів антисекреторні препарати, цитопротектори, прокінетики, НПЗП, кортикостероїди та антикоагулянти. Залежно від додаткового лікування всі хворі за допомогою комп'ютерного методу випадкових чисел у відносинах 1:1 були рандомізовані на 2 групи.

Протягом усього періоду прийому диклофенаку пацієнтам 1-ї (досвідченої) групи (30 пацієнтів) додатково призначали еупатилін (Стилен) 3 рази на день. Пацієнти 2-ї (контрольної) групи (30 пацієнтів) приймали тільки диклофенак без додаткової гастропротекції. Всім хворим до початку дослідження проводилася скринінгова ЕГДС, яка повторювалася або після закінчення лікування (в середньому через $24,2 \pm 3,1$ дня), або у разі появи вираженого больового синдрому та/або диспептичних симптомів, що не купуються дододатковим прийомом антацидів, признаков явного чи прихованого шлункового кровотечі, розвитку анемії. Виразка при ендоскопія визначалася як підритий дефект слизової 3 мм і більше в діаметрі, вимірний за допомогою біопсійних щипців. Ерозії визначалися як поверхневі дефекти слизової оболонки 3 мм у діаметрі, а внутрішньослизові крововиливи - як геморагічні ураження без поверхневих дефектів слизової. Ендоскопічно візуал-ушкодження слизової оболонки оцінювали за допомогою модифікованої шкали Lanza, числом від 0 до 5, в процесі скринінгу та в кінці дослідження. У всіх випадках під час скринінгової ендоскопії проводився швидкий уреазний тест на наявність інфекції *Helicobacter pylori*, а також фото та відеодокументування процедури.

Характеристика обстежених хворих представлена у табл. 1.

Базова характеристика	Іспитна група, n = 30	Контрольна група, n = 30
Стать (чол/жін)	14/16	10/20
Вік (роки)	55 ± 9	43 ± 15
<i>H. pylori</i> +	19 (63,3 %)	18 (60 %)
Тривалість захворювання (роки)	7,9 ± 3,6	7,4 ± 2,7
Ендоскопічні зміни СОЖ за шкалою Lanza	23	26
0		
1	6	3
2	1	1
3	0	0
4	0	0
5	0	0

Основним критерієм ефективності була кумулятивна частота розвитку ерозій і виразок гастродуоденальної зони, котрою визначалася після закінчення лікування за даними ендоскопії. Вторинним критерієм ефективності була частота розвитку диспептичних симптомів та побічні ефекти. Оцінку диспепсії з перевіркою щоденника симптомів, а також контроль прийому досліджуваного препарату і диклофенаку проводили кожний тиждень протягом 1 міс. Тяжкість симптомів диспепсії оцінювали по чотирибальній візуально-аналоговій шкалою. Крім того, оцінювалися також частота і характер ПЕ, до яких відносили: 1) сім-птомів диспепсії (ранне насичення, здуття живота, нудота і блювання, печія і відрижка кислим, порушення випорожнень); 2) розвиток ускладнень, таких як не купується епігастральний біль або диспепсія. Критерієм не купується болі в животі був помірний біль по 4-бальною шкалою тривалістю понад 3 дні. Критерієм не купуються симптомів диспепсії була помірний біль за 4-бальною шкалою більше 5 днів між контрольними оглядами.

Для аналізу результатів дослідження використовувалися методи варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик досліджуваних показників, середніх величин (середнього арифметичного) та оцінки їх варіабельності. Для характеристики статистичних параметрів та можливостей їх оцінки для генеральної сукупності пацієнтів розраховувалася середня помилка відповідного показателя ($m \pm$), критерій 2 для порівняння частотних характеристик, t-критерій для порівняння частотних характеристик та середніх величин, а також критерій Вілсона - Манна - Вітні. Статистична обробка проводилася з використанням пакетів статистичних програм Stata 11 та Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

Пептичні виразки шлунка і 12-перстної кишки на фоні прийому диклофенаку були виявлені відповідно у 2/30 (6,7 %) та 2/30 (6,7 %) хворих на дослідну групи та 5/30 (16,6 %) та 3/30 (10 %) хворих контрольної групи, причому в контрольній групі у 2 випадках (6,6 %) ці виразки (1 виразка шлунка та 1 виразка 12-палої кишки) маніфестували шлунково-кишковою кровотечею. Таким чином, всі пептичні виразки гастродуоденальної зони були виявлені у 4/30 (13,4%) хворих у групі еупатилліну та 8/30 (26,6 %) хворих у контрольній групі, тобто сукупна частота виникнення пептичних виразок у групі еупатиллін (13,4%) була достовірно $p = 0,0310$). Слід зазначити, що у хворих з виразками гастродуоденальної зони відзначався високий ризик розвитку НПЗП-гастропатій. Крім того, у всіх хворих з пептичними виразками відзначалися супутні ерозивні зміни гастродуоденальної зони (від 1 до 5 за шкалою Lanza). Сукупна частота появи ерозій гастродуоденальної зони, оцінені за шкалою Lanza, в основній та контрольній групах склала відповідно

23,3% (у 7 з 30 хворих) та 46,6% (у 14 з 30 хворих). Таким чином, частота ендоскопічно видимих пошкоджень гастродуоденальної зони у групі еупатиліна (23,3 %) була достовірно нижчою, ніж у контрольній групі (46,6%; $p = 0,0336$). Отримані результати представлені в табл. 2.

