

Особенности использования НПВС в условиях пандемии. Взгляд гастроэнтеролога

Е. И. Сас

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – средства, используемые для терапии острой и хронической боли, связанной преимущественно с воспалительными изменениями. Данная группа препаратов широко используется в неврологии, ревматологии, травматологии и т.д. Основной механизм действия препаратов связан с воздействием на циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) и блокадой синтеза провоспалительных простагландинов (ПГ), а также воздействием на ЦОГ-1 и подавлением синтеза цитопротективных ПГ, что определяет возможность возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. В условиях пандемии использование данной группы препаратов увеличилось многократно. Особенности клинического течения как самой вирусной инфекции, так и использования других лекарственных средств, приводят к значительному изменению фармакодинамики и фармакокинетики НПВП, что может повлечь за собой развитие нежелательных побочных явлений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мелоксикам, НПВП, безопасность, клиническая практика, клиническая фармакология.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Features of NSAIDs' use in pandemic. Gastroenterologist's view

E. I. Sas

Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are drugs used to treat acute and chronic pain associated primarily with inflammatory changes. This group of drugs is widely used in neurology, rheumatology, traumatology, etc. The main mechanism of action of the drugs is associated with the effect on cyclooxygenase-2 (COX-2) and blockade of the synthesis of pro-inflammatory prostaglandins (PG), as well as the effect on COX-1 and suppression of the synthesis of cytoprotective PG, which determines the possibility of side effects from the gastrointestinal tract. In the pandemic, the use of this group of drugs has increased many times over. Features of the clinical course of both the viral infection itself and the use of other drugs leads to a significant change in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of NSAIDs, which may lead to the development of undesirable side effects.

KEY WORDS: NSAIDs, safety, clinical practice, clinical pharmacology.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflicts of interest.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – средства, используемые для терапии острой и хронической боли, связанной преимущественно с воспалительными изменениями [1]. Поскольку боль сопровождает большинство заболеваний и является наиболее значимым для пациента их клиническим проявлением, это группа препаратов заняла уникальную нишу. Вследствие чего данная группа препаратов широко используется в неврологии, ревматологии, кардиологии, онкологии и т.д. Широко НПВП используются и при инфекционных процессах: их способность уменьшать гипертермию, устранять головную боль и миалгию на фоне воспалительного процесса широко и повсеместно используется врачами. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции использование НПВП значительно возросло. Сразу же перед врачами возник ряд новых вопросов: как течение самой инфекции может повлиять на фармакодинамику и фармакокинетику НПВП, как использование других лекарственных средств скажется на частоте развития нежелательных явлений при использовании НПВП, выбор НПВП для коморбидного пациента. Чтобы ответить на эти вопросы, необходимо понимать механизм действия данной группы препаратов и механизм развития побочных эффектов.

Механизм действия препаратов связан с воздействием на циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) и блокадой синтеза провоспалительных простагландинов (ПГ). Однако неспецифическое воздействие НПВП на ЦОГ-1 и подавление синтеза цитопротективных (физиологических) ПГ определяет возможность возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Снижение синтеза ПГ сопровождается существенным снижением защитного потенциала слизистой оболочки (СО) и сопровождается ее повреждением экзо- и эндогенными факторами агрессии. Следует отметить, что данный эффект носит системный характер и не зависит от пути введения НПВП в организм (перорально, ректально, внутримышечно и т.д.). Под НПВП-ассоциированными повреждениями ЖКТ чаще всего понимают изменения гастродуоденальной области – гастропатию, однако данные повреждения характерны для всей СО, в том числе и кишечника.

Если попытаться классифицировать все повреждения ЖКТ, вызванные приемом НПВП, их можно условно разделить по «этажам»:

1. диспепсия, ассоциированная с приемом НПВП;
2. НПВП-ассоциированные поражения пищевода;
3. НПВП-ассоциированная гастропатия;
4. НПВП-ассоциированная энтеропатия.

Однако мы не отметили еще одно из распространенных нежелательных явлений использования НПВП – поражение печени. В период коронавирусной пандемии отмечился значительный рост поражений печени среди осложнений заболевания со стороны органов ЖКТ. Столь широкая распространенность поражения печени у пациентов с COVID-19 объясняется тем, что коронавирус через рецепторы ACE₂ может непосредственно повреждать холагиоциты [2], а также эндотелиальные, перивенулярные клетки и, возможно, гепатоциты [3]. Презентация рецепторов ACE₂ энтероцитами полагает влияние инфекции через нарушенный барьер СО кишечника и билиарный тракт [2]. По экспериментальным данным, экспрессия и активность ACE₂ значимо повышались в гепатоцитах и холагиоцитах при гипоксии [4]. Новая коронавирусная инфекция, как и другие системные вирусные инфекции, за счет развития системной воспалительной реакции и цитокиновой агрессии могут вызывать «реактивный гепатит» и ухудшать течение хронических диффузных заболеваний печени. В патогенезе поражения печени необходимо учитывать лекарственную токсичность высоких доз противовирусных препаратов (ремдесивир, [гидроксид]хлорохин, фавипиравир), антибиотиков и НПВП.

С другой стороны, имеющееся поражение печени делает пациента более восприимчивым к новой коронавирусной инфекции и повышает риск ее тяжелого течения. При хронических диффузных заболеваниях печени отмечен повышенный уровень экспрессии ACE₂, который является воротами для проникновения коронавируса в клетку. Кроме того, больные с декомпенсированными хроническими заболеваниями печени подвержены повышенному риску инфицирования вследствие имеющейся иммунной дисфункции [5]. Таким образом, одной из наиболее важных задач при выборе НПВП у пациента с коронавирусной инфекцией будет наименьшая гепатотоксичность. К сожалению, парацетамол, так активно рекомендуемый для данной категории пациентов, является лидером по гепатотоксичности, уступая только нимесулиду [6, 7]. Лидерами по «печеночной безопасности» остаются мелоксикам и теноксикам.

Учитывая прямое цитотоксическое действие вируса на клетки СО ЖКТ, а также роль микробно-тканевого комплекса кишечника (МТКК) в развитии постковидных осложнений, нам необходимо более подробно рассмотреть механизм повреждающего действия НПВП на слизистую желудка и кишечника. Особое значение в диагностике НПВП-ассоциированной гастропатии приобретает эндоскопическое исследование, поскольку повреждение СО желудка протекает чаще всего асимптомно. Снижение защитного потенциала СО желудка к воздействию агрессивных факторов (соляной кислоты и пепсина) сопровождается ее повреждением, но основной механизм действия НПВП, купирование воспалительных изменений, в значительной степени минимизирует клинические проявления. Таким образом, НПВП-ассоциированная гастропатия может быть как случайным открытием при эндоскопии, так и впервые манифестировать желудочно-кишечным кровотечением. По данным эпидемиологических исследований, у одного пациента из ста регулярно принимающих НПВП

наблюдаются перфоративные язвы и кровотечения [8]. У пациентов, вынужденных длительно принимать НПВП, риск развития осложнений соответственно значительно возрастает. Использование селективных НПВП (целекоксиб, мелоксикам, нимесулид) достоверно снижает риск развития летальных осложнений, однако не исключают их [9]. Бессимптомность течения, а также склонность к рецидивированию НПВП-ассоциированной гастропатии требуют проведения своевременной диагностики и лечения данного вида патологии. С целью предупреждения данного вида осложнений выделяются следующие факторы риска:

- наличие язвенного анамнеза;
- одновременный прием нескольких НПВП (включая кардиологический аспирин);
- пожилой возраст;
- высокие дозы НПВП;
- сопутствующий прием антикоагулянтов;
- использование глюкокортикоидов [10].

Какие же дополнительные факторы риска привнесла нам пандемия? Как было уже сказано выше, это прямое цитотоксическое действие вируса на клетки СО ЖКТ, а также его негативное влияние на МТКК [11–14]. Вторым фактором, негативно воздействующим практически на все органы и системы, оказалось негативное воздействие вируса на систему свертываемости крови. В самом начале пандемии никто вообще и не думал о важнейшей роли нарушения свертывания крови при новой коронавирусной инфекции. На вскрытии находили тромбы в сосудах легких. Затем начали появляться первые публикации о тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии (ТЭЛА) при тяжелых формах COVID-19, что привело к пересмотру основных направлений лечения пациентов данной категории [15, 16]. Таким образом, мы получили сразу несколько дополнительных факторов, негативно воздействующих на СО ЖКТ.