Таблиця 2. Частота розвитку НПЗП-індукованих гастродуоденопатій, n (%)

Показники	Іспитна група, $n = 30$	Контрольна група, $n = 30$
Виразка шлунка	2 (6,7)	5 (16,6)*
Дуоденальні виразки	2 (6,7)	3 (10,0)*
Разом пептичних виразок	4 (13,4)	8 (26,6)*
Ендоскопічні зміни СОЖ за шкалою Lanza	7 (23,3)	14 (46,6)*
0	0	3
1	4	5
2	2	4
3	1	1
4	0	1
5	0	

Слід зазначити, що більшість хворих з НПЗП-індукованими гастродуоденопатіями в дослідній та контрольній групі (відповідно 63,3 та 60 % хворих) були інфіковані *H. Pylori*. Ці дані підтверджують думку, що інфекція *H. pylori* і НПЗП надають синергічне ушкоджуючу дію на СОЖ, а також те, що як одна з ефективних стратегій превенції НПЗП-гастропатій може виступати ерадикація *H. Pylori*. Частота розвитку диспептичних та абдомінальних побічних ефектів у різних групах представлена у табл. 3. Як очевидно з даних табл. 3, частота розвитку НПЗП-індукованих диспептичних симптомів та ускладнень у дослідній групі була достовірно нижчою, ніж у контрольній групі хворих, не отримували еупатилін. Крім того, у 2 хворих контрольної групи розвинулися шлунково-кишкові кровотечі, зупинені консервативним шляхом, яких не спостерігалось у 1-й групі хворих. Таким чином, застосування еупатиліну (Стилена) у хворих, вимагаючих тривалого прийому НПЗП, слід розглядати не тільки як ефективний, але і як безпечний метод профілактики розвитку НПЗП-гастропатій та їх ускладнень.

Таблиця 3. Частота розвитку НПЗП-індукованих диспептичних симптомів та ускладнень, n (%)

Показники	Іспитна група, $n = 30$	Контрольна група, $n = 30$
Біль в епігастрії	2 (6,7)	8 (26,6)*
Печія	2 (6,7)	5 (16,6)*
Тошнота	2 (6,7)	4 (13,3)*
Блювання	—	3 (10,0)*
Відчуття переповнення в епігастрії	2 (6,7)	4 (13,3)*
Здуття живота	3 (10)	3 (10,0)
Діарея	2 (6,7)	2 (6,6)
Кишково-шлункова кровотеча	—	2 (6,6)*
Разом	13	31*

Наші дані про клінічну ефективності еупатиліна узгоджуються з даними проведених раніше зарубіжних рандомізованих контрольованих досліджень, що порівнюють ефективність еупатиліна та синтетичного аналога простагландинів мізопростолу. В одному з них сумарні рівні гастропротекції при застосуванні еупатиліну і мізопростолу склали 85,1 та 95,2 % відповідно з відсутністю достовірної різниці між групами, а частота побічних ефектів у групі еупатиліну була достовірно нижчою, ніж у групі мізопростолу (відповідно 56,4 та 69,2 %, $P = 0,031$) [9]. Ще в одному дослідженні порівнювалася ефективність і безпечність еупатиліну і мізопростолу при лікуванні НПЗП-індукованих ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у

ревматологічних та неврологічних хворих, які приймали НПЗП двічі на день. Було показано, що ступінь захисту слизової оболонки шлунка в групі еупатиліна була високою (81,4%) і достовірно не відрізнялася від такої в групі мізопростолу (89,3%). В теж час, як і в попередньому дослідженні ні, побічні ефекти при застосуванні еупатиліна зустрічалися достовірно рідше, ніж при застосуванні мізопростолу [8].

ВИСНОВКИ

Проведене нами дослідження, підтвердило ефективність і безпечність еупатиліна (Стилена) у профілактиці НПЗП-гастропатій, має деякі недоліки та обмеження. Вони полягають у порівняно невеликому обсязі вибірки, відсутність порівняння з плацебо, невеликий термін застосування НПЗП та еупатиліна (менше 1 місяця). Проте отримані результати подозволяють рекомендувати широке клінічне застосування еупатиліну (Стилена) як ефективний і безпечний методу превенції НПЗП-гастропатій, насамперед у пацієнтів із середнім ризик розвитку НПЗП-гастропатій. Для уточнення впливу еупатиліну на інфекцію *H.pylori*, а також протективного ефектів еупатиліна (Стилена) на нижчележачі відділи шлунково-кишкового тракту необхідні подальші дослідження.

Список літератури перебуває у редакції