С одной стороны, микротромбозы (бронхоальвеолярная область не будет здесь исключительной зоной воздействия, нарушения микроциркуляции коснутся всех органов и систем) будут ухудшать резистентность СО ЖКТ к повреждающим факторам. Здесь закономерно вспомнить исследование MEDAL по оценке безопасности эторикоксиба и диклофенака для верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с остеоартритом и ревматоидным артритом. Общие клинические явления со стороны верхних отделов ЖКТ (отношение рисков [OR] = 0,57; 95 % ДИ: 0,45–0,74; $p < 0,0001$), а также неосложненных желудочно-кишечных событий (OR = 0,69, 95 % ДИ: 0,57–0,83; $p = 0,0001$) были значительно реже при использовании эторикоксиба, чем при применении диклофенака. Однако по осложненным событиям между эторикоксибом и диклофенаком разницы не было (OR = 0,91; 95 % ДИ: 0,67–1,24; $p = 0,6610$) [17]. Таким образом, риск развития кровотечения оказался практически одинаковым. При этом было отмечено, что уменьшение числа неосложненных явлений при применении эторикоксиба сохраняется у пациентов как принимающих ИПП, так и у пациентов при регулярном применении низких доз аспирина. Увеличение риска развития тромбоэмболиче-

ских явлений у пациентов с заболеваниями сердца на фоне приема коксибов может объяснить парадоксальный положительный эффект от приема низких доз аспирина на частоту нежелательных явлений со стороны ЖКТ [18, 19]. И наоборот – нарушение микроциркуляции в СО ЖКТ может в какой то степени объяснить отсутствие разницы между эторикоксибом и диклофенаком по осложненным событиям со стороны ЖКТ.

С другой стороны, назначение антикоагулянтной терапии является классическим фактором риска развития кровотечения.

Таким образом, наличие перечисленных факторов, как и собственно сам факт приема НПВП, является показанием для проведения контроля и профилактики с целью предупреждения нежелательных явлений со стороны ЖКТ. Целью профилактических мероприятий является предотвращение осложнений со стороны ЖКТ, а также предупреждение появления или рецидива эрозивных и язвенных поражений. Основное значение уделяется рациональному выбору НПВП с учетом индивидуальных особенностей пациента и фактору неблагоприятных сочетаний препаратов (антикоагулянты, глюкокортикоиды и т.д.). Отдельное направление профилактики НПВП-ассоциированных поражений ЖКТ занимает выбор гастропротективных препаратов. С учетом рецидивирующего течения НПВП-гастропатии продолжительность приема этих препаратов должна соответствовать длительности приема НПВП. Согласно рандомизированным клиническим исследованиям и вопреки расхожему мнению, антацидные препараты и сукральфат неэффективны для профилактики НПВП-ассоциированной гастропатии [20–22]. В то время как использование секретолитических препаратов (H_2 -гистаминоблокаторов и ингибиторов протонной помпы) и гастропротекторов – стимуляторов синтеза простагландинов и гликопротеинов в слизистой оболочке желудка и кишечника (мизопростол и ребамипид) позволяет существенно снизить риск ее развития [21].

Заключение

Таким образом, в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции перед врачами более насущно встали вопросы рациональной фармакотерапии, правильного выбора НПВП с целью предупреждения нежелательных явлений со стороны ЖКТ (гепатотоксичности и повышенного риска развития кровотечений). Прежде всего эти мероприятия должны сопровождаться ранней диагностикой данных осложнений, а также выделением соответствующих групп риска с последующим профилактическим назначением гастро- и гепатопротекторов.

Список литературы / References

1. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва, ИМА-Пресс, 2009, 167 с.
Karateev A.E., Yakhno N.N., Lazebnik L.B. and others. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Moscow, IMA-Press, 2009, 167 p.
2. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Vesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020; 181 (2): 281–292. e6. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
3. Boggs W. Liver Injury Common With COVID-19. March 13, 2020 <https://www.medscape.com/viewarticle/926628>
4. Paizis G, Tikellis C, Cooper ME, et al. Chronic liver injury in rats and humans up-regulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut*. 2005; 54 (12): 1790–1796. DOI: 10.1136/gut.2004.062398.
5. Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *Journal of Hepatology*. 2014; 61: 1385–1396.
6. Maryse Lapeyre-Mestre I, Sabrina Grolleau, Jean-Louis Montastruc. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006. *Fundam Clin Pharmacol*. 2013, 27 (2): 223–30. DOI: 10.1111/fjc.12722-8206.2011.00991.
7. Alaa Rostom, Lawrence Goldkind, Loren Laine. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 May; 3 (5): 489–98. DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00777-3.
8. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). Москва, Издательство «Анко», 2000; 142 стр.
Nasonov E.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (Prospects for use in medicine). Moscow, Anko Publishing House, 2000; 142 p.
9. Lehmann FS, Beglinger C. Impact of COX-2 inhibitors in common clinical practice a gastroenterologist's perspective. *Curr Top Med Chem*. 2005; 5 (5): 449–64.
10. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Мареев В.Ю. и соавт. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва, 2006.
Nasonov E.L., Lazebnik L.B., Mareev V. Yu. et al. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Moscow, 2006.
11. Yun Kit Yeoh, Tao Zuo et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut* 2021; 70: 698–706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
12. Hu J, Zhang L, Lin W et al. Review article: Probiotics, prebiotics and dietary approaches during COVID-19 pandemic. *Trends Food Sci Technol*. 2021; 108: 187–96.
13. Nejadjghaderi SA, Nazemalhosseini-Mojarad E, Asadzadeh Aghdai H. Fecal microbiota transplantation for COVID-19; a potential emerging treatment strategy. *Med Hypotheses*. 2020; 147: 110476.
14. Rajput S, Palliwal D, Naithani M et al. COVID-19 and Gut Microbiota: A Potential Connection. *Indian J Clin Biochem*. 2021; 1–12.
15. Jecko Thachil, Ning Tang et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1023–1026.
16. Dominik Wichmann, Jan-Peter Sperhake, Marc Lütgehetmann Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19 <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
17. Laine L., et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007, 369, 465–473.
18. Sooriakumaran P COX-2 inhibitors and the heart: are all coxibs the same? *Postgrad Med J*. 2006 Apr; 82 (966): 242–245. DOI: 10.1136/pgmj.2005.042234.
19. Søren P. Johnsen, Heidi Larsson, et al. Risk of Hospitalization for Myocardial Infarction Among Users of Rofecoxib, Celecoxib, and Other NSAIDs A Population-Based Case-Control Study. *Arch Intern Med*. 2005; 165 (9): 978–984. DOI: 10.1001/archinte.165.9.978.
20. Malmstrom K., Fricke J., Kotey P., et al. A comparison of rofecoxib versus celecoxib in treating pain after dental surgery: a single center, randomized, double blind, placebo and active comparator controlled, parallel group, single dose study using the dental impactation pain model. *Clin Ther*. 2002. Vol. 24. P. 1549–1560.
21. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Корешков Г.Г. НПВП-индуцированная диспепсия: распространенность и возможность медикаментозной коррекции. *Науч. практ. ревматол.*, 2003, 5, 76–78.
Karateev A.E., Nasonov E.L., Koreshkov G.G. NSAID-induced dyspepsia: the prevalence and the possibility of drug correction. *Sci. practical rheumatol.*, 2003, 5, 76–78.
22. Lai K., Chu K., Hui W. et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med*. 2005, 118 (11), 1271–1278.

Статья поступила / Received 05.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 19.03.2021
Принята в печать / Accepted 22.03.2021

Сведения об авторе

Сас Евгений Иванович, проф. 2-й кафедры (терапии, усовершенствования врачей).

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»
Минобороны России, Санкт-Петербург

Для переписки: E-mail: doctorsas@rambler.ru.

About author

Sas Evgeniy I., prof. at 2nd Dept (Advanced Therapy, Therapy for Doctors).

Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

For correspondence: E-mail: doctorsas@rambler.ru.

Для цитирования: Сас Е.И. Особенности использования НПВС в условиях пандемии. Взгляд гастроэнтеролога. Медицинский алфавит. 2021; (6): 32–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-32-34>

For citation: Sas E.I. Features of NSAIDs' use in pandemic. Gastroenterologist's view. Medical alphabet. 2021; (6): 32–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-32-34>

